Cognición en neuropsiquiatría

Alvaro Antonio Jerez Magaña
Juan Carlos Lara Girón

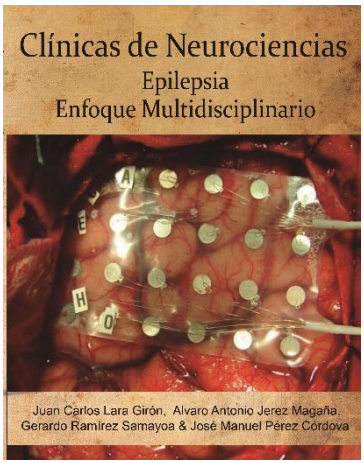
Clínicas de Neurociencias III

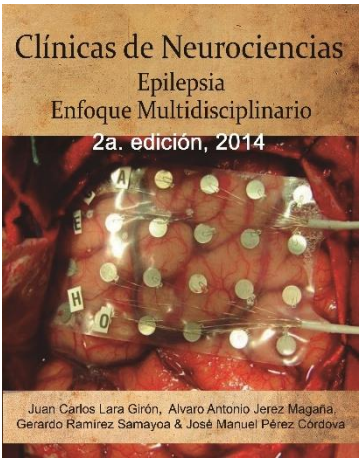
Cognición en neuropsiquiatría

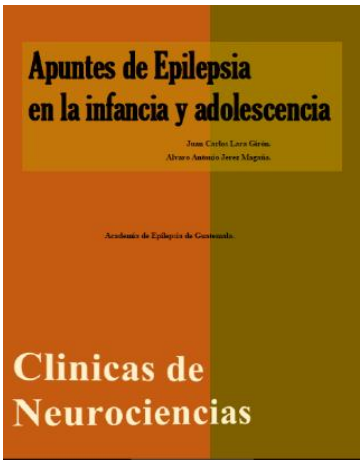
Alvaro Antonio Jerez Magaña
& Juan Carlos Lara Girón

Clinicas de Neurociencias

Otras obras de Humana:







Como citar esta obra:

[Autor del capítulo][Título del capítulo] En: Jerez Magaña AA & Lara Girón JC. Clínicas de Neurociencias III: Cognición en neuropsiquiatría. 1ª Ed, Humana Editores, Guatemala. 2018;
256 pág. (p-[número de página])

Una publicación de la Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG) y del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

Directores Editoriales: Dr Alvaro Jerez Magaña
Dr Juan Carlos Lara Girón

Salvo que en el cntexto del capítulo se especifique lo contrario, todas las fotografías e ilustraciones son originales y propiedad de los autores de cada capítulo.

Serie: "Clínicas de Neurociencias"
Vol. 3: "Cognición en Neuropsiquiatría", Feb 2018
Primera edición: 500 ejemplares.
Impreso por: Humana Editores.

Fieles a la convicción de que el conocimiento científico es propiedad intelectual de la comunidad científica, autorizamos la reproducción parcial o total del contenido de este volumen, por cualquier medio conocido o por conocer, siempre y cuando sea una reproducción SIN FINES DE LUCRO, y se cite apropiadamente a las fuentes. En el caso de las herramientas puede solicitarse la autorización a los autores (Siempre y cuando sea sin fines de lucro)

ISBN: 978-9929-778-18-4

9 789929 778184

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA
7ª Calle "A" 1-62 zona 10, Ciudad de Guatemala, Guatemala
Teléfonos: (502) 2362-3209 Y 32623211.
www.humanagt.org

Es justo agradecer al doctor Alvaro Jerez por su dedicación en la coordinación de este trabajo, a los autores que invirtieron su tiempo y esfuerzo para que esta obra se distinga por su calidad éntre las letras de la medicina en español.

A Diana

Juan Carlos Lara Girón

La excelencia académica se alcanza únicamente a través del esfuerzo cotidiano en la búsqueda de nuevo conocimiento y su aplicación práctica. Este material es el fruto del sacrificio y esfuerzo de los académicos participantes, todos de reconocido prestigio a nivel nacional e internacional. A todos y cada uno de quienes hicieron realidad este proyecto, colegas y amigos que con su pluma plasmaron lo mejor de sí mismos compartiendo desinteresadamente su conocimiento para el beneficio de la humanidad, mi gratitud, admiración y respeto.

A mi esposa Leonor, a Alvaro, Fernando, Stephanie y Samira, con todo mi amor.

Alvaro Antonio Jerez Magaña

Presentación:

Estimado lector, en esta oportunidad, el Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional, "HUMANA", se ha propuesto llevar a sus manos una obra centrada en un tema de mucha actualidad sobre el cual recién se ha comenzado a dar la importancia que merece y aún falta mucho por escribir, la "neurocognición" y el impacto de amplia variedad de patologías psiquiátricas y neuropsiquiátricas e intervenciones farmacológicas tienen sobre la misma, un tópico que cada día despierta mayor interés en todos los ámbitos científicos.

Con ese propósito nos pusimos como meta reunir un grupo de los científicos mas destacados tanto en el ámbito nacional como allende nuestras fronteras, y que de una u otra forma han estado involucrados en el estudio de las funciones neuro-cognitivas y su relación con las diferentes disciplinas científicas.

La función neuro-cognitiva constituye una parte medular de la vida funcional de las personas y es además, uno de los factores más determinantes de la calidad de vida del individuo. Esta función puede verse entorpecida por el declinamiento normal que se presenta como parte del proceso de senescencia, asi como por otros factores, algunos fisiológicos como la calidad de sueño, la dieta y el estrés oxidativo, y otros más que trascienden la fisiología, tales como las patologías neuropsiquiátricas y el uso de medicamentos.

Afortunadamente, el cerebro es un órgano poseedor de enorme capacidad regenerativa, cuya plasticidad puede llevar a la persona afectada por algún insulto al mismo, a recuperar diversos grados de la funcionalidad comprometida. Esta recuperación funcional puede resultar favorecida o no con nuesras intervenciones.

A lo largo de esta obra un grupo de neurocientíficos irán develando los secretos de esta interacción entre la cognición y los diversos aspectos de la vida cotidiana, la neuro-fisiología, la neuro-psicopatología, la neuro-psicofarmacología y la neuro-rehabilitación, para que el lector no familiarizado con estos temas pueda ir entrando en contacto con este apasionante campo de las neurociencias; y para que el lector familiarizado con esta pueda poner al día sus conocimientos.

El propósito que nos anima es sentar las bases teóricas para posteriormente ir disecando en detalle cada una de estas funciones, a fin de lograr la iluminación en toda la magnitud y poder plasmar en reportes sucesivo los complementos que por razones de espacio no pudieron ser profundizados en este material.

Los editores responsables de la presente obra queremos dejar expresado nuestro más profundo agradecimiento a ese grupo de científicos sin cuyo aporte desinteresado este trabajo no hubiese sido posible.

Nuestra admiración y reconocimiento, así como nuestro más profundo agradecimiento para los autores y sus colaboradores que participaron en esta edición, los profesores:

Victor Hugo Álvarez Valdez.
Deepa Burman.
Mary Jane Cordero Cizón
Ana Ruth Diaz Victoria.
Walter Rodrigo Duarte Celada.
Reyna M, Durón Martínez.
David Andrés González.
Juan José Jerez Diaz.
Alvaro Antonio Jerez Pietropaolo.
Alicia Kruzelock.
Nuria Lanzagorta Piñol.
Jorge Alfredo León Aldana.
María de los Ángeles Livengood de Sanabria.
Steven Mc Cormick.
Humberto Nicolini Sánchez.
Seithikirippu R. Pandi Perumal
Carlos Ramírez Monterroso.
Oscar Gerardo Ramírez Samayoa.
Byron Recinos del Cid.
Abel Alejando Sanabria Sanchinel.
Jason R Soble.

Muchas gracias por su apoyo y por el esfuerzo invertido en el desarrollo de este material.

No nos queda más que desearles un grato recorrido por este material.

Alvaro Antonio Jerez Magaña *Juan Carlos Lara Girón*

Editores / Compiladores.

Contenido:

Capítulo 1 FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS, DESARROLLO Y LOCALIZACIÓN ANATOMO/FUNCIONAL.

Carlos Ramírez Monterroso. (Guatemala). 1
Funciones cognitivas de la corteza prefrontal. 3
División anátomo-funcional de los lóbulos frontales. 4
Síndromes disfuncionales de las áreas prefrontales. 6
Disfunción cognitiva en la epilepsia. 6
Principales pruebas de evaluación de las funciones cognitivas y ejecutivas. 7
Referencias bibliográficas. 9

Capítulo 2 GENETICA DE LA NEUROCOGNICIÓN.

Humberto Nicolini Sánchez (México). 11
Introducción. 11
Endofenotipos cognitivos. 13
Ejemplos de genes candidatos que afectan la cognición. 18
Referencias bibliográficas. 20

Capítulo 3 ESTRES OXIDATIVO, RESPUESTA INMUNE Y DESEMPEÑO COGNITIVO.

Byron Recinos del Cid (Guatemala). 23
Introducción. 23
Estrés oxidativo. 24
¿Por qué nos interesa el estrés oxidativo en neurobiología? 25
Estrés oxidativo e inflamación ¡Quién fue primero? 27
Los malos de la película son siempre malos y los buenos son siempre buenos? 27
Inflamación, estrés oxidativo y metabolismo, primeras vinculaciones con la cognición. 29
Inflamación crónica, resistencia a la insulina y deterioro cognitivo. 30
Mecanismos que facilitan el aumento de la resistencia periférica a la insulina. 30
El papel de las especies reactivas. 31
Cómo la resistencia a la insulina puede llevar a disfunción neuronal, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. 31
Neuronas, estrés oxidativo y desarrollo de enfermedad de Alzheimer. 33
Deterioro cognitivo, mecanismos asociados. 34
Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, vinculaciones a través del sistema hormonal. 34
Neuroprogresión. 35
Referencias bibliográficas. 35

Capítulo 4 SUEÑO Y COGNICION.

Deepa Burman (EEUU).
Steven McCormick (EEUU).
Seithikirippu R Pandi-Perumal (Canadá). 37
Introducción. 37
Mecanismos básicos del rendimiento cognitivo y sueño. 38
Estudios de neuroimágenes funcionales (fRM). 39
Sistema de sincronización circadiano. 40
Neuroquímica del sueño y el despertar. 40
Neurocognición en los trastornos del sueño. 41
Trastornos de los ritmos circadianos. 41
Insomnio. 42
Apnea obstructiva del sueño. 42
Deprivación de sueño. 44
Narcolepsia. 44
Los efectos cognitivos del tratamiento de los trastornos del sueño. 45
CPAP y mejoría cognitiva. 45
Terapia cognitivo-conductual (TCC) y mejora cognitiva. 45
Hipnóticos y cognición / Medicinas para el sueño y cognición. 46
Terapias lumínicas en sueño y cognición. 47
Sueño y cognición en adultos mayores. 48
Husos de sueño y cognición. 49
Conclusión. 49
Referencias bibliográficas. 49

Capítulo 5 REDES NEURONALES.

Reyna M Durón (Honduras). 53
Generalidades. 53
Biología básica de las redes neuronales. 54
Diferencias sexuales en la función cerebral y sus redes. 55
Redes neuronales humanas y artificiales. 55
La conectómica: de células a redes y conexiones. 56
Redes neuronales defectuosas en epilepsia. 57
Redes neuronales y rehabilitación. 58
Redes neuronales y cirugía lesional. 60
Tratamiento de redes neuronales epilépticas. 60
Referencias bibliográficas. 61

Capítulo 6 NUTRICION Y DESEMPEÑO COGNITIVO.
Mary Jane Cordero Cizon (Guatemala). 63
Generalidades. 63
Nutrientes implicados. 65
Lípidos. 65
Colesterol. 67
Ácidos grasos poli-insaturados. 67
Eicosanoides y docosanoides. 69
Dieta cetogénica. 69
Carbohidratos. 70
La glucosa. 70
Control del nivel de glucosa. 71
Efectos de la dieta de bajo contenido en carbohidratos. 72
Insulina. 72
Inulina. 73
Enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos. 74
Proteínas. 75
Klotho. 75
Serotonina. 76
Enfermedades relacionadas con proteínas. 77
Antioxidantes naturales. 78
Vitaminas antioxidantes. 78
Minerales. 84
Otros compuestos y/o actividades que influyen en la nutrición y cognición. 87
Dieta mediterránea. 88
Dieta DASH. 88
Referencias bibliográficas. 88

Capítulo 7 EVALUACION DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN EL AMBIENTE CLÍNICO.
Nuria Lanzagorta Piñol (México). 93
Generalidades. 93
Consideraciones clínicas en la evaluación neuropsicológica. 94
Pruebas neuropsicológicas para evaluar las principales funciones cognitivas. 94
Evaluación cognitiva en poblaciones especiales. 106
Evaluación de las funciones cognitivas en pacientes con epilepsia. 107
Conclusiones. 107
Referencias bibliográficas. 108

Capítulo 8 FUNCIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE.

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa (Guatemala). 111
Introducción. 111
Alteraciones cognitivas en esclerosis múltiple. 113
Tratamiento del déficit cognitivo. 119
Neuroimágenes y cognición. 119
Conclusiones. 120
Referencias bibliográficas. 121

Capítulo 9 IMPACTO NEUROCOGNITIVO DE LAS PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS MAS FRECUENTES EN ADULTOS.

Alvaro Antonio Jerez Magaña (Guatemala).
Alvaro Antonio Jerez Pietropaolo (Guatemala).
Juan José Jerez Díaz (El Salvador). 125
Generalidades. 125
Enfermedad de Alzheimer. 132
Enfermedades del espectro ansioso. 144
Enfermedades del espectro afectivo. 147
Psicosis. 149
Adicciones. 152
Crisis psicogénicas no epilépticas. 168
Conclusiones. 169
Agradecimientos. 169
Referencias bibliográficas. 170

Capítulo 10 PATRONES DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS CRÓNICOS.

Jorge Alfredo León Aldana (Guatemala) 185
Introducción. 185
Aspectos generales de las afecciones cognitivas en la epilepsia. 186
Altearaciones cognitivas y conductuales en las epilepsias benignas de la infancia. 188
Epilepsias generalizadas idiopáticas. 189
Epilepsias focales. 189
Epilepsia del lóbulo temporal. 189
Encefalopatías epilépticas en la edad pediátrica. 190
Síndrome de West. 190
Epilepsia miocrlónico astática, Síndrome de Dosse. 191
Síndrome de Lexxox Gastaut. 191
Síndrome de Dravet. 192
Referencias bibliográficas. 192

Capítulo 11 IMPACTO DE LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES SOBRE EL DESEMPEÑO COGNITIVO.
Abel Alejandro Sanabria Sanchinel (Guatemala)
Víctor Hugo Álvarez Valdéz (Guatemala)
María de los Ángeles Livengood de Sanabria (Guatemala) 195
Cognición epilepsia. 195
Fármacos antepilépticos y cognición. 196
Fármacos antiepilépticos clásicos (Primera generación, segunda generación y benzodiacepinas. 197
Fármacos antiepilépticos nuevos (tercera generación). 202
Situaciones especiales. 211
Impacto de la cognición y desarrollo de los fármacos antiepilépticos. 211
Referencias bibliográficas. 213

Capítulo 12 CIRUGIA DE EPILEPSIA: IMPACTO SOBRE LA NEUROCOGNICIÓN.
Juan Carlos Lara (Guatemala)
Walter Duarte (Guatemala) 217
Efectos de la cirugía de epilepsia. 217
Efectos neuro-cognitivos de la neuromodulación cerebral. 219
Estimulación vagal. 220
Estimulación intracraneal. 222
Estimulación del tálamo. 223
Estimulación del hipocampo. 224
Estimulación cerebelosa. 224
Estmiluación sensible. 225
Conclusión. 226
Referencias bibliográficas. 227

Capítulo 13 PLASTICIDAD COGNITIVA Y REHABILITACION POST-QUIRÚRGICA.
David A González (Estados Unidos)
Jason R Soble (Estados Unidos)
Alicia Kruzelock (Estados Unidos) 229
Intervenciones quirúrgicas. 229
Plasticidad en el cerebro. 231
Rehabilitación cognitiva. 232
Conclusiones. 234
Referencias bibliográficas. 235

Capítulo 14 REHABILITACION NEUROPSICOLÓGICA EN EPILEPSIA.
Ana Ruth Díaz Victoria (México) 237
Introducción, epilepsia y neuropsicología. 237
Manifestaciones cognoscitivas en la epilepsia. 238
Manifestaciones psicológicas y conductuales en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). 239
Rehabilitación neuropsicológica y rehabilitación cognitiva. 241
Evidencia de la rehabilitación cognitiva en pacientes epilépticos postquirúrgicos. 242
Aspectos psicosociales de la epilepsia y su intervención. 246
Estigma social. 247
Estado afectivo-emocional del paciente con epilepsia. 248
Envejecimiento cognitivo acelerado. 249
Costos del cuidado de la epilepsia. 250
Conclusiones. 251
Referencias bibliográficas. 253

Autores

CANADA

Seithikirippu R. Pandi-Perumal
Somnogen Canadá Inc.
Pandiperumal2016@gmail.com

Magister en Ciencias Botánicas.
Presidente y Director Ejecutivo: SOMNOGEN Canadá Inc., Toronto Canadá.
Reconocido investigador del sueño, nacional e internacionalmente, autor de muchas publicaciones. Su área general de investigación incluye sueño y ritmos biológicos.
Editor reconocido en el campo de la medicina de sueño, más de 20 volúmenes editados sobre temas relacionados con el sueño.
Mención honorífica, NY Times, 2004.
Galardonado con el prestigioso premio Bharat Gauray (22 Ene 2013), por la "India International Friendship Society", premio otorgado a personalidades luminosas en la India y el extranjero, que han hecho contribuciones destacadas en sus campos personalizados, ciencia y tecnología, educación, política y trabajo social, industria proveedora de servicios, etc.

Editor de:
Melatonin: Biological Basis of Its Function in Health and Disease (Landes Biosciences, USA, 2005).
Neuroendocrine Correlates in Sleep/Wakefulness (Springer-Verlag, USA, 2005).
Sleep and Sleep Disorders: A Neuropsychopharmacological Approach (Landes Biosciences / Eureka.com y Springer SBM, USA, 2006).
Clinical Pharmacology of Sleep (Birkhauser-Verlag, Suiza, 2006).
Sleep Disorders: Their impact on public health (Informe Healthcare, UK, 2006).
Neuroimunology of Sleep (Springer-Verlag, USA, 2007).
Neurochemistry of Sleep and Wakefulness (Cambridge University Press, England, 2007).
Melatonin: From molecules to therapy (NovaScience Publishers, New York, USA, 2007).
Primary Care Sleep Medicine (Humana Press/Springer-Verlag, USA, 2007).
Sleep and Psychosomatic Medicine (Inform Healthcare, UK, 2007).
Experimental Endocrinology and Reproductive Biology (Science Publishers, NH, USA, 2007)
Serotonin: Physiology, functions and regulation (Birlhauser-Verlag, Suiza, 2008).
Sleep and Quality of Life in Medical Illness (Humana/Springer, USA, 2008).
Sleep Disorders: Diagnosis and Therapeutics (Informa Healthcare, UK, 2009).
Narcolepsy: A Clinical Guide (Springer, 2010).
Principles and Practice of Geriatric Sleep Medicine (Cambridge University Press, UK, 2010).
GABA and Sleep: Molecular, Functional, and Clinical Aspects (Birkhauser-Verlag, Suiza, 2010).
REM Sleep: Mechanism and Function (Cambridge University Press, Inglaterra, 2010)

Publicaciones:
- 124 Artículos en Revistas con Arbitraje.
- 5 Libros.
- 41 Capítulos de libro.
- 4525 Citas a sus trabajos.

EL SALVADOR

Juan José Jerez Díaz

Hospital Nacional de Salud Mental, Guatemala, CA.
CITACA "Centro Internacional para el Tratamiento de las Enfermedades Afectivas y la Conducta Adictiva", Guatemala, CA.
drjerezdiaz@gmail.com

Médico Cirujano por la Universidad Nacional de El Salvador.
Residente de Segundo Año de Psiquiatría en el Hospital Nacional de Salud Mental, Programa de post grado del convenio USAC/HNSM, Guatemala.
Fellowship del Departamento de Investigación en HUMANA Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.

Publicaciones:
1 Capítulo de libro.

ESTADOS UNIDOS

Deepa Burman

dr.deepa.burman@gmail.com

Medicina Familiar.
Medicina de Sueño.
Board Certification in Obesity Medicine.
Medical Education Research Certificate.
Clinical Assistant Professor of Family Medicine – School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.
Director of Resident Research and Scholarity Activity – University of Pittsburgh Medical Center McKeesport Family Medicine Residency, McKeesport, PA.
Sleep Physician – Shadyside Family Health Center, University of Pittsburgh Medical Center, Shadyside, PA.
Attending Physician – UPMC McKeesport, Hospital, University of Pittsburgh Medical Center, McKeesport, PA.
Sleep Medicine Consultant/Physician – Latterman Family Health Center, University of Pittsburgh Medical Center, McKeesport, PA.
Clinician Faculty, Department of Pulmonology and Sleep Medicine – Children's Hospital of UPMC, Pittsburgh, PA.
Co-Director Obesity Medicine Certification Track – University of Pittsburgh Medical Center, McKeesport Family Medicine Residency, McKeesport, PA.
Director of Home Sleep Study Program UPMC McKeesport – UPMC McKeesport Hospital, University of Pittsburgh Medical Center, McKeesport, PA.

Member of:
American Academy of Family Physicians.
Pennsylvania Academy of Family Physicians.
American Academy of Sleep Medicine.
Pennsylvania Sleep Society.
American Association of Physicians of Indian Origin.
American Association of Physicians of Indian Origin in Sleep.
Society of Teachers of Family Medicine.
Family Medicine Education Consortium

Honors:
Editorial Board Member "Sleep Vigilance" (2016).
Member of Sleep Medicine Test Writing Committee (2016).
Reviewer for abstracts for Society of Teachers in Family Medicine (2015 – present).
Reviewer for abstracts in 21th WONCA World Conference for Family Doctors (2016)
Session Co-Chair at Annual Professional Sleep Society Meeting (2016)
Reviewer for AAFP national curriculum guideline on "Scholarity Activity and Information Mastery" (2015)
Reviewer for AAFP national curriculum guideline on "Practice Based Learning and Improvement" (2016)
Reviewer of Articles for American Family Physicians

Publicaciones
7 Artículos en Revistas con Arbitraje.
3 Capítulos de Libros.

David Andrés González

Department of Neurology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, EEUU.
gonzalesd15@uthscsa.edu

Clinical Neuropsychologist & Assistant Professor, Department of Neurology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, EEEE

Member of:
American Psychological Association.
International Neuropsychological Society.
National Academy of Neuropsychology.
National Latina/o Psychological Association.
Bexar County Psychological Association.

Honors:
Reviewer for the "Archives of Clinical Neuropsychology".
Reviewer for "The Clinical Neuropsychologist"
President (2017) of the Bexar County Psychological Association.

Publicaciones:
11 Artículos en Revistas con Arbitraje.
1 Capítulo de Libros.

Alicia Kruzelock

akruzelock@gmail.com

University of Texas Health Science Center at San Antonio. Department of Neurology, San Antonio, Texas, EEUU

Steven McCormick

Licenciatura en Medicina.
Residente de Segundo año en Médicina Familiar.

Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh.
Residencia en Medicina Familiar en Universidad de Pittsburg, Pennsylvania, EEUU.

Jason R Soble

Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago, Illinois, EEUU

soble@uic.edu

Assistant Professor of Clinical Psychiatry and Neurology, Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago, Illinois, EEUU.

Member of:
American Academy of Clinical Neuropsychology.
American Psychological Association.

Honors:
Reviewer for the "Archives of Clinical Neuropsychology".
Reviewer for "The Clinical Neuropsychologist".
Reviewer for the "Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology".
Reviewer for "Assessment".
Reviewer for "Brain Injury".

Publicaciones
27 Artículos en Revistas con Arbitraje.
2 Capítulos de Libros
153 Citas a sus trabajos.

GUATEMALA

Abel Alejandro Sanabria Sanchinel.

HUMANA "Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional"
abelsanabria@yahoo.es

Médico Cirujano (USAC)
Neurólogo de adultos (Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España).

Miembro de:
- Sociedad Aragonesa de Neurología (SARAN).
- Sociedad Española de Neurología (SEN).
- Asociación Guatemalteca de Neurología (AGN).
- American Academy of Neurology (AAN).
- Asociación de Médicos Escritores de Guatemala.

Publicaciones:
- 12 Artículos en Revistas con Arbitraje.
- 2 Artículos en Revistas sin Arbitraje.
- 5 Capítulos de libro.
- 17 Comunicaciones en Congresos de Neurología.

Alvaro Antonio Jerez Magaña.

HUMANA "Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional", Guatemala, CA.
HYGEA NEUROCIENCIAS "Centro de Estudio de Enfermedades Neuropsiquiátricas y Neurodegenerativas", Guatemala, CA.
ajerezm@gmail.com

Médico Psiquiatra (USAC/IGSS).
Post-grado Universitario en Trastornos Bipolares (Universidad Favaloro, BsAs, Argentina).

Jefe de Departamento de Docencia e Investigación – HUMANA Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.
Director General de CITACA (Centro Internacional para el tratamiento de los Trastornos Afectivos y de la Conducta Adictiva, Guatemala, Guatemala).
Director Científico Revista "Carta Médica" (Guatemala).
Catedrático del Programa de Postgrado en Psiquiatría – Convenio USAC / HNSM / IGSS

Miembro de:
- Sibpair Publication Committee (Texas Tech University Health Science Center, Center of Excellence in Neurosciences).
- International Society of Bipolar Disorders.

Miembro fundador:
- AEG (Academia de Epilepsia de Guatemala).
- INGASU CONSORTIUM (International Neuro Genetics Association of Spanish America and United States Consortium).
- RIEEEN (Red Iberoamericana para el Estudio de las Epilepsias y Enfermedades Neurodegenerativas).
- RUDISME (Red Universitaria de Discapacidad y Salud Mental, Madrid, España).

Honores:
- Miembro de Honor del Colegio Cubano de Neuropsicofarmacología (CCuNP).
- Miembro de Honor del Colegio de Neuropsicofarmacología del Litoral (Santa Fe, Argentina).
- Global Award for Excellence in Medical Education" – IOCIM 2010.
- Past-President: ACAP (Asociación Centro-americana de Psiquiatría).

<u>Publicaciones:</u>

15	Artículos en Revistas con Arbitraje.
4	Artículos en Revistas sin Arbitraje.
11	Capítulos de libros.
6	Libros
168	Citas a sus trabajos

Alvaro Jerez Pietropaolo

CITACA "Centro Internacional para el Tratamiento de los Trastornos Afectivos y de la Conducta Adictiva", Guatemala, C. A.
aajerezp@gmail.com

Estudiante de Psicología Clínica – Universidad Mariano Gálvez de Guatemala.
Fellowship Departamento de Docencia e Investigación – HUMANA Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional, Guatemala, Guatemala.
Research Manager – CITACA, Guatemala, Guatemala.
CITACA (Centro Internacional para el Tratamiento de los Trastornos Afectivos y de la Conducta Adictiva, Guatemala, C.A.).
Certificado en "Psicoeducación en Trastornos Bipolares"

Publicaciones:
1 capítulo de libro.

Byron Recinos del Cid, MD MSc

recinos_delCid@yahoo.com

Médico-Cirujano – USAC.
Maestría en Psiquiatría.
Sub-especialista en Neuropsiquiatría.
Sub-especialista en Enfermedad Bipolar.
Catedrático del Programa de Postgrado en Psiquiatría – Convenio USAC/HNSM.
Presidente del Capítulo Guatema de la International Society of Bipolar Disorders.

Carlos Ramírez Monterrosa, MD MSc

kikeshoony@yahoo.com

Médico Cirujano – USAC
Pediatria – USAC/HGSJDD
Maestría en Neurología Pediátrica – USAC/HGSJDD.
Sub-especialidad en Cefaleas
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana
Decano de la Facultad de Psicología – Universidad Mariano Gálvez de Guatemala

Jorge Alfredo León Aldana, MD MSc

HUMANA "Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional", Guatemala, CA
jleonal@yahoo.com.mx

Médico Cirujano (USAC)
Maestría en Pediatría (USAC / HGSJDD)
Maestría en Neurología Pediatrica (USAC/HJS JDD)
Maestría en Neurofisiología (USAC/HJSJDD)
Maestría en Epileptología (UNAM, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, México)
Catedrático del Post-grado en Neurología Pediátrica, Convenio USAC / HGSJDD
Miembro fundador: AEG (Academia de Epilepsia de Guatemala).
Epileptólogo: HUMANA, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.

Publicaciones:
3 Capítulos de libro

Juan Carlos Lara Girón

"HUMANA" Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional, Guatemala, CA.
Neurocirugía Etereotáctica y Funcional.
juancarlos.lara@humanagt.org

Médico Cirujano (USAC).
Cirugía de Epilepsia (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, DF.
Director, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia.
Miembro Fundador de la Academia de Epilepsia de Guatemala.

Publicaciones:
6 Artículos en Revistas con arbitraje
3 Capítulos de libro
4 Libros
7 Citas a sus trabajos

María de los Ángeles Livengood de Sanabria

marlellive@gmail.com

Médico Cirujano (USAC).
Maestría en Pediatría (USAC/Hospital Roosevelt).
Maestría en Neonatología (USAC/Hospital Roosevelt).

Mary Jane Cordero Cizon

Tu Plato Fuerte
maryjaneccm@gmail.com
tuplatofuerte@gmail.com

Nutricionista – Universidad de San Carlos de Guatemala.
Ingeniería de Alimentos – Universidad del Valle de Guatemala.
Diplomado Superior en Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria (2016). Universidad en Ciencias Empresariales y Sociales. Post-grado. Centro Argentino de Terapia Cognitiva y Racional Emotiva Conductual CATREC.
Past-President – Asociación de Nutricionistas de Guatemala.
Asesor nutricional: Centro de Asesoría en Alimentación y Nutrición, USAC (1998-99).
Asesor nutricional: CONAPLAM, 2005.
Asesor nutricional: Servicio de Alimentos, Walmart (2008).
Asesor nutricional: Ancianato Sta Lucía Cotzumalguapa, Escuintla (2008-9).
Clínica Médica Licorera Nacional (2006 a la fecha)
Clínica Médica SIB (2012-13).
Clínica Médica Naturaceites (2016 a la fecha).
Clínica Médica EEGSA (2016 a la fecha)
Catedrático: Instituto Femenino de Estudios Superiores (IFES).
Catedrático: Escuela para Chef Las Margaritas.
Coordinadora: Comisión de Educación Contínua – Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala (1998-2000).
Coordinadora: Comité de Desechos Sólidos Hospitalarios – Hospital Nacional de Salud Mental (2002-4).
Jefe de Departamento de Nutrición – Hospital Nacional de Salud Mental (2000-4).
Manejo Nutricional de Enfermedades Neuropsiquiátricas – Asociación Humana ONG (2016)
Profesor Pre-titular: Clínica Dietética del Centro de Asesoría en Alimentación y Nutrición – Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia (1998-2000).

Publicaciones:
9 Artículos en Revistas sin Arbitraje.
2 Capítulos de libro.
2 libros.
Artículos de Prensa.

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa

Departamento de Medicina Interna, Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.
ogramirezs@msn.com

Médico Cirujano – Universidad de San Carlos de Guatemala.
Medicina Interna – Universidad de San Carlos de Guatemala.
Neurología – Universidad de San Carlos de Guatemala.
Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional San Juan de Dios, Guatemala.
Catedrático del Post-grado de Medicina Interna Convenio USAC - HGSJDD

Publicaciones:
7 Artículos en Revistas sin Arbitraje.
3 Capítulos de libro.
Varias Revisiones de tesis.

Victor Hugo Álvarez Valdéz
vicalve89@hotmail.com

Universidad de San Carlos de Guatemala.
Medico Residente – Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA".

Walter Rodrigo Duarte Celada
walrodc99@hotmail.com

Médico Cirujano – Universidad de San Carlos de Guatemala.
Médico Residente – Texas Tech University Health Science Center, Texas, EEUU.

Publicaciones:
1 Artículo en Revistas con Arbitraje.
1 Capítulos de libro.
2 Posters en Congresos Latinoamericanos.

HONDURAS

Reyna M Durón Martínez

Neurología, Neurofisiología, Epileptología

Reynaduron2002@yahoo.com

Profesora Investigadora Asociada, Universidad Tecnológica Centroamericana UNITEC – Facultad de Ciencias de la Salud. Honduras

Especialista en Neurología, Egresada de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Sub-especialista en Epilepsia y Neurofisiología Clínica – Egresada de UCLA - University of California en Los Angeles y Epilepsy Center of Excellence, West LA, VA Medical Center, EEUU.

Directora, Unidad de Investigación Científica, Fundación Lucas para la Salud.

Investigadora Asociada, GENESS Genetic Epilepsy Studies in the Americas.

Profesional Advisory Board, Epilepsy Foundation of Greater Los Angeles, EEUU.

ExDirectora General, Revista Médica Hondureña.

<u>Publicaciones:</u>

- **34 Artículos en Revistas con Arbitraje.**
- **6 Capítulos de Libros.**
- **676 Citas a sus trabajos.**

MEXICO

Ana Ruth Díaz Victoria

Jefe del Departamento de la Unidad de Cognición y Conducta
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Tlalpan, México
anaruthdv@hotmail.com

Psicología Cognitiva
Neuropsicología
Magister en Diagnóstico y Rehabilitación Neuropsicológica, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Puebla.
Jefe de la Unidad de Cognición y Conducta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Tlalpan, México.
Responsable de la Residencia en Neuropsicología Clínica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Universidad Nacional Autónoma de México.
Miembro del Comité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México.
Miembro Fundador de la Asociación Mexicana de Neuropsicología, A.C.
Miembro de la Sociedad Mexicana de Médica Sur.
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología.
Miembro de la Asociación Mexicana de Egresados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Miembro fundador del Grupo Interdisciplinario Mexicano de Investigación en Neuro-oncología.
Vocal de la mesa directiva del Grupo Interdisciplinario Mexicano de Investigación en Neuro-oncología.
Nombramiento Honorífico de Consejera Técnica Especializada de la Comisión Nacional de Ética Psicológica

<u>Publicaciones:</u>
7 Artículos en Revistas con arbitraje.
1 Data Set.
2 citas a sus trabajos

Humberto Nicolini Sánchez

GRUPO MÉDICO CARRACCI
Carracci 107 Extremadura Insurgentes
Ciudad de México
México 03740
nicolini_humberto@yahoo.com

Psiquiatría: Hospital Español de México
Instituto Mexicano de Psiquiatría
Examen del Consejo Mexicano de Psiquiatría (Mención)
Estudios de Doctorado (Mención Honorífica)
Investigador "F" – Comisión de los Institutos Nacionales de Salud asignado a la Dirección de Hospitales Psiquiátricos SSA (Desde agosto de 2009).
Investigador Nacional nivel III – Sistema Nacional de Investigadores (SNI)
Asesor – Instituto de Ciencia y Tecnología del D.F. México
Profesor de asignatura – Post-grado de Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México (Del 2004 al presente).
Miembro de la Academia Mexicana de Medicina
Editor de la Revista "CNS SPectrum" en español a partir de 2009

Miembro del Comité editorial de:
Annals of Clinical Psychiatry.
Current Psychiatric Reviews.
Salud Mental.
CNS spectrums.
Psiquiatría y Salud Integral.
Notitoc.
Revista Brasileira de Psiquiatría.
Internacional Journal of Neuropsychopharmacology.
International Journal of Psychiatry.

<u>Publicaciones:</u>
164 Artículos en Revistas con arbitraje.
32 Capítulos de Libros.
7 Libros.
Más de 600 citas a sus trabajos

Nuria Lanzagorta Piñol

GRUPO MEDICO CARRACCI
Carracci 107, Extremadura Insurgentes
Ciudad de México
03740, México
nuria.lanzagorta@gmail.com

- Psicologa: Universidad Iberoamericana, México (Reconocimiento a la Excelencia Académica).
- Postgrado en Neuropsicología y Demencias – Universidad de Barcelona.
- Jefe de Investigación Clínica – Grupo Médico Carraci, Ciudad de México.
- Miembro fundador del Colegio Mexicano de Neuropsicología.
- Miembro de la Society for Research on Nicotine and Tobacco, EEUU.
- Estudios especializados en tabaquismo avalados por la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachussets y cursados en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey (UMDNJ).
- Colaboradora en diversos proyectos de investigación en las áreas de Psicología Social, Clínica y Experimental, enfocándose actualmente al estudio de variables genéticas, neuropsicología y personalidad de diversos padecimientos mentales.
- En el área clínica se dedica al diagnóstico neuropsicológico, así como a la intervención terapéutica de pacientes con adicción a la nicotina.
- Docente en Universidad Panamericana, México.
- Ha difundido su colaboración científica en diversas publicaciones y foros y congresos nacionales e internacionales.

<u>Publicaciones:</u>

25 Artículos en Revistas con Arbitraje
5 Capítulos de libro
Más de 600 citas a sus trabajos

Capítulo 1

Funciones neurocognitivas, desarrollo y localización anatomo/funcional.

Abreviaturas:

AMS: Área motora suplementaria.
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Carlos Ramírez Monterrosa, MD, Msc [1, 2, 3, 4.]

1. Neurólogo Pediatra.
2. Sub-especialidad en Cefaleas.
3. Decano, Facultad de Psicología, Universidad Mariano Gálvez de Guatemala.
4. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional – HUMANA.

kikeshoony@yahoo.com

Ya en la antigüedad, tanto Hipócrates (460-377 AC) como posteriormente, Galeno (129-216 DC) especularon que las actividades mentales estaban localizadas en el cerebro, pero no fue hasta que Thomas Willis, en el siglo XVII, que alguien le atribuyo a la corteza cerebral las funciones mentales superiores. Posteriormente, en el siglo XIX, en 1807, el anatomista francés, Francois Chaussier (1746-1828) fue el primero en hacer una adecuada descripción de los lóbulos frontales y creo la división del cerebro en los diferentes lóbulos [(1)].

Años más tarde, en 1865, Paul Broca (1824-1880) describió varios casos de afemia* en pacientes con lesión en el giro frontal inferior del hemisferio izquierdo y en 1968 el Dr. John Harlow describe el famoso y ampliamente conocido caso de Phineas Gage (ver figura 1), quien luego de sufrir una lesión frontal, presento severas alteraciones conductuales, ambas descripciones clarificaron un poco más las dimensiones tanto comportamentales como lingüistas de los lóbulos frontales [(2)].

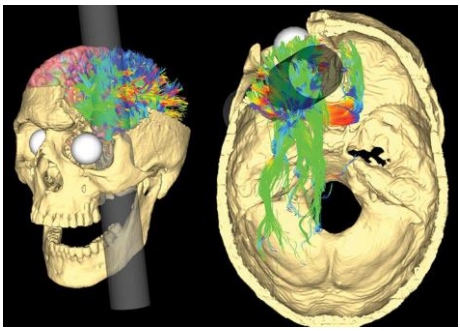


Figura 1. Representación de la lesión de Phineas Gage. Reproducida de www.slate.com/content/dam/slate/articles/health_and_science/science/2014/05/phineas_gage/140505_SCI_PhineasGage_Simulated.jpg.CROP.original-original.jpg

* Pérdida de la capacidad de hablar, esta puede ser causada tanto por trastornos neurológicos como por problemas emocionales (Nota de los editores).

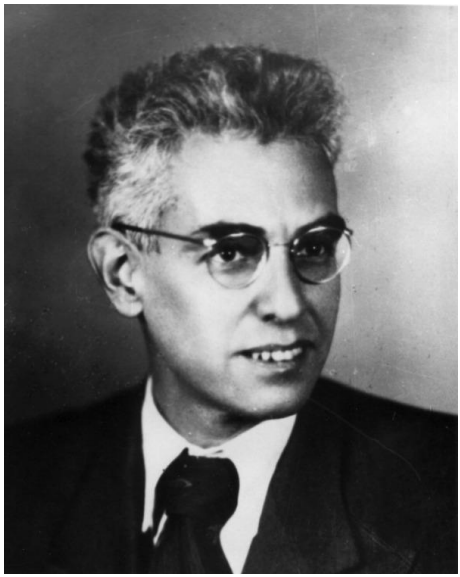


Figura 2. Aleksandr Lúriya; imagen de dominio público reproducida de: Unknown (picture taken around 1940s) - UCSD Luria Homepage, commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3774005.

En el siglo XX, hubo muchos más progresos gracias a los múltiples estudios de grandes investigadores como Alexander Luria (1902-1977) [(3)], quien describió las secuelas neurológicas de los daños del lóbulo frontal en soldados (ver figura 2), así mismo su discípulo Elkonon Golberg, cuyo aporte principal quizá haya sido escribir su libro, "*El lóbulo frontal, las funciones ejecutivas y la mente civilizada"* [(4)], otras contribuciones importantes fueron dadas con el aparecimiento tanto de la era de la psicocirugía, como la neurología del comportamiento, de igual manera, otros avances se lograron con en el desarrollo de los estudios de neuroimágenes y estudios cerebrales de neuroimágenes funcionales, todos estos aportes ayudaron a delinear con más precisión las regiones frontales, sus diferentes circuitos y redes, relacionadas a operaciones especificas cognitivas y emocionales [(5)].

Ahora en nuestro siglo XXI, está plenamente establecida la relación directa que existe entre los lóbulos frontales, sus diferentes circuitos subcorticales y corticales con diferentes y múltiples funciones: la conducta racional, relaciones abstractas, diferentes tipos de pensamiento, la autoconciencia, la autocrítica, el aprendizaje, ser capaces de predecir las consecuencias de nuestros actos, el razonamiento, la capacidad de generar estrategias para solucionar problemas, el lenguaje, el control motor, la motivación, la atención, la voluntad, la percepción, la afectividad, la personalidad, la memoria de trabajo, elaborar proyectos, conductas activas, y autónomas que dependen todas estas, de los denominados "procesos cognitivos", con los que podemos entonces trasformar nuestros pensamientos en planes, decisiones y acciones que nos permiten alcanzar y hacer realidad nuestras metas y objetivos, siendo conocidas estas últimas como "funciones ejecutivas" [(6)], término, atribuido a Muriel Lezak, quien lo describió ampliamente en su artículo " *The problem of assessing executive functions*" [(7)]: las funciones ejecutivas como las capacidades mentales

esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente y le atribuye cuatro componentes esenciales:

a) Formulación de metas, que consiste en la capacidad de generar y seleccionar estados deseables en el futuro
b) Planificación, que incluye la selección de la acciones, elementos y secuencias necesarias para alcanzar los objeticos
c) Desarrollo, habilidad para iniciar, detener, mantener y cambiar entre las acciones previamente planificadas y
d) Ejecución, capacidad para monitorizar y corregir actividades.

Funciones cognitivas de la corteza prefrontal.

Tanto para para Fuster, como para Luria, la principal y también la más general función de la corteza prefrontal es la organización temporal de las acciones dirigidas hacia metas biológicas o cognitivas, esta es en esencia el rol de la corteza prefrontal en la mayoría de roles de la corteza frontal que implica la ejecución de todas las formas de acción, movimientos somáticos, movimientos oculares, conducta emocional, función intelectual lenguaje, etc. [(3)]

Joaquín Fuster, nacido en Barcelona, España en 1930, quien actualmente es Profesor de Psiquiatría y la Ciencia de la Conducta de la Universidad de California, además autor de muchos libros y publicaciones sobre los lóbulos frontales, define las funciones neurocognitivas de la corteza prefrontal del adulto humano, como la culminación de los procesos biológicos que permiten la más elevada expresión de la integración temporal del lenguaje y el rendimiento intelectual [(8)] para Fuster, las funciones cognitivas emergen de la actividad de procesamiento de información en redes distribuidas a lo largo de la corteza cerebral. Sus conceptos de redes neuronales representan esquemas de acción pasados y planificados para el futuro y sugiere que la organización temporal afecta los procesos perceptivos, a la acción y a la cognición, dentro de una secuencia elaborada para alcanzar una meta o un fin [(9)].

En la base de este proceso se encuentran cuatro mecanismos fundamentales:

1. El control inhibitorio, componente de control y supresión de interferencias externas e internas que puedan actuar como distractores, esta función se encuentra localizada en la corteza prefrontal orbito medial y sus circuitos subcorticales.

2. La memoria operativa, basada en el modelo de memoria de trabajo de Baddeley [(10)] en esta se activan redes neuronales corticales de memoria de

largo plazo y reverberación de la actividad entre los componentes corticales prefrontales dorso laterales y corticales posteriores de estas redes.

3. El set preparatorio, este cumple una función similar a la memoria operativa, pero de forma prospectiva, preparando el organismo para la acción y finalmente.
4. El mecanismo de supervisión, este es un mecanismo de retroalimentación que se basa en que todos los planes de acción, previamente planificados se ejecuten en un ciclo de acción-percepción; este proceso contantemente va registrando los cambios del entorno e introduciendo modificaciones en los planes de acción.

Actualmente sabemos que la disfunción cognitiva tras lesiones en los lóbulos prefrontales es muy variada y estará determinada por la localización, el tamaño, el circuito afectado y la lateralidad, es por ello por lo que se hace necesario hacer una breve descripción las divisiones de la neuroanatomía de las regiones frontales, así como sus diferentes conexiones y circuitos subcorticales.

División anátomo-funcional de los lóbulos frontales.

Podemos dividir a los lóbulos frontales, particularmente, las regiones denominadas prefrontales, en 3 regiones, anatómicas [(11)]:

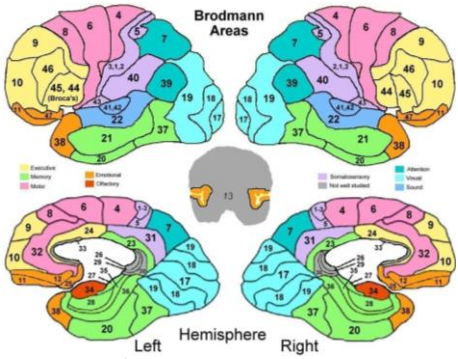


Figura 3. Áreas de Brodman (Imagen de acce-so público reproducida de https://www.pinterest.co.uk/pin/342695852877612227/?autologin=true).

1. La región medial, que incluye las áreas de Brodman, partes internas de las áreas 8, 9, 10, 11, 12, 32 y la 24 del cíngulo anterior (ver figura 3).

2. La región orbital, que incluye las áreas de Brodman 10, 11, 13 y 47 (ver figura 3).

3. La región dorso lateral, que incluye las áreas de Brodman 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46 y 47 (ver figura 3).

La corteza de los lóbulos frontales esta extensamente conectada tanto a nivel cortical como subcortical, esto es particularmente observado en las

denominadas regiones prefrontales antes mencionadas, en primer lugar podemos mencionar que las tres regiones, dorso lateral, medial y fronto-orbital están recíprocamente conectadas entre sí, así como con los ganglios basales, talamo, además las regiones mediales y orbitales están conectadas con el hipotálamo y otras regiones del sistema límbico, algunas de estas, tanto en forma, directa como indirecta a través del tálamo. La región dorso lateral por su lado está conectada con la corteza de asociación del occipital, temporal y parietal, siendo de particular y especial importancia la conexión reciproca con el hipocampo por los aspectos cognitivos en todas las formas de conducta. Todas las áreas de asociación sensorial de la corteza posterior envían fibras de proyección a la corteza lateral prefrontal [(12)].

En relación a los circuitos fronto subcorticales que median los aspectos cognitivos, motores y emocionales de la conducta humana. Se han identificado 5 circuitos [(15)]:

a) El circuito motor, este se origina en las áreas motora y premotora del córtex frontal, incluyendo el AMS, y en el córtex parietal somato sensorial; se proyecta hacia el putamen, el pálido dorsolateral y el núcleo ventromedial del tálamo, para volver al córtex frontal.

b) El circuito óculomotor, este tiene su origen en las áreas de control ocular en el córtex frontal y se proyecta hacia el cuerpo del núcleo caudado, continúa a través del pálido dorso medial y de ahí se dirige al área ventral anterior del tálamo, para luego volver a su origen.

c) El circuito prefrontal dorsolateral, se origina en parte de la región dorsolateral y se proyecta hacia el núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral y el núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo, desde donde vuelve al córtex dorsolateral.

d) El circuito órbito frontal se proyecta hacia el núcleo caudado y el pálido dorsomedial, de ahí se dirige a los núcleos ventral anterior y medial dorsal del tálamo, para volver a su región de origen.

e) El circuito del cíngulo anterior se proyecta hacia el estriado ventral (límbico), al tubérculo olfatorio y hacia zonas del caudado y putamen ventromedial, su retorno se realiza a través del pálido rostrolateral y el núcleo dorsomedial del tálamo.

En conclusión, podemos decir que estos circuitos funcionan en una forma de circuito cerrado que se originan como vimos de las diferentes regiones de la corteza frontal, transmiten la información a través de los ganglios basales (del

estriado al pálido, a través de vías directas facilitadoras o inhibitorias), y vuelven al lugar de su origen. Las alteraciones que se producen tanto en las diferentes regiones prefrontales como en estas vías explican muchos de los trastornos en la conducta, el control de las emociones y la planificación de las acciones, que se observan en diversos trastornos, tales como TDAH, autismo, depresión, trastorno obsesivo compulsivo y epilepsia entre otros [16].

Síndromes disfuncionales de las áreas prefrontales.

Se han descrito tres síndromes asociados a las tres principales áreas prefrontales y sus circuitos y redes [15]:

El circuito prefrontal dorso lateral, asociado con: alteraciones en funciones cognoscitivas, incapacidad para generar nuevas hipótesis, dificultad para la resolución de problemas complejos, pérdida de la flexibilidad cognitiva y marcada tendencia a perseverar, disminución de la fluidez verbal, pérdida de estrategias para realizar nuevos aprendizajes, deficiencias para iniciar la programación motora, deficiencias para ejecutar movimientos alternos motores, y alteración del recuerdo temporal de los acontecimientos.

La corteza órbito frontal se ha asociado con: Trastornos en la autorregulación, control de impulsos y desinhibición, trastornos pseudo-psicopáticos, cambios de personalidad, desinhibición, irritabilidad, agresividad, ecopraxia*, incapacidad para adaptarse a las normas sociales, conducta emocional inadaptada a la situación, euforia e hipomanía.

El cíngulo anterior/corteza frontal mesial, se ha asociado con: Trastornos en la activación y en la conducta espontánea resultando en síndromes de apatía y abulia, reducción de la actividad espontánea, apatía y pérdida de iniciativa, alexitimia†, hipolalia‡, restricción del lenguaje, laconismo en respuestas verbales, con frecuencia monosilábica y trastornos pseudo-depresivos.

* Repetición involuntaria o imitación de los movimientos realizados por otra persona (Nota de los editores).

† Incapacidad para identificar las emociones de uno mismo (Nota de los editores).

‡ Disminución o empobrecimiento del lenguaje (Nota de los editores).

Disfunción cognitiva en la epilepsia.

Los pacientes con epilepsia tienen mucho mayor riesgo de presentar problemas que afecten a sus funciones cognitivas, y a otros problemas mentales, frente a individuos sin problemas neurológicos [(15)], y ello depende de tres hechos principales, cada uno lleno de variables heterogéneas:

El efecto directo de la propia epilepsia, esto implica principalmente, edad de inicio de las crisis, el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, la etiología de las crisis, los tipos de crisis, la frecuencia, duración y severidad de cada crisis, antecedentes de status epilépticos, y control o no de las crisis.

Los eventuales déficit neuropsicológicos o neuropsiquiátricos previos asociados, en este caso es importante señalar, la historia de antecedente de daño neurológico previo asociado.

El efecto adverso de la medicación antiepiléptica, en este caso es de hacer notar que los estudios han demostrado que algunos antiepilépticos tienen mucho más efecto sobre las funciones cognitivas, pero como habría que esperar la poli terapia tendrá un efecto mucho más negativo.

Principales pruebas de evaluación de las funciones cognitivas y ejecutivas.

Se considera a la Dra. Benda Milner (1918) neuropsicóloga de la Universidad McGill en Canadá, una de las primeras científicas en usar pruebas estandarizadas para evaluar el efecto de las crisis epilépticas sobre las funciones cognitivas, en la actualidad existen una serie de pruebas neuropsicológicas que nos permiten la evaluación integral de los diferentes componentes de las funciones cognitivas y ejecutivas, en el paciente epiléptico resultan de mucha ayuda y son esenciales para determinar el estado cognitivo global del paciente, trastornos neurológicos, psicopatológicos o neuropsiquiátricos comórbidos, ayudan a estudiar la localización y lateralización de focos epileptógenos, evaluar efectos cognitivos o conductuales atribuibles a los fármacos antiepilepticos, establecer estados cognitivos pre y post-quirurgicos en caso de practicar cirugía de epilepsia [(16)].

Los test neuropsicológicos, practicados en los diferentes centros de tratamiento de la epilepsia pueden variar un poco, pero en términos generales las diferentes baterías tratan de cubrir los principales dominios neurocognitivos: atención, memoria, lenguaje, habilidades visuo-espaciales, funciones visuo-

perceptivas, funciones ejecutivas y funcionamiento intelectual global, a continuación se mencionan algunos de los principales tests utilizados [17]:

Estado cognitivo global

- Escala de inteligencia para pre-escolares de Wechsler (WPPSI-III)
- Escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-IV)
- Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS-IV, 2012)

Control mental y Procesos atencionales

- Índice de memoria de trabajo de las escalas de inteligencia y de memoria de Wechsler (WISC-IV, WAIS-IV, WMS-III).
- Trail making test-A y B [TMT-A y B]).

Lenguaje

- Test de denominación de Boston (TDB).
- Subtests de comprensión de instrucciones, velocidad de denominación, fluencia verbal de la Batería de Evaluación Neuropsicológica para Niños (Nepsy-II)
- Subtests de vocabulario, analogías, comprensión, información de las escalas de inteligencia de Wechsler (WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-IV)
- Token test.
- Fluencia verbal (COWAT)

Memoria y aprendizaje

- Escala de memoria de Wechsler (WMS-III).
- Test de aprendizaje verbal de California para adultos (CVLT-II).
- Test de aprendizaje verbal de California para niños (CVLT-C).
- Evocación de figura compleja de Rey (TRO).
- Test de reconocimiento de rostros de Warrington.
- Subtests de caras.
- Memoria narrativa.
- Memoria de diseños de Nepsy-II.

Percepción visuo-espacial y Praxias visuo-constructivas

- Copia de figura compleja de rey (TRO).
- Subtests de construcción con cubos.
- Rompecabezas visuales.

- Figuras incompletas de WAIS-IV, WISC-IV y WPPSI-III.
- Test de organización visuoespacial de Hooper.
- Batería de Percepción Visual Espacial y de Objetos (VOSP) .

Funciones Ejecutivas/Memoria de trabajo

- Test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST).
- Test de Stroop.
- Torre de Londres (versiones para niños y adultos) (TOL).
- Fluencias verbales (COWAT).
- Subtest de analogías, comprensión, conceptos con dibujos, razonamiento con matrices de WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-IV.
- Tests de memoria de trabajo verbal y no verbal

Percepción Social

- Subtests de comprensión de WISC-IV, WAIS-IV.
- Subtests de reconocimiento de afectos y teoría de la mente de Nepsy-II.
- Test de lectura de la mente en los ojos.

Cuestionarios y Escalas

- Escala de comportamiento de niños (CBCL).
- Escala de funciones ejecutivas para niños.
- Escala de depresión de Beck-II (BDI-II).
- Inventario de depresión de Hamilton.
- Escala de disfunción Ejecutiva (DEX).
- Escala de screening depresión mayor en epilepsia (NDDI-E).
- Cuestionario de calidad de vida para pacientes con epilepsia (Qolie-31, Qolie-48).
- Inventario adaptativo de Vineland.
- Test de Rorschach.
- Dibujos proyectivos

Referencias bibliográficas.

1. Krudop W, Pijnenburg Y. Historical evolution of the frontal lobe syndrome. *Psychopatology*. 2015; 48(4):222-9. PMID: 25997476.
2. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science.* 1994; 264(5162):1102-5. PMID: 8178168.
3. Luria A. Higher Cortical functions in man. Basic Book Inc., Publishers Consultants Bureau New York, 1966.
4. Golberg E. The executive brain, frontal lobe and the civilized mind. New York: Oxford

University Press. 2001.
5. Filley CM. Chapter 35: the frontal lobes. *Handb Clin Neurol.* 2010; 95:557-70. PMID: 19892138.
6. Estévez-Gonzáles A, García-Sánchez C, Barraquier-Bordas L. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol.* 2000; 31(6):566-77. PMID: 11055063.
7. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol.* 1982; 17:281-97.
8. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol.* 2002; 31:373-85. PMID: 12815254.
9. Fuster JM. The prefrontal cortex. New York: Raven Press. 1980
10. Baddeley A. Working memory. *Science.* 1992; 255(5044): 556-9. PMID: 1736359.
11. Fuster JM. The prefrontal cortex - An update: Time is the essence. *Neuron.* 2001; 30(2):319-33. PMID: 11394996.
12. Fuster JM. The prefrontal cortex. Fourth Ed. Elsevier Ltda. 2008.
13. Campos-Castello J. Neuropsicología y Epilepsia. *Rev Neurol.* 2004; 39(2):178-82.
14. Cummings JL. Frontal-Subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993; 50(8):873-80. PMID: 8352676.
15. Jódar-Vicente M. Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev Neurol.* 2004; 29(2):178-82. PMID: 15264169.
16. Pérez C, Barr W. Neuropsicología en epilepsia. *Rev Med Clin Condes.* 2013; 24(6):987-94.
17. Hoffman M. The human frontal lobes and frontal network system: An evolutionary clinical and treatment perspective. *USRN Neurology.* 2013

Capítulo 2

Genética de la Neurocognición.

Abreviaturas:

ABCG1: ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1.
ADN: Ácido desoxirribonucléico.
APOE: Apolipoproteína E.
ARPP21: CAMP Regulated Phosphoprotein 21.
cAMP: Adenosin monofosfato cíclico.
CENPO: Centromere Protein O.
CNV: Copias variables del número.
DTI: Imágenes de resonancia magnética por tensor de difusión.
EEG: Electroencefalograma.
EP: Endofenotipo
GWAS: Estudios de tamizajes del genoma.
MEF2C: Myocyte Enhancer Factor 2C.
pb: pares de bases.
PET: Tomografía de emisión de positrones.
PRS: Índice de Riesgo Poligénico.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
SNP: Polimorfismo de nucleótidos únicos.
TOMM40: Translocase of Outer Mitchondrial Membrane 40.

Humberto Nicolini, MD, PhD [1, 2, 3, 4, 5].

1. Médico Psiquiatra.
2. Grupo Médico Carracci.
3. Instituto Nacional de Medicina Genómica
4. Academia Mexicana de Medicina.
5. Profesor de Asignatura – Postgrado de Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de México

nicolini_humberto@yahoo.com
hnicolini@inmegen.gob.mx

Introducción

El poder identificar las variantes genéticas responsables de la herencia de la conducta así como parte de la actividad mental, de modo que se puedan predecir las fortalezas y debilidades emocionales de las personas basadas en el ADN es una realidad que cada día se acerca más.

Cada individuo es portador de cerca de 30,000 genes, a partir de los cuales se generan diferentes productos proteicos que, a su vez, contribuyen a la formación de las características tanto biológicas como conductuales de las personas [(1)]. Sin embargo, no ha sido fácil entender los mecanismos de la genética de la actividad mental.

Durante los últimos años, muchas de las enfermedades de la conducta (esquizofrenia, trastorno bipolar, epilepsia del lóbulo temporal), y de la cognición (déficit de atención, dislexia, Alzheimer) así como variantes conductuales de la población general (inteligencia, búsqueda de lo novedoso) se han podido asociar a estudios del tamizaje del genoma conocidos por sus siglas en inglés de GWAS (Genome Wide Association Studies) [(2)].

En general, la asociación estadística de estas variantes genéticas en cuanto a la predicción de estas condiciones es pequeña, pero significativa. Sin embargo, las muestras de sujetos y pacientes que se han venido estudiando en estos estudios de GWAS, cada vez son más numerosas, pasando de decenas a centenas y ahora a varios miles de personas, con lo que el poder estadístico de las asociaciones, así como el número de genes asociados ha ido creciendo gradualmente [3].

En este sentido, vale la pena describir más ampliamente algunas definiciones. Las características clínicas observables en el contexto del estudio genético, las llamamos fenotipo. La base genética que subyace a este fenotipo es el genotipo. El ADN (ácido desoxirribonucleico) es el material fundamental de la herencia y de los genes y está constituido entre otros químicos por una secuencia de bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y timina) que constituyen el código genético.

Las variaciones en la secuencia de estas bases dentro del genoma humano contribuyen de manera sustancial a las variaciones físicas e intelectuales o cognitivas que se observan entre los individuos. Dos tipos de variaciones son las que contribuyen más a esta variabilidad observada: los llamados polimorfismos de nucleótidos únicos, que por sus siglas en inglés se conocen universalmente como "SNP", y el segundo tipo de variante en el genoma, que contribuye a la variabilidad entre los individuos son las llamadas "*copias variables del número*", también muy conocidas, por sus siglas en inglés, como CNV. En el primer caso un individuo puede tener en una posición determinada un nucleótido A (adenina) y otro individuo una C (citosina) para la misma posición en la secuencia de un fragmento determinado de su ácido desoxirribonucleico (ADN), se ha estimado que el total de variaciones entre los humanos es de unos 11 millones de SNP. En el caso de los CNV, son series de numerosas bases en el genoma (más de 1000 pares de bases [pb]), donde un individuo puede tener duplicada dicha secuencia y otro la puede tener ausente. La mayoría de los estudios sobre variación genética han demostrado que entre 85 y 90% de la variación está presente en todas las poblaciones humanas y que sólo 10 a 15% de la variación resulta específica a poblaciones determinadas [4].

En Latinoamérica se han estudiado principalmente las poblaciones del Valle central de Costa Rica, Maracaibo en Venezuela y la población de Antioquia en Colombia. Aunque también se ha hecho investigación a la población Mexicana y Guatemalteca [5, 6].

La prevalencia, severidad y resistencia de las enfermedades varía de manera significativa entre las poblaciones o grupos étnicos, como consecuencia tanto de factores heredados como no heredados; por ejemplo, pobreza, inadecuado acceso a la salud, estilos de vida, y prácticas culturales que afectan a la salud física y mental [7].

Por otro lado, el estudio de la cognición, tanto normal como patológica, siempre ha presentado problemas especiales. En términos de genética humana el fenotipo conductual y cognitivo es difícil de definir de una manera enteramente objetiva. En este sentido, los estudiosos de la conducta humana han tenido problemas para llegar a consensos universales en cuanto a las definiciones conductuales, taxonomía y métodos de medición o evaluación. También, surge la problemática de cómo evaluar y qué tanto el ambiente en su interacción con los genes (epigenética) está afectando los fenotipos y entonces obscurece los efectos directos del genotipo en estudio, si el fenotipo no es inmediato a la acción del gen [8].

Endofenotipos Cognitivos

A fin de intentar acercarse más al efecto biológico real de los genes surgió un concepto muy interesante: el del endofenotipo (EP). Su definición inicial decía que este concepto era un fenotipo que tenía que ser visto no por el ojo clínico sino al microscopio o por medio de pruebas bioquímicas, ya que es un término adaptado de la biología de insectos. Sin embargo, en su aplicación en neurociencias, con los recursos que cuenta hoy día como la neurofisiología, las imágenes cerebrales en todas sus modalidades (RMN, PET, DTI, etc.), las valoraciones neurocognitivas, y desde luego las valoraciones neuro-endócrinas, neuro-bioquímicas, y todas las herramientas de la clinimetría, hay muchas más posibilidades de estudiar este concepto [9].

En este sentido, la valoración cuantitativa de la neurocognición como un fenotipo intermedio o endofenotipo, tiene la ventaja de que se puede realizar tanto en los individuos afectados como en los no afectados, lo que genera mucho mayor poder estadístico que realizarlo únicamente en individuos con la patología. Sin embargo, el establecer qué medidas cognitivas pueden funcionar como endofenotipo requiere de varias características, por ejemplo que dicha característica sea heredable, sensible a modificarse si la persona está afectada por la enfermedad o no, y genéticamente correlacionada con la enfermedad. Aunque los endofenotipos cognitivos son adecuados para los estudios de enlace génico (linkage) o de asociación alélicas, el diseño metodológico más apropiado probablemente sea el de emplear familias extensas, de varias generaciones, con varios individuos afectados, debido a que en estas familias se

pueden poner a prueba todos los criterios si la valoración cognitiva cumple con las características de endofenotipo como heredabilidad, sensibilidad a la enfermedad y correlación genética. En este sentido, el modelo genético que mejor explica las variantes cognitivas es el poligénico, que asume que una característica es el resultado de la acción conjunta de múltiples genes en diferentes sitios en el genoma (loci), y que en el caso de variables dicotómicas (afectado, no afectado), que estos loci contribuyen a la vulnerabilidad de la enfermedad, si se alcanza un umbral determinado de carga genética mediante el efecto aditivo de los genes [(10)].

La heredabilidad (h^2) representa la porción de la varianza del fenotipo (p) que se puede atribuir al genotipo (g) de manera sumatoria al total de la varianza ($h^2 = g^2/p^2$). Esta varianza genética se puede calcular mediante la proporción de genes compartidos, dependiente de las relaciones familiares establecidas en el árbol genealógico. De este modo si la variable evaluada es genética, los individuos con mayor cercanía por parentesco genético, tendrán una covarianza mayor que dependerá de la heredabilidad [(11)].

Un término que se ha usado con mucha frecuencia en este campo es el de "marcador biológico" y la diferencia con "endofenotipo" es que el marcador biológico no refleja una etiología genética-heredada de la característica estudiada. En este sentido, en primer lugar se ha sugerido que un EP tiene que ayudar a entender las bases genéticas de una enfermedad del sistema nervioso.

En forma ideal, el EP tal vez esté demostrando una ruta monogénica, pero puede ser también el producto de varios genes, aunque es deseable que sea lo más sencillo. De acuerdo con el postulado de que el EP acerca al efecto real del gen, tiene que reunir las siguientes características [(9, 12)]:

1) El EP tiene que estar asociado a la enfermedad en la población general.
2) El EP es heredable.
3) El EP es estado independiente de la enfermedad, es decir, se manifiesta esté la enfermedad activa o no (por ejemplo, el trastorno bipolar): el EP está presente tenga o no un episodio de manía o depresión.
4) Dentro de las familias el EP y la enfermedad cosegregan, es decir, se transmiten de manera conjunta a través de las generaciones
5) El EP que se encuentra en los afectados, también está presente en los familiares de primer y segundo grado en niveles decrecientes dependiendo de la cantidad de genes en común, es decir del coeficiente de heredabilidad.

Existen ejemplos exitosos en otras áreas de la medicina que han probado la utilidad del concepto del endofenotipo para la localización de genes como la prolongación del intervalo Q-T y arritmias ventriculares y muerte súbita; o el uso del EEG en la epilepsia mioclónica juvenil, o los niveles de hierro en la hemocromatosis idiopática. En el campo de la cognición se describen los EP más destacados para las variantes normales en la población, como los asociados con cada patología [12]. También una ventaja potencial de los endofenotipos neurocognitivos es que pueden ser menos complejos que los diagnósticos psiquiátricos y neuropsiquiátricos, aunque esta supuesta ventaja tiene que ser demostrada todavía.

Se pueden estudiar múltiples endofenotipos cognitivos de manera simultánea, lo que tal vez ayude en una mejor clasificación futura de los trastornos de la cognición. El poderse enfocar en él o los mecanismos de los genes involucrados en la cognición, puede ser muy interesante en cuanto al seguimiento de las poblaciones vulnerables independientemente de la patología y poder entender la interacción de las múltiples vías de genes entre sí (pleitropía).

El efecto de la suma de varios polimorfismos (SNP) en los fenotipos de conducta y la cognición es pequeño, sin embargo, al agregar los efectos de miles de asociaciones de SNPs categorizadas por el tamaño de su efecto, y de esta manera constituir un índice nos puede dar una mejor idea del significado biológico real de la asociación, a este índice muchas veces se le ha llamado el índice de riesgo poligénico (Poligenic risk score - PRS) [13].

Las funciones cerebrales que subyacen a la cognición van variando de manera muy importante a lo largo de la vida de las personas. Algunas características particulares como son el manejo del vocabulario, habilidades numéricas, y conocimientos generales se mantienen bien con la edad, y solo decaen a edades muy avanzadas o en la presencia de alguna enfermedad. Estas características dependen en el acceso a la información almacenada. En contraste, otras habilidades, dependen del procesamiento de la información en el instante que ocurren, y tienen un deterioro más aparente con la edad [14]. Dentro de estas habilidades tenemos a la memoria, el poder reconocer lo ya conocido y hacer asociaciones con lo ya visto, así como el razonamiento, la capacidad de poder aplicar ciertas reglas de acuerdo a lo ya ocurrido. También, la velocidad de procesamiento, el poder hacer actividades repetitivas correctamente y a una alta velocidad, así como el poder localizar y ubicar los objetos en nuestro entorno (habilidades espaciales), y el pensamiento organizado o funciones ejecutivas. Las habilidades de flujo cognitivo emplean material poco familiar y

abstracto, y se basan menos en lo ya almacenado o en la educación. Cada dominio cognitivo ha sido motivo de investigación por sí mismo. En general, las personas que les va bien en un dominio de habilidades de flujo cognitivo, les va bien en otras, hay una correlación positiva interindividual [15]. Una correlación importante es que a mayor deterioro de las funciones cognitivas de flujo con la edad hay una mayor mortalidad [16, 17].

Hasta ahora la investigación en la genética de la conducta y la cognición, ha empleado los métodos tradicionales de investigación en familias, en sujetos dados en adopción y en muestras de gemelos, y se ha podido demostrar que en general la habilidad cognitiva tiene una heredabilidad importante a lo largo de la vida, desde la infancia, hasta la vejez [4, 12, 15]. La heredabilidad en general del funcionamiento cognitivo en la vejez disminuye ligeramente en comparación con la población más joven o en la vida adulta.

Los estudios con genes candidatos han demostrado que las variantes en un genotipo particular del *APOE* es hasta ahora, la única asociación que repetidamente se ha encontrado en la vejez en diversas poblaciones, pero que vincula más que todo al cambio de la cognición hacia el deterioro, que una predicción del nivel cognitivo a cualquier edad [15, 18, 19].

Hasta ahora el estudio más grande que se ha realizado en cuanto a la genética de alguna característica conductual ha sido para la evaluación del efecto de los años de educación, o del nivel educativo, lo que nos puede decir un aproximado de la capacidad cognitiva de una persona [20]. La información sobre el número de años que ha pasado en la escuela una persona es un dato disponible en muchos de los estudios genéticos, de modo que se ha podido cruzar con la información de los genotipos. Este estudio parte del hecho ya conocido que el logro educativo, como fenotipo se correlaciona de manera estrecha con otros fenotipos cognitivos y neuropsiquiátricos [21], lo que refleja además una correlación genética. En el 2016 se publicó en un GWAS sobre los años de educación en una muestra de 329,000 personas, y de acuerdo a estos datos se obtuvo un índice de PRS que mostraba que la carga genética contribuía al 3.9% de la varianza que predecía el logro educativo, y el 9% de la varianza del logro educativo a los 16 años era explicado por los genes.

De manera adicional, se vio que los genes que predecían los años de educación escolar (mediante el PRS) predecían también el éxito educativo, el funcionamiento cognitivo general así como el nivel socioeconómico de los padres [20].

Recientemente, también se publica a través de otro gran consorcio internacional llamado COGENT, un estudio en sujetos (n = 35,298) de varios sitios del

mundo (caucásicos) un análisis también tipo GWAS, para conocer los genes asociados a la cognición humana [22]. Para evaluar dicha cognición humana, se llevó a cabo mediante el uso de baterías neuropsicológicas estandarizadas, y el fenotipo de la función cognitiva general se le llamó ('g'). Las evaluaciones neuropsicológicas cubrían varios dominios cognitivos, por ejemplo, para memoria de trabajo (se usó una tarea de recuerdo de dígitos), para memoria declarativa se usó un ejercicio de memoria lógica; para velocidad de procesamiento se usó una tarea de recordar dígitos y claves. En conjunto las evaluaciones más empleadas fueron las siguientes: Tareas de claves, de dígitos, memoria verbal para palabras, memoria visual, lectura de palabras, fluencia semántica, recordar historias para memoria verbal, pruebas de vocabulario, fluencia fonética y la prueba "trial-making test, TMT".

Dentro de los resultados, tal vez un tanto esperados, fueron las correlaciones encontradas entre la función cognitiva y fenotipos próximos, por ejemplo, a mayor función cognitiva más años de educación, a más probabilidad de obtener un grado universitario mejor cognición, y mayor nivel de inteligencia en la infancia mejor cognición en general.

En sentido contrario, también se encontraron resultados interesantes como: menor desempeño cognitivo con los diagnósticos de esquizofrenia, trastorno de déficit de atención y trastorno de ansiedad. En esta misma dirección aunque con una asociación estadística menos importante se encontró un menor desempeño cognitivo con autismo. Un hallazgo novedoso fue mayor habilidad cognitiva y el rasgo de personalidad de "apertura". También se encontró que una mayor habilidad cognitiva se asoció a menores tasas de tabaquismo, y mayor éxito en poder dejar de fumar.

De los genes que se encontraron asociados con menor cognición fue la variante intrónica en el gen *CENPO*, que codifica para un componente del centrómero. Este gen se expresa en ganglios basales y el tálamo y está en el cromosoma 2p23.3 y se ha asociado a la estatura de la persona. Los otros genes que alcanzaron significancia estadística fue una región intergénica de un ARN no codificante (lincRNA) y que no se sabe mucho de su función biológica, y la región 17q21.31 la cual se ha asociado con un incremento en diferentes taupatías como demencia frontotemporal, Alzheimer, Parkinson, y parálisis progresiva supranuclear.

Otro grupo de genes que se habían reportado anteriormente [14] y que se replicó el hallazgo en este estudio fueron los siguientes el gen *ARPP21*, que codifica para una fosfoproteína que regula el cAMP, y que está enriquecido en ganglios basales y cerebelo, se asoció a mejor desempeño cognitivo (rs1523041).

A pesar de que en este estudio participaron muchos investigadores que previamente publicaron asociación con otros genes [14], en este trabajo no salen genes como *TOMM40*, *APOE*, *ABCG1* y *MEF2C* que han sido consistentemente asociados con cognición y sobretodo con enfermedad de Alzheimer. Lo que han dado como una explicación los autores es que hay un traslape entre la contribución genética por parte de los individuos normales y con patología, pero que todavía no desarrollan la demencia, y por esto se da la asociación significativa en el primer estudio con estos genes en personas ancianas, sin embargo en el estudio de COGENT [22] se trató de representar la cognición a lo largo de toda la vida, y excluir los efectos de la misma en los adultos mayores. Tal vez los procesos que se dan a nivel molecular en la cognición y que hacen el deterioro cognitivo en la etapa tardía de la vida sean vías moleculares diferentes, y por eso no se note el riesgo si no se está evaluando este segmento particular de la población.

Sin embargo, y a pesar de estos grandes esfuerzos internacionales, es importante resaltar que hay una gran cantidad de estudios que han encontrado asociaciones varias con diferentes capacidades cognitivas en muestras más pequeñas y que han generado un importante interés en el tema. Es importante resaltar que los efectos genéticos en los individuos jóvenes de genes candidatos han sido muy bajos y en ocasiones indetectables en muestras pequeñas, sin embargo estos efectos se hacen más grandes conforme las personas envejecen. La idea se basa en el supuesto de que los recursos cerebrales relacionados para la cognición no son una función linear asociada a la edad. De modo que los efectos genéticos se hacen más aparentes cuando se echa mano de estos recursos cognitivos en un mediano a un alto grado, al envejecer. De acuerdo a esto los adultos mayores que tienen variantes de beneficio, se verá en mayor grado al envejecer que de adultos jóvenes [24]. De modo contrario, también la susceptibilidad genética al deterioro cognitivo se hará más presente en los adultos mayores.

En los fenotipos obtenidos a partir de la neuroimagen, sin el correlato conductual ha habido cierta confusión. En donde se ha argumentado que si bien es cierto que la señal obtenida y que está indicando una función neuronal mejor o peor, pueden representar una señal más directa del efecto del gen, también hay un grado de error si esta señal no va acompañada de la existencia de un correlato conductual, o de diferencias de conducta. A continuación relataremos la evidencia con algunos de los genes más estudiados en cognición.

Ejemplos de Genes Candidatos que Afectan la Cognición

ApoE

Este gen en el cromosoma 19 codifica para una proteína que transporta lípidos y tiene tres alelos o variantes principales (ε2, ε3, and ε4). Los portadores de cuando menos un alelo ε4 tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, así como un deterioro en la cognición relacionado a la dosis del gen y que aumenta con la edad. El mecanismo mediante el cual esta proteína ejerce su efecto, es todavía desconocido y pudiera estar vinculado a funciones de mantenimiento y reparación de la membrana celular, así como a su efecto en el acúmulo del amiloide β (Aβ), problemas en que se pueda desechar y o en la regulación de otra proteína que interviene en la fosforilación tau [18, 23].

En cuanto a los hallazgos de autopsias y de neuroimagen, se ha reportado un mayor depósito de placas de amiloide β en los individuos portadores del alelo ε4, aún después de controlar por la severidad de la enfermedad. En estudios de neuroimagen se ha reportado una mayor atrofia medial de los lóbulos temporales que involucra el hipocampo en los pacientes con Alzheimer que son portadores del alelo ε4 comparados con los no portadores, aunque no ha sido un hallazgo universal. Lo mismo se ha reportado en cuanto a mayor atrofia cortical, medidas generales de volumen cerebral y mayor atrofia en particular en algunas regiones del lóbulo frontal en los portadores del alelo ε4 [19, 24].

En cuanto a las evaluaciones de neurocognición el hallazgo más frecuente ha sido la presencia de mayor deterioro en la recuperación de información retardada en tareas de memoria episódica en portadores del alelo ε4 contra los no portadores. Al parecer las funciones no tan afectadas son atención, funciones verbales y ejecutivas [19, 25].

BDNF

El factor neurotrófico asociado al cerebro que por sus siglas en inglés se conoce como (BDNF) es el producto de un gene que promueve la plasticidad sináptica y es crítico en los procesos de aprendizaje y de memoria. Se expresa en todo el cerebro, pero de manera particular en el hipocampo [26, 27]. Un SNP ha sido el más estudiado, el llamado Val66Met (rs6265). Dicho polimorfismo se ha asociado con diferencias en la secreción de *BDNF* que es mayor en los homozigotos Val/Val que en los portadores del genotipo Met/Met [28]. A nivel cognitivo, en estudios de metanálisis los portadores del alelo Met funcionan peor en memoria episódica y velocidad de procesamiento [29]. En general, los datos señalan tanto de la literatura de cognición como de asociación con enfermedades como el Alzheimer, y que señalan a BDNF como un factor de riesgo en los individuos y que la variante Met disminuye la función cognitiva.

COMT

El polimorfismo del gene COMT llamado Val158Met (rs4680) es el polimorfismo más estudiado y que se vincula a la acción de las monoaminas cerebrales. La COMT es la enzima que participa en la degradación extracelular de la dopamina en el espacio sináptico y las concentraciones de dopamina se piensa que influyen directamente en el funcionamiento de la corteza pre-frontal y por lo tanto en la cognición [(30)]. Los homocigotos Met/Met de la COMT pareciera que tienen cierta ventaja cognitiva sobre los homocigotos Val/Val, en particular en memoria y en funciones ejecutivas, aunque estos resultados son controversiales. Sin embargo, en población de adultos mayores parece que este efecto es más consistente [(31)].

Conclusiones:

Los genes involucrados en la cognición humana cada vez se han ido conociendo mejor, sin embargo el fenotipo de la cognición es muy complejo, por lo que el completo entendendimiento de los detalles genéticos en su predisposición es una tarea monumental. Por otro lado, el visualizar de que manera la genómica es modificada por el medio ambiente (epigenómica) por otros cambios bioquímicos y celulares (transcriptómica), y finalmente como se manifiestan los productos finales de dichos genes en metabolitos (metabolómica) y como se convive con todas las bacterias y bacilos que habitan y regulan nuestra digestión y respuesta inmune (microbioma) requiere de un abordaje integral en la salud mental [(32)].

Referencias bibliográficas.

1. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet*. 2015; 16(3):172-83. PMID: 25645873.
2. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875):1371-9. PMID: 23453885. PMCID: PMC3714010. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.
3. Nicolini H. El psiquiatra ante la paradoja de las grandes bases de datos y de los resultados clínicos mínimos. (Editorial). *Salud Mental*. 2016; 39;1:1-2.
4. Nicolini H, Lanzagorta N. Medicina Personalizada en enfermedades psiquiátricas y adicciones. *Revista Digital Universitaria*. 1 de junio 2014; vol 15 No. 6. ISSN 1607-6079.
5. Forero DA, Vélez-van-Meerbeke A, Deshpande SN, Nicolini H, Perry G. Neuropsychiatric genetics in developing countries: current challenges. *World J Psychiatry*. 2014; 4(4): 69-71. PMID: 25540721. PMCID: PMC4274588. doi: 10.5498/wjp.v4.i4.69.
6. Gonzalez S, Gupta J, Villa E, et al. Replication of genome-wide association study (GWAS) susceptibility loci in a Latino bipolar disorder cohort. *Bipolar Disord*. 2016; 18(6):520-527. PMID: 27759212. PMCID: PMC5095871. doi: 10.1111/bdi.12438.
7. Nicolini H. La importancia de la modificación de la conducta en la salud pública. (Editorial). *Revista Biomédica*. 2016; Vol. 27.No.2: 47-48. ISSN 2007-85.
8. Männik K, Mägi R, Macé A, et al. Copy number variations and cognitive phenotypes in unselected populations. *JAMA*. 2015;

313(20):2044-54. PMID: 26010633. PMCID: PMC4684269. doi: 10.1001/jama.2015.4845.

9. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(4):636-45. PMID: 12668349. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636.
10. Glahn DC, Almasy L, Blangero J, et al. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B(2):242-9. PMID: 17034022. doi: 10.1002/ajmg.b.30446.
11. Hare E, Glahn DC, Dassori A, et al. Heritability of age of onset of psychosis in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(1):298-302. PMID: 19350535. doi: 10.1002/ajmg.b.30959.
12. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, et al. Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder Identified in Multiplex Multigenerational Families. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(2): 168-177. PMID: 20124116. PMCID: PMC3401550. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.184.
13. Whalley HC, Papmeyer M, Sprooten E, et al. The influence of polygenic risk for bipolar disorder on neural activation assessed using fMRI. *Transl Psychiatry*. 2012; 2:e130. PMID: 22760554. PMCID: PMC3410628. doi: 10.1038/tp.2012.60.
14. Finkel D, Reynolds CA, McArdle JJ, Pedersen NL. Age changes in processing speed as a leading indicator of cognitive aging. *Psychol Aging*. 2007 Sep;22(3):558-68. PMID: 17874954. doi: 10.1037/0882-7974.22.3.558.
15. Davies G, Armstrong N, Bis JC, et al. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N =53 949). *Mol Psychiatry*. 2015; 20(2):183–92. PMID: 25644384. PMCID: PMC4356746. doi: 10.1038/mp.2014.188.
16. Hagenaars SP, Harris SE, Davies G, et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N=112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(11):1624-32. PMID: 26809841. PMCID: PMC5078856. doi: 10.1038/mp.2015.225.
17. Gale CR, Deary IJ, Boyle SH, Barefoot J, Mortensen LH, Batty GD. Cognitive ability in early adulthood and risk of 5 specific psychiatric disorders in middle age: the Vietnam Experience Study. *Arch Gen Psychiat*. 2008; 65(12): 1410–8. PMID: 19047528. PMCID: PMC3634571. doi: 10.1001/archpsyc.65.12.1410.
18. Castelli P, Sosa AL, Campillo C, Nicolini H, Cruz-Fuentes C. Apolipoprotein E genotypes in a group of elderly subjects of Spanish descent living in México city. *Int Psychogeriatr*. 2002; 14(3):291-300. PMID: 12475089.
19. Wolk DA, Dickerson BC. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(22):10256-61. PMID: 20479234. PMCID: PMC2890481. doi: 10.1073/pnas.1001412107.
20. Selzam S, Krapohl E, von Stumm S, et al. Predicting educational achievement from DNA. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(2):267–72. PMID: 27431296. doi: 10.1038/mp.2016.107.
21. Rietveld CA, Medland SE, Derringer J, et al. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science*. 2013; 340(6139):1467–71. PMID: 23722424. PMCID: PMC3751588. doi: 10.1126/science.1235488.
22. Trampush JW, Yang MLZ, Yu J, et al. GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(3):336–45. PMID: 28093568. PMCID: PMC5322272. doi: 10.1038/mp.2016.244.
23. Tovilla-Zarate CA, Camarena B, Apiquián R, Nicolini H. Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la ApoE en esquizofrenia. *Gac Med Mex*. 2008; 144(2):79-83. PMID: 18590026.
24. Nyberg L, Andersson M, Kauppi K, et al. Age-related and genetic modulation of frontal cortex efficiency. *J Cogn Neurosci*. 2014; 26(4):746-54. PMID: 24236764. doi: 10.1162/jocon_a_00521.
25. Castro-Chavira SA, Fernández T, Nicolini H, Diaz-Cintra S, Prado-Alcalá RA. Genetic markers in biological fluids for aging-related major neurocognitive disorder. *Curr Alzheimer Res*. 2015; 12(3):200-9. PMID: 25731625. PMCID: PMC4443795.
26. González-Castro TB, Nicolini H, Lanzagorta N, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66-Met genetic polymorphism in bipolar disorder; a case-control study, comorbidities, and meta-analysis of 16,786 subjects. *Bipolar Dis*. 2015; 17(1):27-38. PMID: 25041243. doi: 10.1111/b12227.

27. Márquez L, Camarena B, Hernández S, Lóyzaga C, Vargas L, Nicolini H. Association study between BDNF variants and Mexican patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23(11): 1600-5. PMID: 23999029. doi: 10.1016/J.euroneuro2013.08.001.
28. Morales-Marín ME, Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zárate CA, Lanzagorta N, Escamilla M, Nicolini H. Association between obesity and the brain- derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12:1843-8. PMID: 27524902. PMCID: PMC4966648. doi: 10.2147/NDT.S104654.
29. Kambeitz JP, Bhattacharyya S, Kambeitz-Ilankovic LM, Valli I, Collier DA, McGuire P. Effect of BDNF val(66)met polymorphism on declarative memory and its neural substrate: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(9):2165-77. PMID: 22813992. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.002.
30. González-Castro TB, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojo I, et al. Distribution of the Val108/158Met polymorphism of the COMT gene in healthy Mexican population. *Gene.* 2013; 526(2):454-8. PMID: 23774690. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.068.
31. Papenberg G, Bäckman L, Nagel IE, et al. COMT polymorphism and memory dedifferentiation in old age. *Psychol Aging*. 2014; 29(2):374-83. PMID: 23834492. doi: 10.1037/a0033225.
32. Gutiérrez Nájera NA, Reséndiz-Antonio O, Nicolini H. "Gestaltomics": Systems biology schemes for the study of neuropsychiatric diseases. *Front. Physiol*. 2017; 8:286. PMID: 28536537. PMCID: PMC5422874. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00286.

Capítulo 3

Estrés oxidativo, Respuesta inmune y Deterioro cognitivo.

Abreviaturas:

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica.
ADN: Ácido desoxirribonucléico.
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.
DCL: Deterioro cognitivo leve.
EA: Enfermedad de Alzheimer.
EHHA: Eje hipotalámico-hipófiso-adrenal.
ERO: Especies reactivas de oxígeno.
ERN: Especies reactivas de nitrógeno.
LCE: Líquido cerebro espinal.
OH: Radical hidroxilo.
PET: Tomografía por emisión de positrones.
SNC: Sistema nervioso central.
TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa.

Byron Recinos del Cid, MD, MSc [1, 2, 3, 4]

1. Médico Psiquiatra.
2. Sub especialidad en Neurociencias.
3. Post-grado en Trastornos Bipolares.
4. Catedrático Postgrado de Psiquiatría USAC/HNSM.

recinos.delcid@yahoo.com

Introducción.

En la medida en que el conocimiento en neurociencia avanza, la ciencia nos muestra la profunda interconexión entre los diversos sistemas que rodean a las funciones cerebrales. La conexión entre mente y cuerpo, hoy más que nunca posee bases biológicas que sustentan dicha relación. El cerebro no es más un órgano que lucía aislado. Si bien es cierto posee mecanismos que le permiten protegerse de insultos externos y mantener la homeostasis necesaria, sus conexiones con el exterior le permiten no solo ser el ente rector de la actividad del ser humano, si no mantener una constante relación basada en complejos mecanismos de retroalimentación. Los estímulos ambientales no solo son el objetivo de sus órganos de percepción, sino también elementos que modifican todo el tiempo, desde su maquinaria básica, hasta la expresión genética que dicta cómo y cuándo el organismo habrá de operar.

La importancia del correcto funcionamiento del cerebro con respecto al ambiente es retratada, en los mecanismos relacionados con el estrés oxidativo. Este no solo constituye las bases de muchas de las reacciones químicas que operan en dicho órgano y en el resto del organismo, sino también la plataforma funcional a través de la cual la química cerebral se alimenta. Dicho alimento

o sustrato puede convertirse en daño, si se pierde el correcto equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y su papel tanto protector como generador de daño. Partiendo de ello no sorprende, cuán importante es el papel del estrés oxidativo en el campo de la neurobiología.

En la medida que se comprende de mejor manera la relación entre estrés, inflamación y funciones cerebrales, vamos develando, cual arqueólogos de la conciencia, los eslabones que articulan como opera el complejo órgano que le da sostén al entendimiento.

Sea o no, un mecanismo metabólico diferente, como por ejemplo el eje Hipotálamo—Hipófisis—Adrenal, o el complejo funcionamiento de la glucosa, el resultado no es nunca menos, que la correcta armonía de múltiples subsistemas articulados unos con otros permitiendo la capacidad de evolucionar y adaptarnos a un entorno siempre cambiante, a veces esos mecanismos fallan y nuestro organismo manifiesta alteraciones cognitivas.

La relación entre cómo el cerebro se alimenta y a su vez comunica con el exterior, es de importancia capital para entender cómo nuestra cognición se deteriora y los mecanismos relacionados.

Estrés oxidativo

Recuadro #1.
Se le llama "radical libre" a cualquier especie química que contenga uno o más electrones impares. Tomando en cuenta que los electrones son mucho más estables cuando se encuentran en pareja, los radicales libres suelen reaccionar con otras especies. Los electrones tienen una fuerte tendencia a formar pareja buscando más estabilidad, de tal forma que un radical puede donar su electrón impar a otra molécula o puede tomar uno de otra molécula. Sin embargo, si un radical dona un electrón o toma uno de otra, esa otra molécula se convierte en un radical, dichas especies suelen iniciar reacciones en cadena.

El oxígeno es un elemento básico en la respiración celular, sin embargo, un pequeño porcentaje del mismo se convierte en especies semi-reducidas de oxígeno altamente oxidantes, denominadas especies reactivas de oxígeno (especies químicas con un electrón impar, también conocidas como radicales libres, ver recuadro #1), que constituyen el punto de partida del daño celular conocido como estrés oxidativo [(1)].

Esto es lo que se conoce como la paradoja del oxígeno, sin él no existiría la vida, pero cada vez que lo respiramos nuestro organismo sufre un desgaste acercándonos al final de la misma.

Las especies reactivas de oxígeno también se pueden originar como consecuencia de reacciones enzimáticas y otros procesos celulares, dichas especies juegan un rol fundamental en vías de señalización en concentraciones fisiológicas (regulación de ciclos celulares, fagocitosis y activación enzimática), el problema radica en su generación excesiva lo cual facilita respuesta de daño en el ADN, lípidos y proteínas.

Nuestro organismo posee mecanismos de defensa como antioxidantes, sistemas enzimáticos y no enzimáticos; el estrés oxidativo consiste en una pérdida del balance entre especies oxidantes y antioxidantes, favoreciéndose los procesos pro-oxidantes capaces de oxidar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos que resultan en un cambio estructural y funcional celular. A mayor estrés oxidativo, mayor envejecimiento celular favoreciendo la aparición de patologías que se ven provocadas o facilitadas por estos sistemas de desgaste [(2)].

Partiendo de ello, el término antioxidante se aplica a diferentes vitaminas, minerales y enzimas sintetizadas en nuestro organismo que disminuyen el efecto perjudicial de los radicales libres. A mayor potencia antioxidante, menor es el daño ejercido por el estrés oxidativo. En los últimos años se han descrito en numerosos estudios el efecto protector que ejercen los antioxidantes en diversas patologías, razón por la cual se recomienda incluir en la dieta cantidades adecuadas de vegetales, frutas, legumbres, verduras, hortalizas y cereales integrales.

¿Por qué nos interesa el estrés oxidativo en neurobiología?

El daño oxidativo procedente de las especies reactivas de oxigeno (ERO), ha sido implicado en la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas, cáncer, diabetes y envejecimiento [(3)].

Mecanismos diversos como disfunción mitocondrial, incremento en la apoptosis y un pobre estatus antioxidante son, sin lugar a dudas, factores relacionados con el aparecimiento de enfermedades neurodegenerativas. La activación en microglía debido a las lesiones neuronales genera un exceso de especies reactivas generando un círculo vicioso. Mayores demandas metabólicas hacen de estas células un blanco aún más vulnerable al estrés oxidativo. La baja tasa de regeneración asociada al insuficiente potencial antioxidante es sin dudas un elemento complementario.

Estrés oxidativo e inflamación, ¿Quién fue primero?

Una calle de dos vías. Células inflamatorias liberan una importante cantidad de ERO en el sitio de inflamación llevando a un mayor estrés oxidativo. Por otro lado, un número significativo de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno pueden iniciar una cascada de señalización intracelular que promueve la expresión de genes pro-inflamatorios. El fracaso en la búsqueda de agentes que puedan apuntar tanto al estrés oxidativo como la inflamación han llevado a los investigadores a revisar los aspectos básicos que condicionan ambos mecanismos.

Daño oxidativo a los tejidos. Existen muchas vías a través de las cuales las ERO pueden infligir daño a las biomoléculas, siendo muy común que reaccionen dos radicales libres. Estos poderosos compuestos oxidantes tienen la capacidad de dañar directamente a proteínas, lípidos y al ADN [(4)]. Residuos de las proteínas afectadas de hecho son utilizados como biomarcadores de estrés oxidativo, como por ejemplo la nitrotirosina. Por si fuera poco, el daño puede alcanzar a las proteínas estructurales, incluyendo a los neurofilamentos y actina, afectando la maquinaria de ensamblaje de importancia capital para el correcto funcionamiento neuronal.

Una especie peligrosa. El radical Hidroxilo (OH) induce peroxidación de lípidos e hidroxilación del ADN como vías principales para el daño oxidativo. Es la especie más reactiva y puede atacar y dañar casi cualquier molécula en las células vivientes, afectando directamente al anillo de guanina en la formación del ADN, llevando a una reacción en cadena en las bases nitrogenadas. La reparación imperfecta de dicho daño puede llevar a mutaciones, arrestos de células de crecimiento o apoptosis [(5)]. Dicho compuesto puede además iniciar reacciones en cadena reaccionando con lípidos de membrana, disminuyendo la fluidez de la misma, dañando las proteínas de superficie llevando a inactivar receptores, enzimas y canales iónicos [(4)].

Los malos de la película son siempre malos y los buenos son siempre buenos.

Con el fin de minimizar el daño oxidativo, sistemas antioxidantes han evolucionado. Antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, así como no enzimáticos, como la vitamina C, vitamina E, glutatión y beta caroteno, proveen una protección significativa neutralizando especies reactivas y rompiendo reacciones en cadena [(7)] (ver figura 3.1).

Transferrina, ceruloplasmina y albúmina juegan también un papel importante a través de mecanismos distintos.

Por otro lado, las especies reactivas no siempre son dañinas, pueden colaborar de manera directa en mecanismos como fagocitosis para matar microorganismos, y regular señalización de eventos por medio de mecanismos de oxidoreducción, afectando directamente la fosforilación y defosforilación de enzimas y factores de transcripción [4]. En una hipótesis reciente se postula que algunas patologías como diabetes, demencias, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer son aceleradas y algunas veces originadas por la falla en generar suficientes especies reactivas [8]. De la misma forma los antioxidantes pueden ser beneficiosos o no dependiendo de la situación, por ejemplo, en estadíos pre-malignos pueden tener un efecto benigno al inhibir las ERO que generan daño al ADN, sin embargo, en células cancerígenas, pueden tener un efecto contraproducente al inhibir las ERO que colaboran con mecanismos apoptóticos, necesarios para evitar la proliferación y carcinogénesis. De tal manera que estos compuestos en general beneficiosos pueden ejercer efectos benéficos o dañinos, dependiendo de los requerimientos de la célula en cuanto a las ERO en determinada situación [9].

Inflamación: Los mecanismos de inflamación son considerados respuestas complejas en los tejidos conectivos vascularizados, como respuesta a estímulos tanto endógenos como exógenos. Dichas respuestas tienen un alto valor adaptativo y sin lugar a dudas la evolución las desarrolló por la utilidad que tienen en cuanto a la capacidad del organismo para lidiar con las causas y las consecuencias de una lesión. Lastimosamente aquellos procesos inflamatorios que son prolongados, exagerados y poco regulados pueden inducir daño en los tejidos y a su vez ser la causa de algunas patologías crónicas [10]. Un componente crítico de la respuesta inflamatoria es la infiltración de células inflamatorias como neutrófilos, monocitos y leucocitos [11]. La infiltración de leucocitos al sitio de inflamación, está altamente coordinada e incluye mecanismos como: migración, adhesión al endotelio vascular y transmigración a través del endotelio hacia el estímulo quimiotáctico. En el sitio de inflamación las células inflamatorias liberan varias enzimas (proteasas neutrales, elastasas, colagenasas, lipasas y fosfatasas), ERO (superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilos, etc.) y mediadores químicos (eicosanoides, componentes complementarios, citoquinas, quimioquinas, óxido nítrico, etc.) induciendo todas estas un daño tisular y estrés oxidativo.

La creciente evidencia científica apoya la interdependencia entre inflamación y estrés oxidativo. Durante los procesos inflamatorios las células fagocíticas

activadas como los neutrófilos y macrófagos producen grandes cantidades de ERO, especies reactivas de nitrógeno (ERN) y especies clorhídricas, todos ellos compuestos capaces de matar a los agentes invasores. Bajo condiciones patológicas inflamatorias puede existir producción exagerada de especies reactivas y algunas de ellas difundirse fuera de los fagocitos provocando estrés oxidativo localizado y daño tisular [12]. Sin embargo aparte de la producción de especies reactivas por parte de los fagocitos profesionales, las células no fagocíticas pueden producir también especies reactivas como respuesta a las citocinas proinflamatorias. Si bien es cierto los procesos inflamatorios pueden producir estrés oxidativo, este último puede a su vez producir inflamación a través de múltiples mecanismos [13, 14]. La discusión previa nos indica que el estrés oxidativo y la inflamación son procesos patofisiológicos interdependientes y altamente relacionados que a su vez generan un círculo vicioso. Si el estrés oxidativo pareciera ser el proceso primario, la respuesta inflamatoria es una reacción secundaria que sin lugar a dudas acentúa el estrés oxidativo primario. De la misma forma si la respuesta inflamatoria es el evento primario, el estrés oxidativo se desarrollará como una consecuencia empeorando la inflamación precedente. Identificar la alteración primaria es de importancia capital con el fin de dirigir una estrategia que pueda aliviar el problema de base.

Inflamación, estrés oxidativo y metabolismo, primeras vinculaciones con la cognición.

Por curioso que parezca, la relación entre las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina como base para los trastornos neurodegerativos no es nueva, ha sido mencionada desde tiempo atrás por los trabajos de Hoyer a finales de la década de los ochenta [15]. A simple vista podemos preguntarnos qué relación puede existir entre alteraciones en el metabolismo y el déficit cognitivo; sin embargo, evidencia reciente ha mostrado la relación que hay entre diabetes tipo 2, déficit cognitivo y aumento en el riesgo de demencia (1.5 a 2 veces más probable). Otros estudios han mostrado la fuerte asociación ente atrofia cerebral global y diabetes [16]. Quizás parte de la evidencia más reciente y llamativa, provenga de la cohorte Framingham la cual reportó que la diabetes y por ende la hiperglucemia resultante está asociada a un déficit en el desempeño cognitivo y a una disminución en la sustancia gris en adultos jóvenes y de mediana edad [17]. La pregunta es, ¿cómo se establece esta relación?

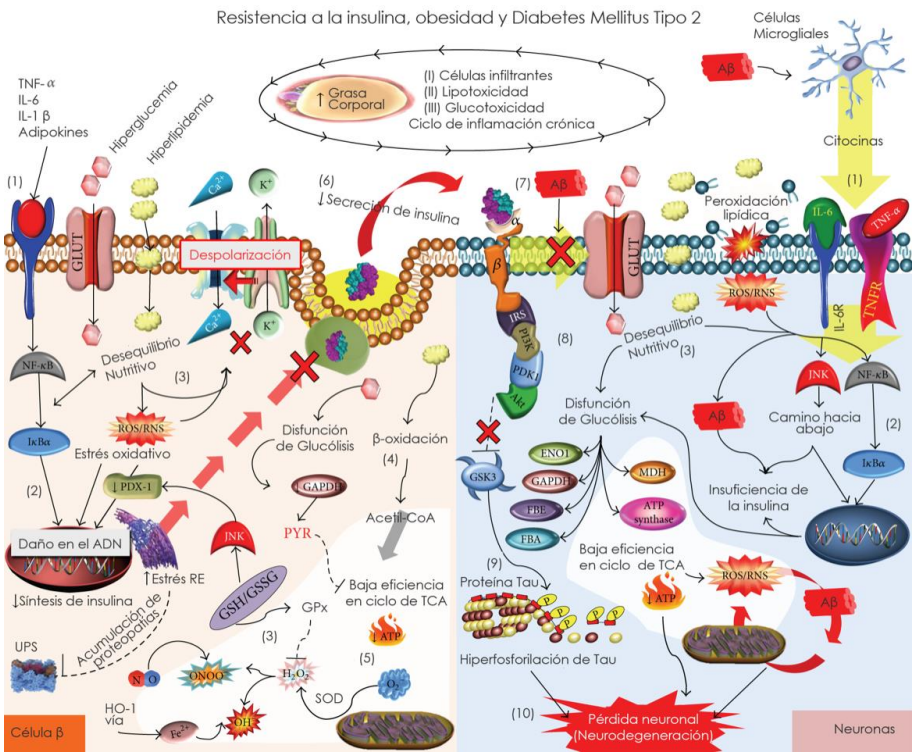


Figura 3.1. Resistencia a la insulina, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

Abreviaturas: GLUT: Glutamato; IL-1 β: IκBα: Proteínas inhibidoras de NF-κB; Interleukina 1-beta; IL6: Interleukina 6; NF-κB: Factor nuclear de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TNF-α: alfa-factor de necrosis tumoral; TNFR: Receptor del factor de necrosis tumoral

Inflamación crónica, resistencia a la insulina y deterioro cognitivo.

Tal y como se muestra en el diagrama siguiente, la obesidad y las enfermedades relacionadas están asociadas a un grado bajo de inflamación. Como parte de estas patologías es común que células inflamatorias como macrófagos, se acumulen en el tejido adiposo secretando citoquinas inflamatorias que impactan el metabolismo de la glucosa y los lípidos, en particular TNF-α e Interleucina 6 los cuales a su vez disminuyen la actividad de la enzima lipoproteinlipasa llevando al aumento de los niveles de lípidos en sangre [(16)].

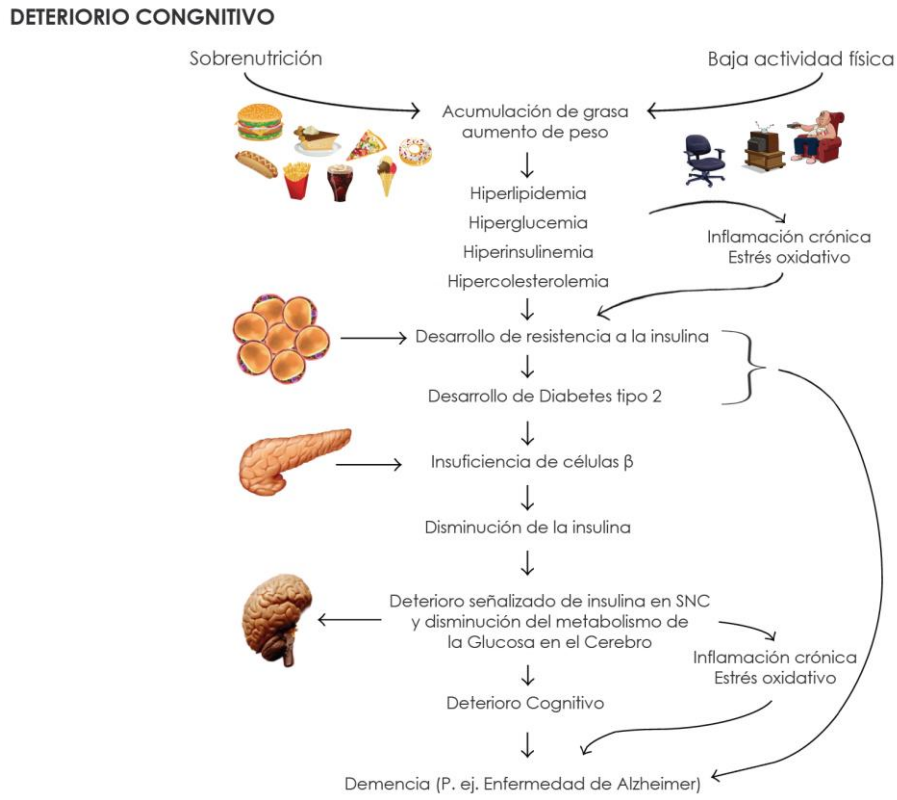


Figura 3.2. Deterioro cognitivo.

Mecanismos que facilitan el aumento de la resistencia periférica a la insulina

El aumento en la resistencia a la insulina es un fenómeno que juega un papel preponderante en el desarrollo de trastornos metabólicos asociados a obesidad y trastornos neurodegerativos. Dicho aumento se define como una disminución o fracaso por parte de las células, para responder a la activación del receptor de insulina en tejidos tales como el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y cerebro. Esto lleva a una reducción en la captación de glucosa por los tejidos con aumento concomitante de la salida de la misma por parte del hígado, conduciendo ambos mecanismos a un aumento en la concentración. Los cambios subsecuentes en la homeostasis de glucosa y el incremento en la carga en las células–β en el páncreas, obligan a este último a producir más

insulina como un intento por restablecer los niveles de carbohidratos en sangre. Si bien es cierto dicho mecanismo compensatorio alivia temporalmente los niveles de carbohidratos en estadios tempranos o pre-diabéticos, tarde o temprano la persistente resistencia a la insulina y la exposición continua de las células β a los altos niveles de glucosa y lípidos, promueven un fallo y finalmente disfunción.

El papel de las especies reactivas.

La producción aumentada de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno producto del incremento del metabolismo de los carbohidratos en los tejidos blanco de la insulina, pueden alterar el estatus de fosforilación de dichas señales, causando desactivación en la comunicación. Se ha demostrado que la exposición a Peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede inducir una pérdida significativa en la señalización próxima y distal de la insulina, así como disminución en el transporte de glucosa en los adipocitos y las células musculares in vitro [(18)]. El papel del sistema inmune es de vital importancia, recordemos que las citoquinas pro-inflamatorias se encuentran elevadas en obesidad y diabetes tipo 2 y cuando estas se asocian a un elevado estrés oxidativo, mantienen un ambiente pro-inflamatorio el cual lleva a una activación aun mayor de las vías pro-inflamatorias, que a su vez favorecen el reclutamiento de células inmunes en tejidos objetivos de insulina. De manera pues, este es el mecanismo, a través del cual la inflamación y la activación del sistema inmune juegan un rol significativo en la progresión de la diabetes tipo 2 y el aumento en la resistencia a la insulina.

Cómo la resistencia a la insulina puede llevar a disfunción neuronal, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

¿Cuán importante es la insulina en el cerebro? A veces ignoramos cuan profundo es su impacto. De igual forma que en el resto de tejidos, la insulina a través de su acción en el hipotálamo desempeña importantes roles en el cerebro que van desde la regulación del apetito, de la glucosa, hasta la homeostasis de los lípidos [(19)].

La insulina y sus receptores son abundantes en otras áreas del cerebro incluyendo el hipocampo, en donde su señalización es cada vez más reconocida como parte esencial de la modulación de la memoria y el aprendizaje, así como para la plasticidad cerebral y la activación de las células madre, desempeñando también un papel de neuroprotección [(20)]. Aunque no se trata de su papel principal, la insulina puede promover la recaptación de glucosa en el cerebro a

través de su transportador de glucosa (GLUT-4, GLUT-3 Y GLUT-1). El deterioro en la señalización de insulina y a su vez del transporte de glucosa en las neuronas puede contribuir a la progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer [21]. De hecho, hiperinsulinemia periférica, pero disminución en la sensibilidad a la insulina, han sido reportados durante test de tolerancia a la glucosa en ayunas, en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Dentro de la evidencia más llamativa de la relación entre insulina y déficit cognitivo, se han reportado bajos niveles de insulina en liquido cerebro espinal (LCE) en estadios tempranos de EA y pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) [22]. Por otra parte, dietas ricas en grasas y azucares provocan disminución en los niveles de insulina en el LCE de adultos sanos, lo cual ha sido asociado con una reducción en el desempeño cognitivo [23].

Se ha reportado disminución del metabolismo cerebral de la glucosa en EA. Imágenes por Tomografía por Emisión de Positrones (PET) muestran que es una característica temprana de la progresión de la enfermedad [24].

Se consideran como elementos esenciales en la EA, la atrofia en ciertas áreas cerebrales (debida a pérdida neuronal), deposición extracelular de placas amiloides, acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares, inflamación y estrés oxidativo. La acumulación de pequeños agregados llamados oligómeros de proteína β-amiloide, es la principal causante de la neurotoxicidad, que a su vez inhibe la formación de sinapsis, afectando la memoria y el aprendizaje en modelos animales, guardando una correlación directa en la severidad de la degeneración neuronal.

La habilidad de la insulina para activar ciertas vías de señalización es mucho más débil en los cerebros de pacientes con EA. Los niveles de insulina y la capacidad para acoplarse a los receptores de insulina se reducen con la edad y está marcadamente disminuida en cerebros con EA comparados con controles sanos [25].

Los oligómeros pueden disminuir de manera significativa los niveles de receptores de insulina y su actividad en las dendritas, de las neuronas pertenecientes al hipocampo, llevando a una pérdida neuronal marcada.

Respuesta inmune a través de vías alternas: La fosforilación de la proteína kinasa, mediada por proteína β-amiloide puede darse en la presencia o la ausencia de insulina, sugiriendo la implicación de vías alternas posiblemente a través de citoquinas inflamatorias. Citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF-α), interleucina 1, e interleucina 6, se encuentran incrementadas tanto en Diabetes tipo 2 como en EA, y estas sin lugar a dudas

pueden tener un efecto neurotóxico en el SNC. Este incremento puede exacerbar el efecto observado por la activación de la microglia, producto de los oligómeros de la proteína β-amiloide que promueven la secreción aún más intensa de citoquinas pro-inflamatorias. La acumulación de dichas citoquinas puede inducir muerte neuronal a través del incremento en la apoptosis, reduciendo la actividad sináptica e inhibiendo la neurogénesis [(26)].

Neuronas, Estrés Oxidativo y Desarrollo de Enfermedad de Alzheimer.

El alto contenido de lípidos, alto requerimiento de oxígeno y la escasez de mecanismos de defensa antioxidantes, hacen del cerebro un órgano altamente susceptible al estrés oxidativo. El estrés oxidativo juega un papel preponderante en el desarrollo de la EA. Las enzimas implicadas en vías metabólicas como la glicólisis y el ciclo de Krebs, son oxidadas, no solo en la EA sino en sujetos con deterioro cognitivo temprano, sugiriendo que este último es un estadio inicial del proceso de la enfermedad. Como resultado de estos cambios cerebrales el reducido metabolismo de la glucosa conduce a una reducción de la síntesis de ATP contribuyendo a la disrupción de la funcionalidad neuronal, pérdida de sinapsis y un proceso generalizado de degeneración neuronal [(27)].

Como uno de los organelos principales para funciones biológicas de importancia capital como la síntesis de ATP y como un sitio para la generación de ERO, no es extraño que la disfunción mitocondrial sea frecuente tanto en EA así como en diabetes tipo 2. Reducciones en la actividad enzimática mitocondrial y el estrés oxidativo han demostrado ser eventos tempranos en el proceso correspondiente a la EA en modelos animales previo a la acumulación de placas amiloides. Esto sugiere que la generación de ERO y el proceso oxidativo ocurren antes de cualquier acumulación significativa de proteína β-Amiloide. De cualquier manera la disfunción mitocondrial mediada por dicha proteína y la producción de ERO puede inducir un círculo vicioso llevando a daños aún mayores en las vías de señalización de insulina en EA (Figura 2).

Deterioro cognitivo, mecanismos asociados.

Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, vinculaciones a través del sistema hormonal.

El Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (EHHA), juega un papel preponderante en la respuesta del cuerpo frente al estrés tanto físico como mental. Los mecanismos de respuesta ante el estrés agudo tienen su propio mecanismo de

retroalimentación negativo, el cual se encuentra afectado frente al estrés crónico, en donde la hiperactivación del EHHA y la actividad del Sistema Nervioso Autónomo se encuentran incrementadas. Este incremento en la actividad sin lugar a dudas afecta la funcionalidad cognitiva. Uno de los hallazgos más importantes en los últimos años en el campo de la psicoinmunoendocrinología constituye, el cómo la hiperactivación crónica del EHHA, altera la respuesta inmunológica, incrementa las concentraciones de colesterol, aumenta la presión arterial e inhibe la producción de hormonas sexuales. Por si fuera poco, la elevación crónica de cortisol, reduce la sensibilidad de la retroalimentación en parte a través de la disminución en la cantidad de receptores de glucocorticoide [29].

La activación crónica del EHHA resulta en un excesivo influjo de iones calcio en neuronas del hipocampo, sensibilizando a estas para la apoptosis; el aumento del calcio intracelular, constituye un biomarcador establecido en una miríada de trastornos neuropsiquiátricos. Como consecuencia, el mecanismo a cargo de la respuesta de regulación de la respuesta ante el estrés se encuentra dañado, complicando aún más, los mecanismos de retroalimentación negativa.

Uno de los modelos que ha permitido mayor entendimiento en la relación entre el estrés y las alteraciones funcionales en los circuitos relacionados con la cognición es el modelo del trastorno depresivo. Las alteraciones en el EHHA son evidentes en el 50 al 75% de los pacientes depresivos, con hallazgos como incremento en la secreción de glucocorticoides como respuesta a la ACTH, e incremento en el volumen de la hipófisis y las glándulas adrenales. La disregulación del EHHA es mucho más prominente en pacientes con episodios recurrentes o de mayor duración, representando un posible biomarcador en diferentes estadios en episodios depresivos [30]. El hipocampo es particularmente susceptible a los cambios inducidos por el estrés y a la disregulación del EHHA, lo cual lleva a una caída en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor asociado a diversos mecanismos implicados en la neurogénesis y plasticidad cerebral.

Neuroprogresión

Neuroprogresión es el término usado para describir los cambios presentes en muchas condiciones neuropsiquiátricas que se traslapan con aquellos presentes en desordenes neurodegenerativos. Neuroprogresión incluye disminución en la neurogénesis y neuroplasticidad así como el aumento en los mecanismos apoptóticos y la vulnerabilidad neurotóxica. Los cambios cerebrales estructurales más notables y evidentes constituyen, disminución en; el volumen de los

lóbulos frontales, corteza orbitofrontal, giro fronto-calloso, hipocampo y amígdala. Cambios microestructurales en regiones cortico y subcorticales en sustancia blanca contribuyen a la disregulación neuronal y a las alteraciones en la conectividad inter-áreas. Cambios todos ellos presentes también en desordenes afectivos.

Referencias bibliográficas

1. Insel KC, Moore IM, Vidrine AN, Montgomery DW. Biomarkers for cognitive aging-part II: oxidative stress, cognitive assessments, and medication adherence. *Biol Res Nurs*. 2012; 14(2):133–8. PMID: 21586493.
2. Gałecki P, Florkowski A, Bobińska K, et al. Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene (G-463A) in depressive patients. *Acta Neuropsychiatr*, 2010; 22(5): 218–22. PMID: 26952831.
3. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2012; 7(5):376-85. PMID: 25774178.
4. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, 2006; 141(2):312-22. PMID: 16760481.
5. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 2004; 567(1): 1–61. PMID: 15341901.
6. Scandalios JG. Oxidative Stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(7):995-1014. PMID: 16007282.
7. Watson JD. Type 2 diabetes as a redox disease. *Lancet*. 2014; 383(9919):841–3. PMID: 24581668.
8. Son YO, Pratheeshkumar P, Roy RV, et al. Antioncogenic and oncogenic properties of Nrf2 in arsenic-induced carcinogenesis. *J Biological Chem.* 2015; 290(45):27090-100. PMID: 26385919.
9. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 297(8):842–57. PMID: 17327526.
10. Collins T. Acute and chronic inflammation. In RS Cotran, V Kumar & T Collins: *Robbins Pathologic Basis of Disease*. WB Saunders, Philadelphia, Pa. pp. 50–88, 1999.
11. Fialkow L, Wang Y, Downey GP. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med*, 2007; 42(2):153–64. PMID: 17189821.
12. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011; 469(7329):221–5. PMID: 21124315.
13. Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*. 2012; 36(3):401–14. PMID: 22342844.
14. Hoyer S, Nitsch R. Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm.* 1989; 75(3):227–32. PMID: 2926384.
15. Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. the SMART-MR study. *J Neurol Sci.* 2013; 332(1-2)69–74. PMID: 23835088.
16. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology*. 2015; 84(23):2329–37. PMID: 25948725.
17. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 51(5):993–9. PMID: 21163347.
18. Könner AC, Janoschek R, Plum L, et al. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab.* 2007; 5(6):438–49. PMID: 17550779.
19. Cohen AC, Tong M, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor resistance with neurodegeneration in an

adult chronic ethanol exposure model. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(9):1558–73. PMID: 17645580.

20. Piroli GG, Grillo CA, Reznikov LR, et al. Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology*. 2007; 85(2):71–80. PMID:
21. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis.* 2008; 13(3):323–31. PMID: 18430999.
22. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011; 68(1):51–7. PMID: 20837822.
23. Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiol Dis.* 2014; 72 Pt A:117–22. PMID: 24825318.
24. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de La Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005; *ease*, vol. 8, no. (3): 247–68. PMID: 16340083.
25. Rosenberg PB. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(6):503–14. PMID: 16401549.
26. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(9):1693–706. PMID: 24949886.
27. Reddy PH, Tripathi R, Troung Q, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(5):639–49. PMID: 22037588.
28. Girdler SS, Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther*. 2007; 116(1):125–39. PMID: 17597217.
29. Egeland J, Lund A, Landrø NI, et al. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(6):434–41. PMID: 16279872.

Capítulo 4

Sueño y cognición.

Abreviaturas:

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica.
AOS: Apnea obstructiva del sueño.
CPAP: Presión positiva continua de las vías respiratorias.
CPF: Corteza prefrontal.
EA: Enfermedad de Alzheimer.
EEG: Electroencefalograma.
fRM: Imágenes de resonancia magnética funcional.
GABA: Ácido gamma-amino butírico.
IAH: Índice de apnea/hipopnea.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.
MOR: Movimientos oculares rápidos.
NMOR: Sin movimientos oculares rápidos.
NSq: Núcleo supraquiasmático.
TEP: Tomografía por emisión de positrones.
RM/RMN: Resonancia magnética nuclear.
SDE: Somnolencia diurna excesiva.
SNC: Sistema nervioso central.
SOL: Sueño de onda lenta.
TCC: Terapia cognitivo-conductual.

Deepa Burman, MD FAASM FAAFP.[1,2,3,4]
Steven McCormick MD MPH.[5]
Seithikirippu R. Pandi-Perumal, MSc.[6]

1. Clinical Assistant Professor in Department of Family Medicine at University of Pittsburgh Medical Center, USA.
2. Board Certified in Family Medicine and Sleep Medicine.
3. Fellow of the American Academy of Family Physicians and American Academy of Sleep Medicine.
4. Member of the Test Writing Committee for Sleep Medicine in the American Board of Internal Medicine.
5. Second year resident in Family Medicine at the University of Pittsburgh Medical Center, USA.
6. Presidente y Director Ejecutivo SOMNOGEN Canadá Inc., Toronto, Canadá.

✉ **dr.deepa.burman@gmail.com**

Introducción

Es sueño es un estado fisiológico complejo esencial para la restauración del cuerpo y la mente, y la falta de sueño es perjudicial para los seres humanos y los animales.

El término “cognición” se refiere al proceso de adquisición de conocimiento y comprensión a través del pensamiento, la experiencia y los sentidos. Comprende varios procesos mentales incluyendo memoria, lenguaje, atención y solución de problemas. De tal manera, la cognición es vital tanto para el aprendizaje como para el funcionamiento óptimo en todas las etapas de la vida, tanto en los esfuerzos cotidianos así como en los escenarios de alto riesgo como los que se observan en la asistencia sanitaria y el trabajo militar.

Los trastornos y la deprivación de sueño son frecuentes en la vida moderna y ejercen efectos negativos sobre el estado de ánimo, la cognición y la función motora [(1)]. Se ha establecido un importante vínculo entre el sueño y los procesos cognitivos independientemente de los múltiples factores de confusión.

Los desarrollos logrados en los campos de la genética molecular, la neurociencia conductual y cognitiva han producido evidencia del rol del sueño en la cognición. No es de extrañar que la alteración del sueño normal conduce al compromiso de la función cognitiva durante el estado de alerta. Numerosos estudios han demostrado mayores tasas de error entre los profesionales que deben trabajar con su sueño alterado, lo que refleja la capacidad comprometida para mantener la atención, pensar críticamente y acceder a la memoria.

También hay vínculos significativos entre el grado de alteración del sueño y la gravedad del deterioro en las funciones cognitivas selectivas en una variedad de poblaciones clínicas [(2)]. La alteración del sueño puede ser uno de los signos más tempranos de los trastornos neurodegenerativos, incluyendo la EA temprana [(3)].

Mecanismos básicos del rendimiento cognitivo y sueño.

La deprivación de sueño puede tener efectos sobre el estado de alerta y la atención además de los efectos selectivos sobre las diferentes estructuras y funciones cerebrales [(4)]. Se han observado periodos de atención, disminución de la respuesta y fluctuaciones de la vigilia durante la deprivación de sueño, los cuales conducen a variación y disminución en el rendimiento.

Las áreas específicas del cerebro que son vulnerables a la pérdida de sueño han sido estudiadas utilizando fRM y TEP. La perspectiva neuropsicológica basada en el sueño comprende la hipótesis de la vulnerabilidad prefrontal [(5)], sugiriendo que la deprivación de sueño afecta las prestaciones cognitivas que dependen de la corteza prefrontal [(5)].

Se han utilizado pruebas cognitivas como medidas simples de tiempo de reacción para tareas complejas de toma de decisiones que requieren creatividad y razonamiento para evaluar el efecto de la deprivación de sueño sobre la cognición, pero es importante tener cuidado porque la repetición oculta los efectos adversos de la deprivación de sueño.

En la figura 1 se muestran los mecanismos comunes por los cuales las alteraciones del sueño afectan los resultados cognitivos.

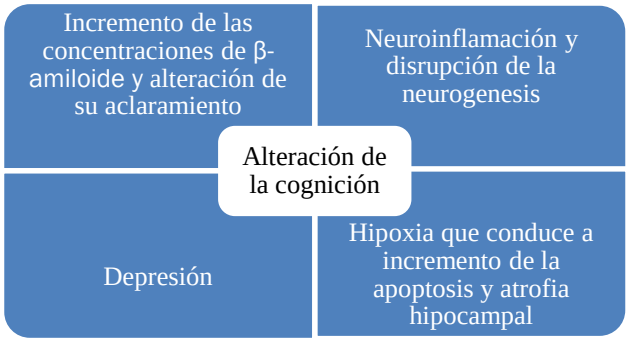


Figura 1. Mecanismos por los cuales los trastornos del sueño conducen a alteraciones cognitivas.

Estudios de neuroimágenes funcionales (fRM)

Los estudios de fMR han demostrado que la pérdida del sueño puede resultar en una disminución de la activación cerebral, especialmente en la corteza prefrontal, el tálamo, la corteza parietal inferior y la corteza temporal superior [6]. La desactivación de la corteza prefrontal es el único hallazgo común durante las tres condiciones (despertar tras deprivación de sueño, sueño e inercia del sueño), se puede suponer que la somnolencia y sus deficiencias de rendimiento asociadas son, en última instancia y específicamente, una función de la actividad en las cortezas prefrontales.

Los estudios de fRM han mostrado una activación cerebral diferencial asociada a desafíos cognitivos específicos en pacientes con AOS en comparación con los controles. La velocidad de la memoria de trabajo disminuyó en comparación con los participantes normales y se asoció con ausencia de activación prefrontal dorsolateral no relacionada con la hipoxia nocturna [7].

En comparación con los estudios de resonancia magnética realizados en personas sanas, la substancia blanca (excluyendo la corteza) de pacientes con AOS demostró disminución en la relación N-acetil aspartato/colina, un indicador de lesión metabólica cerebral y otros signos de actividad química celular neuronal. Pero no hubo una anormalidad estructural evidente como lo demuestra una RMN normal [8, 9].

Los estudios de neuroimágenes apoyan la noción de las deficiencias neurofuncionales asociadas a la AOS principalmente en los lóbulos frontales y el hipocampo, que son consistentes con los modelos del sistema nervioso central y disfunción cognitiva en AOS que involucran a la corteza prefrontal [9].

Sistema de sincronización circadiano.

La sincronización del reposo está mediada en gran medida en el sistema nervioso central por el químico melatonina [10, 11]. La melatonina es una neurohormona sintetizada a partir de serotonina en la glándula pineal (llamada así debido a su protuberancia y se asemeja a un cono de pino), localizada en asociación con la parte posterior del tercer ventrículo [12]. La acción de la melatonina es primordialmente local, dentro del líquido cefalorraquídeo, activando las neuronas diana en el hipotálamo y la hipófisis por medio de receptores acoplados a proteína G, denominados receptores de melatonina 1 y 2 (MT1 y MT2); se ha identificado un tercer receptor MT3, sin embargo no se le ha determinado ninguna función de manera concluyente [13, 14]. La activación hipotalámica e hipofisiaria resulta en activación endócrina de las gónadas y glándulas adrenales, resultando en la activación final de los tejidos corporales evidenciado por el cortisol [15].

La secreción de melatonina por la glándula pineal ocurre de acuerdo a un ciclo circadiano que promueve la vigilia durante las horas diurnas, y el descanso durante las horas nocturnas [16]. Este ciclo es neurológicamente complejo y es gobernado por varios impulsos, por ejemplo, los que provienen de las neuronas retinales receptivas a la luz azul de onda lenta [17]. De manera similar, la administración en serie de melatonina antes de la hora de su secreción natural diaria, a lo largo de varios días, puede adelantar la fase del ciclo circadiano y correr el ritmo de la secreción de melatonina y la sensibilidad del receptor de melatonina en la misma dirección [18]. El arrastre del ciclo por impulsos sensoriales como los descritos ayuda a iluminar el por qué los ritmos circadianos corporales tienden a coincidir con las horas de luz del día ecuatorial, y la forma en que se ajusta a nuevos estímulos ambientales y como puede ser perturbado por estímulos "no naturales", como la longitud de onda de luz azul artificial más allá de las horas de luz del día.

En la figura 2 se aprecia la anatomía y fisiología de la melatonina.

Neuroquímica del sueño y el despertar.

El sueño en los seres humanos implica un estado de metabolismo suprimido, estado de alerta y actividad motora, emparejado con un comportamiento neurológico único, vital para la regeneración de los tejidos corporales, la eliminación de residuos del del tejido cortical y procesos psiconeurológicos como la formación y poda de la memoria.

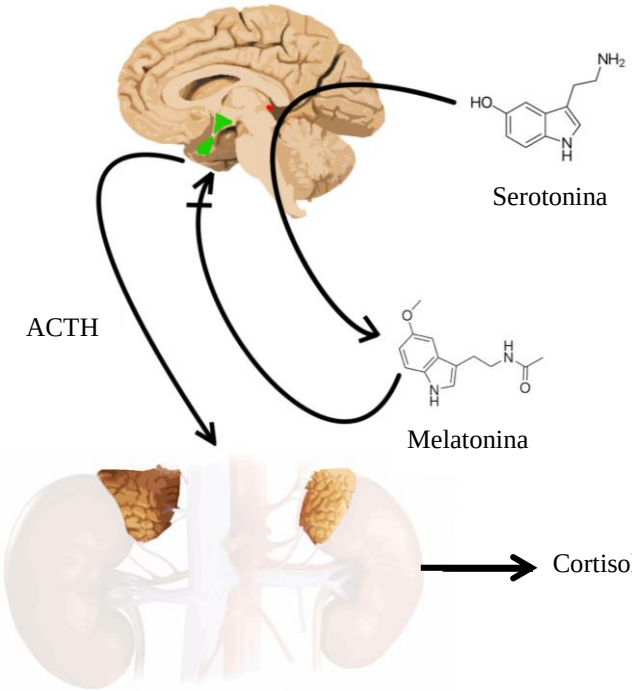


Figura 2. Anatomía y fisiología de la melatonina. La melatonina es sintetizada a partir de serotonina en las células de la glándula pineal (de color rojo).
Los niveles de melatonina en LCR suben rítmicamente con picos de concentración previos al inicio del sueño.
La melatonina estimula los receptores MT1 y MT2 en el hipotálamo y la hipófisis (de color verde), suprimiendo la liberación de ACTH y así suprime la síntesis de cortisol en las glándulas adrenales

Varios neurotransmisores, como las catecolaminas, acetilcolina, histamina, glutamato y aspartato, se encuentran localizados dentro de la formación reticular y desempeñan roles importantes en la activación cortical y el despertar. El hipotálamo anterior, tálamo, rafé dorsal y los núcleos del tracto solitario y las áreas adyacentes del prosencéfalo son importantes para producir el sueño NMOR. La serotonina y el GABA, que pueden ser importantes en los mecanismos del sueño, se localizan en estas regiones cerebrales y desempeñan un rol importante en el sueño. La acetilcolina se localiza dentro de las neuronas en el tegmento pontino y está implicada en la generación de sueño MOR [(19)].

Neurocognición en los trastornos del sueño.

Trastornos de los ritmos circadianos.

La pérdida de sueño leve a moderada es frecuente en los trabajadores con cambios de horario laboral quienes típicamente experimentan restricción del sueño durante el día que conduce a declinamiento en su rendimiento [(20)]. Los estudios han demostrad que tanto la deprivación total aguda de sueño como la

restricción parcial crónica de sueño conduce a declinación del estado de alerta y del rendimiento cognitivo, del bienestar y de la salud en general.

La carga laboral, incluyendo la duración de las tareas, su complejidad e intensidad, contribuyen a degradar el rendimiento aumentando los efectos del tiempo dedicado a la tarea y disminuyendo las oportunidades de dormir.

La deprivación total aguda del sueño degrada linealmente el rendimiento cognitivo a lo largo de los días con una pérdida del 17 al 25% de la capacidad de hacer el trabajo mental útil por día [21]. La restricción crónica de sueño de 6 y horas en cama por noche durante 14 días conduce a un decremento cognitivo comparable a 1 o 2 días de deprivación total de sueño, de una forma sueño-dosis-dependiente [22].

Insomnio.

Existe evidencia creciente de que los pacientes con insomnio presentan incremento del riesgo de declinamiento cognitivo acelerado. En un estudio se observó que los pacientes con insomnio presentaban disminución de la memoria en comparación con los sujetos con sueño normal y este pobre rendimiento no se haya relacionado con la somnolencia [23]. Aunque los mecanismos subyacentes no están bien comprendidos, ciertas regiones cerebrales involucradas con los dominios cognitivos como la atención ejecutiva, la memoria de trabajo y las funciones cognitivas superiores son particularmente vulnerables a la deprivación de sueño [1].

Apnea obstructiva del sueño.

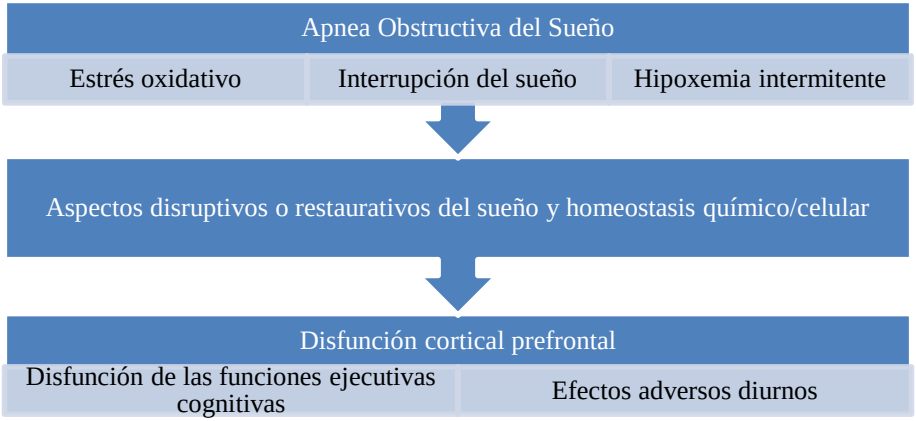
Estudios en pacientes con apnea obstructiva de sueño (AOS) derivados de poblaciones de clínicas de sueño muestran evidencia considerable de trastornos cognitivos [24]. Las funciones ejecutivas pueden ser los parámetros de desempeño más afectados por la AOS [25] e incluyen problemas relacionados con la fluidez verbal, planificación y pensamiento secuencial además de enlentecimiento del procesamiento de la información y disminución de la amplitud de la memoria a corto plazo y de la capacidad de construcción [26]. Se ha especulado que los déficits cognitivos y de rendimiento asociados con AOS se hallan relacionados con el sueño fragmentado, hipoxemia nocturna, o ambos [27].

La hipoxemia-reoxigenación que se produce durante y después de los episodios nocturnos de apnea del sueño pueden inducir daño celular por la acumulación de radicales libres de oxígeno en el tejido cerebral hambriento de oxí-

geno, lo que resulta en disminución de la viabilidad neuronal y glial. Esto influye en el rendimiento diurno al inducir cambios hipoxémixos en la corteza frontal y prefrontal (CPF), cambios confirmados en la CPF por medio de estudios de fRM revelan que los pacientes con AOS exhiben disminución de la actividad de la CPF durante las tareas de concentración, aunque con una actividad difusamente aumentada lo que representa posiblemente el reclutamiento de vías accesorias para aumentar la cognición. Esta alteración de la acción de la CPF da lugar a la alteración de varias funciones cerebrales, incluyendo la transducción cerebral, la integración de características y la preparación y ejecución motoras. Esta observación es corroborada por la evidencia del daño a la materia blanca (a través de la alteración de la tasa de relación N-acetil aspartato/colina) observada en estudios de RM espectoscópica en adultos con AOS; estos cambios imitan a los observados en adultos jóvenes con deprivación de sueño. Histológicamente, los cambios hipoxémicos como los observados en los estudios con RM espectroscópica incluyen pérdida neuronal, lesión axonal y gliosis.

En un estudio, comparado contra controles normales (IAH < 5), los sujetos insomnes con AOS moderada (IAH 10 a 30) no presentan déficits en el proceso cognitivo. Esto sugiere que en la enfermedad menos severa no se presentan déficits o la necesidad de compensarlos [28]. Otro estudio, mostró fuertes diferencias en el procesamiento cognitivo en pacientes no insomnes con AOS moderada a severa (IAH > 15) en comparación con los controles normales [29].

Figura 3 muestra el modelo prefrontal de AOS y disfunción cognitiva.



Deprivación de sueño.

Modelos animales estudiados históricamente, en los cuales los centros cerebrales que gobiernan el sueño fueron destruidos, mostraron declinamiento multi-sistémico luego de varios días sin dormir, resultando en muerte. Los humanos deprivados de sueño en condiciones experimentales demostraron una dramática disminución en la capacidad de realizar tareas, tiempo de reacción prolongado y disforia subjetiva. Numerosos factores pueden modular la resiliencia del individuo a estos efectos negativos de la deprivación de sueño, incluyendo el esfuerzo físico [30], la estimulación por la luz [31] o sonido [32], la postura [33], la ingestión de varias substancias [34], la motivación (especialmente la motivación financiera) [35, 36], el trabajo en grupo [37] y factores individuales como la carga genética [38, 39].

Las características que presagian la resilencia a los déficits de desempeño relacionados con la deprivación de sueño son generalmente intuitivas: tareas más cortas comparadas con las más largas [40], tareas simples comparadas con las complejas [41]; las tareas asociadas con una motivación financiera en comparación con aquellas sin motivación adicional [36]; tareas con un ritmo establecido, tal como una tarea repetida en un temporizador de 10 segundos, en comparación con tareas cuyo ritmo es controlado por el sujeto; tareas con las que el sujeto tiene mayor familiaridad en comparación con tareas desconocidas [42].

Narcolepsia.

Se ha reportado desde hace mucho tiempo que los sujetos narcolépticos tenían más dificultad en mantener la atención y presentaban errores de perseveración más severos que los controles saludables [43], junto con una correlación negativa entre vigilia y accidentes de tráfico [44]. Se cree que la corteza parietal posterior e inferior derecha se encuentran involucradas [45]. En las funciones cognitivas, como la prueba de memoria de trabajo, la prueba de fluidez verbal, la prueba de razonamiento verbal y la tarea de procesamiento de información visuoespacial, los pacientes narcolépticos no mostraron diferencias significativas en comparación con los controles sanos, pero tuvieron tiempos de reacción más lentos que los controles [46, 47].

Se ha encontrado que el rendimiento cognitivo se ve afectado por las disfunciones cerebrales en el síndrome de narcolepsia. Las funciones ejecutivas se encontraron disminuidas en sujetos con narcolepsia tipo 1. Se ha sugerido que la perturbación temporal en el procesamiento de la información y la dificultad

para mantener la vigilia durante las tareas eran la razón de las deficiencias en la atención [48].

Los efectos cognitivos del tratamiento de los trastornos del sueño.

CPAP y mejoría cognitiva.

La mayoría de ensayos clínicos controlados que evalúan la eficacia del tratamiento con CPAP han involucrado predominantemente a pacientes con AOS moderada a severa. En estos estudios controlados con placebo, la superioridad del CPAP sobre placebo para el funcionamiento cognitivo, la atención sostenida o las funciones ejecutivas, no ha sido demostrada [49]. Evaluar la evidencia de la efectividad del tratamiento sobre el deterioro cognitivo y del rendimiento exhibidos por pacientes con AOS es desafiante debido a las diferencias entre estudios y pacientes con respecto a la adherencia y duración del tratamiento así como problemas con el diseño de los estudios incluyendo el tamaño de la muestra, los tipos de población control y la naturaleza de los placebos, cuando estos fueron empleados. Comparado con los suplementos de oxígeno, el tratamiento con CPAP en pacientes con AOS moderada a grave produce beneficios positivos equivalentes en la mejoría de la atención sostenida y la memoria, obteniéndose mayor beneficio en el procesamiento cognitivo si la AOS es leve [50].

Desafortunadamente, el tratamiento de la AOS con soportes respiratorios a la hora de dormir, como el CPAP, no ha demostrado una mejoría profunda en los déficits funcionales [49, 51]. Sólo bajo la restricción de la AOS severa y altas tasas de adherencia al CPAP -mayores de 6 hrs de uso por noche- se obtiene una mejoría significativa en las medidas de calidad de vida [52]. Sin embargo, no se reportan cambios en las medidas objetivas de rendimiento o cognición, como la atención sostenida y funciones ejecutivas. La cantidad de datos existentes evaluando el efecto del tratamiento con CPAP en la AOS moderada, es muy limitada.

Terapia cognitivo-conductual (TCC) y mejora cognitiva.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una modalidad de psicoterapia que ha sido empleada en una amplia variedad de problemas y se ha utilizado con efectividad en el tratamiento del insomnio. Aplicada al insomnio, la TCC, muchas veces se enfoca en cogniciones dirigidas (creencias o expectativas) que afectan adversamente el inicio del sueño [53].

Los tratamientos basados en consejería y conductuales han demostrado efectividad para mejorar la latencia del sueño, el mantenimiento del sueño, la calidad del sueño y el tiempo total de sueño. La mayor cantidad de evidencia se refieren a TCC o terapia cognitiva multielemento [54, 55, 56]. Además, igual que con el tratamiento del CPAP en AOS, a pesar de estudios extensivos de las medidas de calidad de vida, hay escases de datos en lo que se refiere a la influencia de la TCC o el tratamiento de control de estímulos sobre las medidas objetivas del rendimiento al despertar.

Hipnóticos y cognición / Medicinas para el sueño y cognición.

Tabla 1. Breve descripción de los hipnóticos comunes y sus características clave.

Clase farmacológica	Ejemplos	Características	Riesgos
Benzodiacepinas	Lorazepam Diacepam Temazepam	Reducen latencia de sueño, amplia variabilidad en inicio de acción y duración de efecto	Amnesia anteragrada Caídas, en especial en ancianos. Alteran la conducción de vehículos.
Agonistas del receptor benzodiacepínico.	Eszopiclona Zolpidem	Reducen la latencia de sueño.	Amnesia anterógrada. Caídas, especialmente en ancianos. Alteran la conducción de vehículos.
Agonistas melatoninérgicos.	Melatonina Ramelteón	Acelerar/potenciar el inicio del sueño. Efecto general sobre calidad de sueño limitado.	Mínimos, incluso en sobredosis.
Antidepresivos tricíclicos.	Doxepina Amitriptilina Trimipramina	Acelerar/potenciar el inicio del sueño. Mejoran la calidad de sueño	Delirium Convulsiones Letales en sobredosis Estudiados principalmente en depresión
Agonistas e inhibidores de la recaptura de serotonina (SARI)	Trazodona	Datos de efectividad limitados a pesar del uso extensivo	Sedación Mareos Cefaleas
Antidepresivos atípicos	Mirtazapina	Alguna evidencia de incremento de calidad de sueño.	Sedación Deterioro de trastornos del sueño relacionados con respiración.

Una de las causas más frecuentes de demencia reversible son los medicamentos y sus efectos colaterales. Los medicamentos para el tratamiento de la ansiedad, atihistamínicos, anticolinérgicos opioides y antidepresivos se encuentran entre las causas de comunes de demencia inducida por los medicamentos [57]. Una amplia variedad de agentes farmacoterapéuticos usados para el tratamiento del sueño, presentan una variedad de niveles de efectividad y preocupaciones concernientes a su seguridad. Los hipnóticos son aquellos que trabajan directamente para inducir el sueño y disminuir el alerta y constituyen la mayor proporción de agentes farmacológicos. 0.7 a 7% de los adultos reportan uso de hipnóticos. El mayor problema asociado con estas medicinas es que alteran el alerta diurna y el rendimiento cognitivo. Muchos estudios se han enfocado en los efectos adversos agudos del agonista de receptor de benzodiazepinas (BZRAs) que altera la memoria, en particular la memoria explicativa [58].

Adicionalmente, estos pueden causar declinamiento cognitivo temprano y conducir a altas tasas de trastornos neurocognitivos en pacientes que los utilizan de forma crónica, aunque no se ha encontrado asociación significativa después de controlar la polifarmacia, las comorbilidades, y los efectos normales del envejecimiento [59]. La trazodona es un antidepresivo muy utilizado en el tratamiento del insomnio pero los datos de alta calidad con respecto a su efectividad son limitados [43, 46, 59]. Los efectos secundarios neurocognitivos incluyen sedación, mareos y dolor de cabeza [43].

Terapias lumínicas en sueño y cognición.

La actividad de reposo y los ciclos sueño/vigilia son controlados por ritmos circadianos endógenos originados en el núcleo supraquiasmático (NSq) del hipotálamo. La degeneración del SNC parece ser una de las bases biológicas de las alteraciones circadianas en personas con demencia y es susceptible de ser revertida con estimulación lumínica del SNC [59]. Más del 50% de las personas de 65 años y más experimentan cambios en el sueño como sueño nocturno fragmentado, múltiples y prolongados despertares en la segunda mitad de la noche e incremento de las siestas diurnas [60]. La pobre capacidad para mantener un patrón circadiano estable de excitación diurna y quietud nocturna puede contribuir a la disfunción cognitiva, alteraciones conductuales, interrupción del sueño y depresión asociados con demencia [61]. Sin embargo, hasta el momento existe evidencia contradictoria de que la terapia con luz mejora el sueño y la cognición. No se han encontrado pruebas significativas que enlentecieran el deterioro cognitivo, acorten la latencia del sueño, aumenten

el tiempo de sueño nocturno, disminuyan la actividad nocturna y las alteraciones del comportamiento o mejoraran los síntomas psiquiátricos.

Sueño y cognición en adultos mayores.

Muchos cambios neuronales asociados con declinamiento cognitivo se inician durante la edad madura. No todas las personas experimentan la misma tasa de declinamiento [62]. Los hallazgos provenientes de estudios observaionales apoyan el rol de los trastornos del sueño en el desarrollo de alteraciones cognitivas. El ciclo sueño/vigilia es regulado por interacciones complejas entre regiones cerebrales y los sistemas de neurotransmisión [63], muchos de los cuales a su vez se encuentran implicados en la memoria y la cognición. Estos circuitos compartidos pueden explicar por qué los problemas del sueño son frecuentes en personas con demencias. Los estudios EEG también muestran cambios en el sueño de onda corta y sueño MOR con cambios específicos en las ondas delta, husos de sueño y complejos K [64].

El Consejo de funciones cognitivas y estudios del envejecimiento (Council Cognitive Function and Aging Studies – CFAS) estudió la asociación entre las mediciones de sueño auto reportadas y la cognición en más de 2000 individuos con alteraciones cognitivas mayores de 65 años de edad. Se encontró que las siestas diurnas observadas al inicio del estudio, se asocian a menor riesgo de deterioro cognitivo a los 2 y 10 años de seguimiento y los informes de somnolencia diurna excesiva (SDE) más la obtención de menos de 6.5 horas de sueño nocturno al inicio del estudio se asociaron a un mayor riesgo de deterioro cognitivo a los 10 años de seguimiento [65].

Tabla 2. Tipos de trastornos del sueño observados en personas con demencia.

Enfermedad de Alzheimer
• Alteraciones del ritmo circadiano. • Cambios en la arquitectura del sueño.
Demencia vascular
• Trastornos del sueño relacionados con la respiración.
Demencia frontotemporal
• Fase del sueño adelantada.
Demencia de Cuerpos de Lewy
• Trastornos de la conducta del sueño MOR. • Hipersomnia. • Trastornos de movimientos periódicos de las extremidades.

La duración de los ciclos de sueño, pero no la cantidad de sueño MOR, NMOR, SOL o tiempo total de sueño, se ha encontrado asociado positivamente al rendimiento matutino de la memoria [66]. El sueño altamente fragmentado se ha encontrado en pacientes con demencia, con frecuentes sistas diurnas y períodos de despertar durante el sueño nocturno.

Los resultados disponibles aún son inconsistentes, lo cual puede estar relacionado a la selección de la población estudiada, la duración del seguimiento, la edad de los participantes o el tipo de disfunción cognitiva [67].

Husos de sueño y cognición.

Los husos de sueño son potentes estallidos de oscilaciones (frecuencia de 11 a 16 Hz, con una duración de 0.5 a 3 seg.) que surgen de los circuitos tálamo-corticales. A nivel conductual, la evidencia de la participación del huso en las interacciones de la memoria del sueño proviene de estudios que analizan los cambios en el EEG durante el sueño luego de la actividad de aprendizaje. Se encontró que la retención de la memoria verbal durante la noche estaba relacionada con la actividad del huso del sueño fronto-central izquierdo [68]. El alto nivel de sincronía durante las oscilaciones del huso podría proporcionar condiciones ideales para cambios sinápticos a largo plazo a través de la cascada intracelular de eventos bioquímicos, activados por entrada masica de Ca^{2+} durante el huso en las células piramidales corticales [69].

Conclusión

Un sueño de calidad y en una cantidad suficiente es requerido para muchos aspectos de la cognición incluyendo atención ejecutiva, memoria de trabajo y funciones cognitivas superiores. Las personas con una distribución extrema de sueño como los dormidores cortos que duermen menos de 5 hrs al día, y los dormidores largos que duermen más de 9 hrs, son sujetos de grandes déficits y envejecimiento cognitivo acelerado. Los déficits del rendimiento relacionados con la somnolencia usualmente son el resultado de interacciones que involucran muchos factores como la historia de sueño/despertar, los ritmos circadianos de alerta, los efectos del tiempo en las tareas, la carga de trabajo cognitivo y diferencias individuales en la resiliencia a la pérdida de sueño. Estos factores deberían considerarse cuando se evalúan personas que se quejan de déficits en la alerta y en el rendimiento cognitivo.

Referencias bibliográficas

1. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 2009; 29(4):320.39. PMID: 19742409. PMCID: PMC3564638.
2. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011: 306(6):613-9. PMID: 21828324. PMCID: PMC3600944.
3. Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, et al. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport.* 2008; 19(11):1159-62. PMID: 18596620. PMCID: PMC2925139.
4. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: RJ, Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007; 3(5):553-67. PMID: 19300585. PMCID: PMC2656292.
5. Horne JA. Human sleep, sleep loss and behavior. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry.* 1993; 162:413-9. PMID: 8453439.
6. Thomas ML, Sing HC, Belenky G, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness: II. Effects of 48 and 72 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Thalamus & Related Systems.* 2003; 2(3):199-229.
7. Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disorder breathing. *J Appl Physiol.* 2005; 98(6):2226-34. PMID: 15677733.
8. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir.* 2004; 24(6):980-6. PMID: 15572542.
9. Zimmerman ME, Aloia MS. A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2006; 2(4):461-71. PMID: 17557478.
10. Pandi Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006; 273(13):2813-38. PMID: 16817850.
11. Smolensky MH, Hermida RC, Haus E, Portaluppi F, Reinberg A. Biological rhythms, medication safety, and women's health. *J Womens Health (Larchmt).* 2005; 14(1):38-46. PMID: 15692276.
12. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *A Am Chem Soc.* 1958; 80(10):2587.
13. Mailliet F, Ferry G, Vella F, et al. Characterization of the melatoninergic MT3 binding site on the NRH:quinone oxidoreductase 2 enzyme. *Biochem Pharmacol.* 2005; 71(1-2):74-88. PMID: 16293234.
14. Nosjean O, Ferro M, Coge F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem.* 2000; 275(40):31311-7. PMID: 10913150.
15. Ruiter M, Buijs RM, Kalsbeek A. Hormones and the autonomic nervous system are involved in suprachiasmatic nucleus modulation of glucose homeostasis. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2(2):213-26. PMID: 18220628.
16. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 1999; 284(5423):2177-81. PMID: 10381883.
17. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002; 295(5557):1070-3. PMID: 11834835.
18. Bartness TJ, Powers JB, Hastings MH, Bittman E, Goldman B. The timed infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *J Pin Res.* 1993; 15(4):161-90. PMID: 8120796.
19. Rosenthal MS. Physiology and Neurochemistry of Sleep. *Am J Pharm Educ.* 1998; 62:204-8.
20. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res.* 2003; 12(1):1-12. PMID: 12603781.
21. Thomas M, Sing H, Belenky G, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res.* 2000; 9(4):335-52. PMID: 11123521.
22. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep.* 2003; 26(2):117-26. PMID: 12683469.
23. Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep.* 1995; 18(7):581-8. PMID: 8552929.

24. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea síndrome? *J Sleep Res.* 2004; 13(1):79-86. PMID: 14996039.
25. Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115(1):1-11. PMID: 17156260.
26. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep.* 2004; 27(4):685-93. PMID: 15283003.
27. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res.* 2002; 11(1):1-16. PMID: 11869421.
28. Redline S, Strauss ME, Adams N, et al. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep.* 1997; 20(2):160-7. PMID: 9143077.
29. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the sleep heart health study. *Sleep Med.* 2006; 7(6):498-507. PMID: 16815753.
30. Lubin A, Hord DJ, Tracy ML, Johnson LC. Effects of exercise, bedrest and napping on performance decrement during 40 hours. *Psychophysiology.* 1976; 13(4):334-9. PMID: 951475.
31. Yokoi M, Aoki K, Shimomura Y, Iwanaga K, Katsuura T. Exposure to bright light modifies HRV responses to mental tasks during nocturnal sleep deprivation. *J Physiol Anthropol.* 2006; 25(2):153-61. PMID: 16679712.
32. Wilkinson RT. Interaction of noise with knowledge of results and sleep deprivation. *J Exp Psychol.* 1963; 66:332-7. PMID: 14051850.
33. Bonnet MH, Arand DL. Arousal components which differentiate the MWT from the MSLT. *Sleep.* 2001; 24(4):441-7. PMID: 11403529.
34. Bonnet MH, Balkin TJ, Dinges DF, et al. The use of stimulants to modify performance during sleep loss: a review by the sleep deprivation and stimulant task force of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* 2005; 28(9):1163-87. PMID: 16268386.
35. Haslam DR. The incentive effect and sleep deprivation. *Sleep.* 1983; 6(4):362-8. PMID: 6665399.
36. Horn JA, Pettitt AN. High incentive effects on vigilance performance during 72 hours of total sleep deprivation. *Acta Psychol (Amst).* 1985; 58(2):123-39. PMID: 3984776.
37. Baranski JV, Thompson MM, Lichacz FM, et al. Effects of sleep loss on team decisión making: motivational loss or motivational gain? *Hum Factors.* 2007; 49(4):646-60. PMID: 17702216.
38. Groeger JA, Viola AU, Lo JC, von Schantz M, Archer SN, Dijk DJ. Early morning executive functioning during sleep deprivation is compromised by a PERIOD3 polymorphism. *Sleep.* 2008; 31(8):1159-67. PMID: 18714788. PMCID: PMC2542962.
39. Viola AU, Archer SN, James LM, et al. PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr Biol.* 2007; 17(7):613-8. PMID: 17346965.
40. Donnell JM. Performance decrement as a function of total sleep loss and task duration. *Percept Mot Skills.* 1969; 29(3):711-4. PMID: 5365071.
41. Light AI, Sun JH, McCool C, Thompson L, Heaton S, Bartle EJ. The effects of acute sleep deprivation on level of resident training. *Curr Surg.* 1989; 46(1):29-30. PMID: 2721234.
42. Alluisi EA, Coates GD, Morgan Jr BB. Effects of temporal stressors on vigilance and information processing. *Vigilance.* 1977; NATO Conference Series (NATOCS, Vol. 3): 361-421.
43. Rogers AE, Rosenberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep.* 1990; 13(1):42-52. PMID: 2305168.
44. Godbout R, Montplaisir J. All-day performance variations in normal and narcoleptic subjects. *Sleep.* 1986; 9(1 Pt 2):200-4. PMID: 3704443.
45. Weinberg WA, Harper CR. Vigilance and its disorders. *Neurol Clin.* 1993; 11(1):59-78. PMID: 8441374.
46. Henry GK, Satz P, Heilbronner RL. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep.* 1993; 16(2):123-7. PMID: 8446831.
47. Rieger M, Mayer G, Gauggel S. Attention déficits in patients with narcolepsy. *Sleep.* 2003; 26(1):36-43. PMID: 12627730.
48. Pollak CP, Wagner DR, Moline ML, Monk TH. Cognitive and motor performance of narcoleptic and normal subjects living in temporal isolation. *Sleep.* 1992; 15(3):202-11. PMID: 1621020.
49. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C, Positive Airway Pressure Task Force, Standards of

Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006; 29(3):381-401. PMID: 16553025.

50. Lim W, Bardwell WA, Loredo JS, et al. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(4):380-6. PMID: 17694727. PMCID: PMC1978310.
51. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19(3):CD001106. PMID: 16855960.
52. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006; 130(6):1772-8. PMID: 17166995.
53. Belanger L, Savard J, Morin CM. Clinical Management of insomnia using cognitive therapy. *Behav Sleep Med.* 2006; 4(3):179-98. PMID: 16879081.
54. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichtein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep.* 2006; 29(11):1398-414. PMID: 17162986.
55. Espie CA, Inglis SJ, Tessier S, Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behavior therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther.* 2001; 39(1):45-60. PMID: 11125723.
56. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 1999; 22(8):1134-56. PMID: 10617176.
57. Cross AJ, George J, Woodward MC, et al. Potentially inappropriate medications and anticholinergic burden in older people attending memory clinics in Australia. *Drugs Aging.* 2016; 33(1):37-44. PMID: 26645294.
58. Kiliç C, Curran HV, Noshirvani H, Marls IM, Başoğlu M. Long-term effects of alprazolam n memory: a 3.5 years follow-up of agoraphobia/panic patients. *Psychol Med.* 1999; 29(1):225-31. PMID: 10077311.
59. Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, Peacock S, Hawranic P. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behavior, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 26(2):CD003946. PMID: 24574061.
60. Campbell SS, Kripke DF, Gillin JC, Hrubovcack JC. Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav.* 1988; 42(2):141-4. PMID: 3368532.
61. Haffmans PM, Sival RC, Lucius SA, Cats Q, van Gelder L. Bright light therapy and melatonin in motor restless behavior in dementia: a placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001; 16(1):106-10. PMID: 11180494.
62. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 2009; 30(4):507-14. PMID: 19231028. PMCID: PMC2683339.
63. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf).* 2013; 208(4):311-28. PMID: 23746394.
64. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc.* 1982; 30(2):86-93. PMID: 7199061.
65. Keage HA, Banks S, Yang KL, Morgan K, Brayne C, Matthews FE. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Med.* 2012; 13(7):886-92. PMID: 22560827.
66. Mazzoni G, Gori S, Formicola G, et al. Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res.* 1999; 8(3):185-8. PMID: 10476004.
67. Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montolaisir J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res.* 2004; 56(5):487-96. PMID: 15172204.
68. Clemens Z, Fabó D, Halász P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience.* 2005; 132(2):529-35. PMID: 15802203.
69. Sejnowski TJ, Destexhe A. Why do we sleep? *Brain Res.* 2000; 886(1-2):208-23. PMID: 111196.

Capítulo 5

Redes Neuronales.

Reyna M Durón, MD [1,2,3].

1. Neuróloga, Neurofisióloga, Epileptóloga.
2. Profesora investigadora Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, UNITEC, Honduras.
3. Unidad de Investigación Científica, Fundación Lucas para la Salud, Honduras.

✉ **reynamduron@gmail.com**

Abreviaturas:

5HT: Serotonina.
DA: Dopamina.
DfMRI: Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión Funcional.
DTI: Imágenes por tensor de difusión.
fMRI: Resonancia Magnética funcional.
GABA: Ácido gamma-aminobutírico.
HARDI: Difusión de resolución gran angular.
MRS: Resonancia Magnética Espectroscópica.
PET: Tomografía por Emisión de Positrones.
RM; Rosonancia Magnética.
SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Único.

Generalidades

La función cerebral requiere de la conectividad de redes neuronales que permitan el movimiento, la sensación, la conducta y la cognición. El cerebro humano está compuesto por redes de millones de neuronas interconectadas mediante sinapsis. Las neuronas están organizadas en circuitos muy complejos no completamente conocidos, pero que a diario operan la inteligencia humana. Para aumentar la intriga sobre el funcionamiento cerebral y su complejidad más alta respecto a otros órganos, la estructura cerebral y las redes neuronales son productor tanto del código genético como de la experiencia, condicionando una estructura nerviosa personalizada para cada ser humano [(1)].

La información en las redes neuronales es transmitida por señales eléctricas y químicas. Este funcionamiento requiere de un metabolismo muy especializado que involucra la cinética de los canales iónicos, la temperatura corporal, la propagación axonal de los potenciales de acción, la liberación de neurotransmisores sinápticos, conexiones de entrada y salida de impulsos, el tamaño de las neuronas, el equilibrio entre excitación / inhibición, las estructuras de la corteza y el comando genético de todo el sistema [(2)]. La compleja y orquestada función de las redes neuronales permite la función cognitiva, emocional y física del organismo humano.

A medida que se incrementa nuestra comprensión de cómo funcionan las redes neuronales normales y epilépticas, podremos aspirar a tratamientos no sólo

anti crisis epilépticas con menos efectos secundarios, sino que a tratamientos curativos y aún preventivos.

Biología básica de las redes neuronales

El cerebro humano adulto pesa 1,300 a 1400 mg y tiene un volumen promedio de 1,130 cc en mujeres y 1,260 cc en hombres (ancestría europea), variando según determinantes etnográficas y genéticas. Este órgano contiene al menos cien millones de neuronas en promedio, con más de 1,000 puntos de conexión llamados sinapsis a la entrada y salida de cada neurona. Un adulto joven tiene entre 149 a 176,000 kilómetros de extensiones neuronales llamadas axones [3 – 5]. El área de superficie de la corteza cerebral está compactada gracias a su plegamiento en circunvoluciones separadas por cisuras o surcos. El espesor de la misma es de 1,5 a 4,5 mm y el área de superficie es de alrededor de 2,000 cm^2, algo así como el área de una cancha de fútbol.

Las neuronas reciben señales transmitidas desde otras neuronas (inputs o información de entrada) mediante axones con conexiones sinápticas de tipo excitador o inhibidor. La transmisión de la neurona ocurre a través de un fenómeno eléctrico llamado potencial de membrana. Cuando este potencial sobrepasa cierto umbral, la neurona transmite su impulso a través del axón, ocurriendo una salida u output de información (Figura 1).

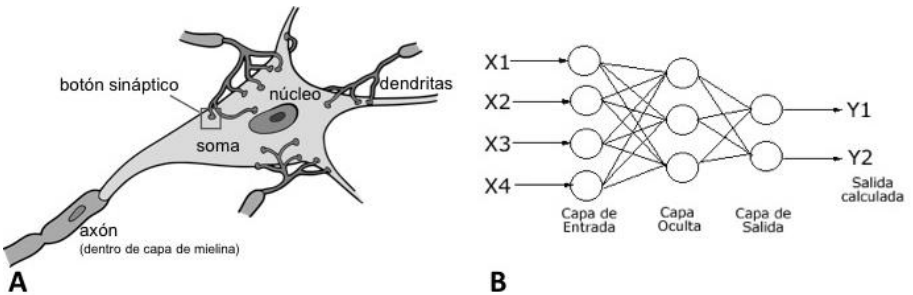


Figura 1. A) Estructura básica de la red neuronal: la neurona y sus ramificaciones (axónes y dendritas). La sinapsis es el punto de conexión donde ocurre la entrada de información en forma de impulsos eléctricos y bioquímicos. B) Comparación con el modelo artificial utilizado por las computadoras.

Existen neuronas especializadas de axones cortos llamadas interneuronas, cuya función única es llevar información entre neuronas que cumplen funciones específicas motoras o sensoriales. Otras neuronas llevan la información directamente a fibras musculares se llaman neuronas motoras.

Las neuronas receptoras-sensoriales que son las que reciben la información directamente del exterior. Se calcula aproximadamente que una neurona se intercomunica con otras 10,000 neuronas y envía impulsos a varios cientos de ellas en tan solo milisegundos [3, 4]. El nivel organizacional macro ocurre en forma horizontal en 6 capas y una vertical en forma de columnas.

Diferencias sexuales en la función cerebral y sus redes

Los estudios de la función cerebral con el uso de RM, PET, SPECT, fMRI y MRS han permitido conocer mejor algunas diferencias de sexo en la morfología y la química cerebral humana. En general, los estudios sugieren que mientras la estructura cerebral, la función y la neuroquímica de hombres y mujeres sanos son similares, hay algunas diferencias sexuales específicas en cuanto a la morfología cerebral, la función y la neuroquímica que afectan el comportamiento y pueden predisponer a trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluida la epilepsia [1].

Además existen diferencias regionales específicas por sexo. Los hombres tienen una amígdala y un hipotálamo más grandes, mientras las mujeres tienen un caudado y un hipocampo más grande. Estas diferencias podrían explicarse por una distribución diferente de los receptores de estrógeno y andrógenos.

El flujo sanguíneo cerebral global en general parece más alto en mujeres que en hombres, mientras que el metabolismo cerebral global es equivalente. Se han documentado diferencias en los niveles de serotonina (transportador 5-HT, receptores 5-HT1A y 5-HT2A), dopamina (transportador DA) y GABA (niveles de neurotransmisores), con tendencias hacia un mayor número de ellos en mujeres en comparación con los hombres [1, 5].

Redes neuronales humanas y artificiales

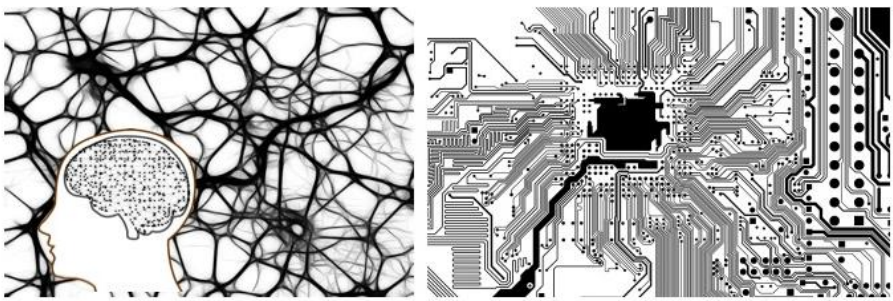


Figura 2. En la inteligencia artificial los circuitos neuronales biológicos (A) han servido de modelo para los algoritmos digitales (B)

Esta complejidad de las redes neuronales ha inspirado a los científicos y se han desarrollado modelos matemáticos y computacionales que siguen los patrones de funcionamiento de las neuronas y sus conexiones. La inteligencia artificial sigue desarrollando métodos y algoritmos que permiten a las computadoras comportarse imitando la inteligencia humana (Figura 2), su aprendizaje adaptativo, auto-organización, operación en tiempo real y tolerancia a "fallos parciales" [1].

Warren Sturgis McCulloch (neurofisiólogo y cibernético) y Walter Pitts (matemático y psicólogo cognitive) dieron origen a los modelos conexionistas definiendo formalmente la neurona en 1943 como una maquina binaria con varias entradas y salidas, estableciendo así bases para la inteligencia artificial. Antes que ellos Allan Turing había hecho propuestas similares [6, 7].

En 1949, Donald Olding Hebb (biopsicólogo) propuso conceptos de aprendizaje que también fundamentaron el conocimiento sobre las redes neuronales y la plasticidad neuronal. Él propuso que el aprendizaje se localiza en las sinapsis y que la información se representa en el cerebro mediante un conjunto de neuronas activas o inactivas, creando memorias sinápticas y por tanto aprendizaje [8].

El elemento básico de computación (modelo de neurona) se le llama habitualmente nodo o unidad. Recibe un input desde otras unidades o de una fuente externa de datos (Figura 3). A las primeras computadoras, han seguido múltiples modelos y actualmente se desarrolla equipos con más complejidad para el manejo de bases de datos, imágenes, percepción de voz, solución de problemas y muchos otros procesos [2, 3, 8].

La conectómica: de células a redes y conexiones

La última década ha visto crecer esta rama de la ciencia dedicada a mapear las vías neurales que subyacen a la función cerebral humana, detallando en su conectividad estructural y funcional. A medida que mejoren las capacidades de imagen y análisis de las conexiones cerebrales, se logrará mayor comprensión del mecanismo de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. La conectómica nació en 1972, cuando Brenner y colaboradores iniciaron su estudio de 14 años del mapa de conexiones sinápticas del gusano C. Elegans, el cual tiene unas 300 neuronas [9].

Actualmente, los modelos computacionales tienen un papel cada vez más importante en el estudio de las funciones cerebrales, utilizando métodos como la resonancia funcional (fMRI), la tractografía (Figura 3) y otras técnicas de imagen como Diffusion Tensor Imaging (DTI), Diffusion Functional

MRI (DfMRI), o High Angular Resolution Diffusion (HARDI). De esta manera, se ha podido registrar la conectividad cerebral funcional espontánea o en reposo.

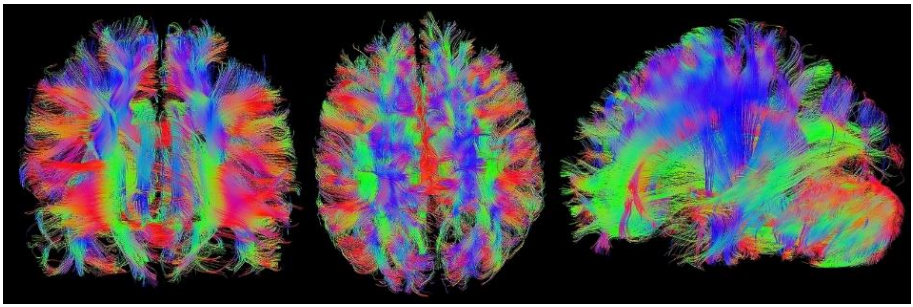


Figura 3. Imagen de conexiones neurales obtenidas por la técnica de neuroimágen denominada tractografía (imagen de dominio público en Pixabay).

El diseño del modelo de conexión generalmente combina conjuntos de ecuaciones biofísicas que especifican la dinámica de las neuronas o poblaciones neuronales con conjuntos de términos de acoplamiento (por ejemplo, acoplamientos estructurales especificados por un mapa de conexión).

Estos mapas se estudian a dos niveles, un "macro-conectoma" que analiza las redes neuronales mediante técnicas de imagen *in vivo* para la conectividad a larga distancia entre regiones cerebrales, y un "micro-conectoma" que utiliza otras técnicas pioneras para análisis de la conectividad entre neuronas, axones, dendritas y sinapsis [1, 10].

Un desafío adicional en estos estudios, es el hecho de que las redes cerebrales no son estáticas en el tiempo, si no que muestran cambios dinámicos en escalas de tiempo múltiples. Otra área fascinante es la influencia de las variantes genéticas en la funcionalidad de las redes neuronales.

Redes neuronales defectuosas en epilepsia

La sincronización neuronal excesiva es el sello distintivo de las descargas epilépticas. El avance científico ha abierto puertas a nuevos enfoques terapéuticos para tratar los circuitos defectuosos que producen la epilepsia en el nivel macro conectoma o micro conectoma. Además se investiga como las diferencias genéticas pueden explicar alteraciones de sistemas o redes que se expresan con diferentes fenotipos de crisis epilépticas [11].

Las redes neuronales se vuelven epilépticas por alteraciones en:

a) Transmisión sináptica glutamatérgica y GABAérgica,

b) Mecanismos no sinápticos (como interacciones efáptica (transmisión vía membranas), uniones gap y por iones extracelulares (especialmente potasio) y
c) Homeostasis glial y transmisión.
d) También consideramos los papeles específicos desempeñados por varios componentes del circuito límbico en la generación de crisis; por ejemplo, la capacidad del área CA3 del hipocampo para controlar la aparición de crisis en otras zonas (como la corteza entorrinal) generando descargas interictales. Finalmente, se discute si la sincronización de la orientación por estimulación eléctrica puede ser un potencial objetivo terapéutico [12].

La epilepsia del lóbulo temporal es una de las epilepsias más comunes y se origina en el sistema límbico o red neuronal límbica. Dicha red origina ritmos fisiológicos sincronizados en el cerebro normal, de tipo oscilaciones beta y gamma más rápidas y especialmente ritmos en el rango teta. La sincronización en la epilepsia del lóbulo temporal ocurre a diferentes niveles: entre las células, dentro de las redes locales y entre las estructuras límbicas.

Dichas alteraciones que general epilepsia además se asocian a trastornos de la función cognitiva, la percepción, la memoria, la capacidad ejecutiva y otras que requieren de actividades integradas de las redes neuronales. El tratamiento de la epilepsia tiene como objetivo no sólo el control de crisis, si no el mejor desempeño global incluido el cognitivo, por lo cual deberemos individualizar tratamientos integrales que mejoren las conexiones neuronales. Por ello, las terapias no sólo deben ser antiepilépticas, si no de estímulo y modulación cerebral integral con manejo de aspectos nutritivos, físicos (ejercicio), psicológicos, emocionales y otros.

Redes neuronales y rehabilitación

Un punto central en la rehabilitación moderna es que debemos no sólo tratar la enfermedad que causó el déficit. Además necesitamos recuperar en lo posible el área dañada y su red neuronal asociada. identificar las redes neuronales afectadas ayudará a comprender los déficits, podría predecir grados de recuperación y ayudaría a escoger las opciones de tratamiento. Estas terapias pueden dirigirse a diferentes áreas de la red dañada (por ejemplo, corteza motora primaria y regiones motoras secundarias) y estarán basadas además en factores individuales del paciente [13].

El fenómeno de diásquisis o fallo funcional reversible se ha estudiado un poco más en enfermedad cerebrovascular. Si las fibras de conexión son intrahemisféricas, puede observarse el fenómeno de la diasquisis talámica ipsilateral o

subcorticalcortical; si son interhemisféricas, la diasquisis transcallosa, y si son cerebelosas, la diásquisis del cerebelo contralateral o diásquisis cerebelosa cruzada.

La diásquisis talámica ipsilateral y cerebelosa cruzada son fenómenos frecuentemente observados, pero sin significación clínica. La regresión de la diásquisis subcorticalcortical y transcallosa podría explicar los cambios neuropsicológicos y en la neuroimagen funcional observados durante los primeros meses después del episodio vascular [14].

Un ejemplo interesante es el de la afasia motora causada por un evento vascular. La función del lenguaje depende de la interacción de poblaciones neuronales locales y distantes del cerebro temporal, frontal y parietal. Dicha red involucra las redes para función auditiva, áreas asociativas y el control motor de la lengua.

La recuperación del lenguaje dependerá de la recuperación de las redes afectadas por un fallo agudo de la red (diásquisis), la activación subaguda de las regiones homólogas del hemisferio derecho y la reintegración gradual de las áreas remotas y perilesionales del hemisferio izquierdo.

La aplicación de la estimulación cerebral focal no invasiva sobre estas regiones podría modular la plasticidad neuronal para mejorar los procesos de reorganización subyacente y lograr así la recuperación de la lengua. La falta de conocimiento sobre el sitio de estimulación óptima, el protocolo de estimulación adecuado y el momento adecuado de las intervenciones podrían explicar los únicos efectos marginales de la estimulación cerebral complementaria a la terapia del habla y el lenguaje.

Además, las distintas contribuciones de las regiones del hemisferio izquierdo y derecho a la recuperación debido a sitios de lesiones heterogéneas entre los pacientes limitan la posibilidad de identificar los principios generales para la estimulación cerebral. La suposición de que la afasia no es sólo la consecuencia del efecto focal de una lesión cerebral sino que surge de disfunciones remotas dentro de redes funcionales asociadas, enciende el concepto de modulación de red terapéutica individual, potencialmente multifocal [15].

La aferencia o entrada de impulsos a las redes espinales influyen en la aferencia o salida del impulso motor y en la plasticidad espinal y cortical. La entrada interrumpida puede afectar adversamente la plasticidad y la recuperación funcional post evento cerebrovascular u otra lesión. La descarga articular y muscular, así como el desacoplamiento del control de cuatro miembros pueden ser particularmente relevantes para recuperar la marcha.

Es por este principio que los bastones y los andadores podrían interrumpir la entrada aferente y pueden afectar negativamente la recuperación de la marcha. Por este mismo principio es que se recomienda que los bebés no sean colocados en andadores, sino que experimenten naturalmente los planos horizontales (gateo) y luego los verticales (sentada y caminado) [16].

Los ejemplos descritos nos plantean el desafío de identificar y tratar las alteraciones locales y remotas en las redes neuronales, considerando los mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos subyacentes. Los nuevos conocimientos al respecto de las redes neuronales nos lleva a tratar de conciliar nuestra práctica clínica con un nuevo enfoque del nivel celular al nivel de redes. El conocer los mecanismos de neuroplasticidad nos ayudará a lograr la recuperación de las funciones sensoriomotoras perdidas [17].

Redes neuronales y cirugía lesional

Desde el punto de vista conectómico, la función cerebral no es una simple suma de subfunciones aisladas, sino que que resulta de la integración y potenciación de subcircuitos paralelos corticales y subcorticales. El cerebro está organizado en redes de interacción compleja que ejecutan funciones sensoriomotoras, visuoespaciales, lingüísticas, cognitivas y emocionales.

Lo anterior explica la variabilidad interindividual en la recuperación después de un daño cerebral o una cirugía. La organización cerebral en redes es dinámica y mediada por el funcionamiento sincronizado de grupos deslocalizados de neuronas interconectadas, lo cual también explica el enorme potencial de la neuroplasticidad tras un daño cerebral siempre y cuando se mantenga la conectividad axonal [1].

El modelo lesional simple está siendo sustituido gradualmente. En esta línea, el área de Broca no sería realmente el área del habla. De acuerdo con este principio, la resección quirúrgica masiva de las regiones cerebrales dogmáticamente considerada como "críticas" desde un punto de vista “localizacionista” podría lograrse sin déficit funcional. Este desafiante concepto conectacional de las redes neuronales puede tener implicaciones importantes en las neurociencias cognitivas y en el manejo terapéutico de los pacientes con lesión cerebral [18].

Tratamiento de redes neuronales epilépticas

Para la sincronía excesiva de la epilepsia se han desarrollado tratamientos quirúrgicos y radioterápicos de lesiones focales, fármacos más selectivos a los

defectos bioquímicos (farmacología molecular), dietas cetogénicas, dietas específicas a defectos metabólicos y dispositivos eléctricos. Un área de especial interés son los tratamientos correctivos de las canalopatías y las mutaciones genéticas que impactan el metabolismo cerebral [(19)]. El avance científico ha abierto puertas a nuevos enfoques terapéuticos para tratar los circuitos defectuosos que producen la epilepsia en el nivel macro conectoma o micro conectoma.

Referencias bibliográficas

1. Morgan JL, Lichtman JW. Why not connectomics? *Nature Methods*. 2013; 10:494-500. PMID: 2372220.
2. Yu L, Yu Y. Energy-efficient neural information processing in individual neurons and neuronal networks. *J Neurosci Res*. 2017; 95:2253-66. PMID: 28833444
3. Varela Arregocés E, Campbells Sánchez E. Redes neuronales artificiales: una revisión del estado del arte, aplicaciones y tendencias futuras. *Investigación y Desarrollo en TIC*. 2011; 2:18-27.
4. Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ. Normal neuroanatomical variation in the human brain: an MRI-volumetric study. *Am J Phys Anthropol*. 2002; 118:341-58. PMID: 12124914.
5. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function and chemistry. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(8):847–55. PMID: 17544382.
6. McCulloch W, Pitts WS. A logical calculus of ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys*. 1943; 5:115-33. PMID: 2185863.
7. McCulloch W, Pitts WS. On how we know universals: The perception of auditory and visual forms. *Bull Math Biophys*. 1947; 9:127-47. PMID: 20262674.
8. Brown RE, Milner PM. (2003) The legacy of Donald O. Hebb: more than the Hebb synapse. Nature Review Neurosciences, 4,1013-9. PMID: 14682362
9. White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. (1986) The structure of the nervous system of the nematode Caenorhabditis elegans. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 314:1–340. PMID: 22462104
10. Sporns O. (2016). Connectome networks: From cells to systems. In: Kennedy H, Van Essen DC, Christen Y, Eds. Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain [Internet]. Cham (CH): Springer, Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435773/ PMID: 28590678
11. Durón RM, Medina MT, Martínez-Juárez IE, Bailey JN., Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramírez R, López-Ruiz M, Alonso ME, Ortega RH, Pascual-Castroviejo I, Machado-Salas J, Mija L, Delgado-Escueta AV. (2005). Seizures of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia, 46, 34-47. PMID: 16302874.
12. Jefferys JGR, Jiruska P, de Curtis M, Avoli M. (2012). Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., Eds. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98158/. PMID: 22787650
13. Hummel FC. (2017). [The importance of neuronal networks for motor rehabilitation after a stroke]. Nervenarzt, 88, 850-7. PMID: 28656344
14. González-Aguado E, Martí-Fábregas J, Martí-Vilalta JL. (2000). [The phenomenon of diaschisis in cerebral vascular disease]. Revista Neurología, 30, 941-5. PMID: 10919192
15. Stockert A, Saur D. (2017). [Aphasia: a neuronal network disorder]. Nervenarzt, 88, 866-73. PMID:28597028
16. Maguire CC, Sieben JM, de Bie RA. (2017). The influence of walking-aids on the plasticity of spinal interneuronal networks, central-pattern-generators and the recovery of gait post-stroke. A literature review and scholarly discussion. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 21, 422-34. PMID: 28532887

17. Xerri C, Zennou-Azogui Y, Sadlaoud K, Sauvajon D. (2014). Interplay between intra- and interhemispheric remodeling of neural networks as a substrate of functional recovery after stroke: adaptive versus maladaptive reorganization. Neuroscience, 283, 178-201. PMID 25014877
18. Duffau H. (2017). The error of Broca: From the traditional localizationist concept to a connectomal anatomy of human brain. J Chem Neuroanat, S0891-0618(16)30150-8. PMID: 28416459
19. Delgado-Escueta AV, Koeleman BP, Bailey JN, Medina MT, Durón RM. (2013). The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. Epilepsy Behav, 28, S52-7. PMID: 23756480.

Capítulo 6

Nutrición y desempeño cognitivo.

Abreviaturas:

5HT: Serotonina.
5HTP: 5 hidroxitriptófano.
Ω-3: Omega-3
ABPP: Precursor proteínico β-amiloide.
AGPICL Ω-3: Ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga Ω-3.
AMPc: Adenosin monofosfato cíclico.
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.
BHE: Barrera hematoencefálica.
CHY: Monocisteína
CREB: Proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc.
DHA: Ácido docosahexanoico.
EPA: Ácido eicosapentanoico.
GluN2B: Receptor NMDA de unión al glutamato subunidad 2B.
GPR120: Receptor de ácidos grasos Ω-3 (Receptor acoplado a proteína G).
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina.
IQ: Cociente de inteligencia.
KD: Dieta cetogénica.
LNAA: Grandes Aminoácidos neutros.
MAO: Monoamino-oxidasa.
NMDA: N-metil-D-aspartato.
NMDAR: Receptor de NMDA.
PUFA: Ácido graso poli-insaturado.
ROS: Especies reactivas al oxígeno.
SAC: S-alilcisteína.
SOD: Superóxido dismutasa.
SVD: Enfermedad de pequeños vasos.
VKDP's: Proteínas dependientes de la vitamina K.

Mary Jane Cordero Cizon, MA[1,2].

1. Nutricionista.
2. Propietario "Tu Plato fuerte".

✉

tuplatofuerte@gmail.com

Generalidades

El término "cognición" se encuentra relacionado con una variedad de diferentes procesos mediados por el cerebro, que permiten a los seres humanos reflejar, percibir, evaluar, almacenar, manipular y utilizar la información de fuentes externas e internas, y responder a esta información. Estos procesos se pueden clasificar en seis dominios cognitivos: funciones ejecutivas, funciones de

memoria, atención, funciones perceptivas, funciones psicomotoras y habilidades de lenguaje [1].

Los procesos cognitivos están interrelacionados y pueden verse afectados por una serie de factores que no se consideran funciones cognitivas en sí mismas, como el estado de ánimo, la motivación, la excitación y el bienestar físico. Así mismo, históricamente, la investigación nutricional ha utilizado principalmente medidas globales, como el cociente de inteligencia (IQ), con el fin de evaluar los efectos de las intervenciones nutricionales o las deficiencias en la nutrición [1]. Sin embargo, estas medidas carecen de poder y pueden ser confundidas por factores tales como antecedentes socioeconómicos. Además, se ha comprobado que una medida global por sí misma nunca puede describir adecuadamente la cognición. Como consecuencia, los efectos específicos de las intervenciones nutricionales pueden perderse. Por lo tanto, se ha sugerido que un enfoque útil puede ser utilizar pruebas que evalúan dominios cognitivos específicos cuya hipótesis se vea afectada por las intervenciones nutricionales a una edad determinada [1].

La capacidad cognitiva de los seres humanos es sin duda la más avanzada en todo el reino animal. Se cree que este avance es conferido por una corteza cerebral expandida y una corteza prefrontal altamente desarrollada, siendo ambas regiones cerebrales importantes para la cognición [2].

La cognición cambia a través de la vida que empareja el desarrollo, la maduración y envejecimiento del cerebro. Más de la mitad del peso seco del cerebro se compone de lípidos, y está especialmente enriquecido en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (PUFAs), lo que sugiere un papel clave para esas moléculas en el desarrollo óptimo, maduración y envejecimiento de estructuras y redes neuronales [2].

Se destaca entonces, el papel crucial de la nutrición en el desarrollo del cerebro, así como en la función cerebral y el rendimiento mental en los seres humanos. Es decir, el funcionamiento adecuado del cerebro tiene una dependencia significativa del mantenimiento de su composición lipídica óptima [2].

La nutrición y la dieta también pueden verse afectadas por la educación y los factores socioeconómicos que pueden influir en las capacidades cognitivas, además de la propensión a un estilo de vida más saludable en general. Tales efectos a largo plazo sobre la salud general, y en particular sobre los sistemas cardiovascular y neurológico, jugarán claramente un rol en las habilidades cognitivas de un individuo [2].

La restricción calórica puede tener un efecto protector sobre el declinamiento cognitivo a través de la regulación positiva del factor neurotrófico derivado del cerebro y la reducción del estrés oxidativo en el hipocampo [3].

Por lo tanto, la nutrición adecuada es importante para los resultados del desarrollo neurológico en los recién nacidos, prematuros [4], y en todo ser humano no importando su edad o condición metabólica.

Nutrientes implicados:

Lípidos

Los lípidos forman una clase muy variada de substancias derivadas de la dieta y fabricadas por el cuerpo, desempeñan diversos roles, incluyendo: suplementar la energía para el crecimiento y desarrollo del niño, transporte de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), desarrollo y funcionamiento de los ojos y el cerebro, estructura neuronal y señalización celular [1, 5]. En particular, el colesterol, los ácidos grasos Ω-3 y los triglicéridos han sido objeto de interesantes investigaciones relacionadas con la cognición [5].

El consumo de dietas con alta cantidad de lípidos (hidrogenados y con precursores de colesterol) induce a deterioro cerebral. Se ha visto que los individuos en el período de la vejez son más sensibles que los jóvenes, haciendo que la intervención nutricional y los programas de ejercicio sean más valiosos desde el punto de vista preventivo para evitar el detrimento cognitivo [6]. Observando el deterioro neuronal, se ha observado que se necesitan suplementos de lípidos, particularmente de ácidos grasos Ω-3, para que funcionen como energía suficiente y controlen los factores de confusión potenciales, como las deficiencias de nutrientes (generados por pobre consumo dietético, debido muchas veces a pobre nivel socioeconómico, el género y la edad), al hacerlo, valdrá la pena cuantificar la suplementación y así poder cuantificar sus beneficios para la cognición y el comportamiento en cualquier individuo [1].

Dentro de los factores de deterioro encontrados, están especialmente [6]:

- **Envejecimiento**: Se ha podido comprobar que mientras el individuo tenga más edad, los efectos de este tipo de dietas (altas en grasas) serán mayores, especialmente en el declive cognitivo. El rol de la neuroinflamación se encuentra latente en la mayoría de enfermedades de la vejez, lo que se correlaciona con neurodegeneración y disminución cognitiva. Thirumangalakudi refiere que en estudios recientes de sus laboratorios ha comenzado a investigar el rol de la dieta con alta cantidad de grasa (saturada y colesterol)

y su relación con el deterioro de la cognición, el potencial aumento en la neuro-inflamación y el daño vascular [7].

- **Inflamación:** Puede causar daño al cerebro, especialmente en el hipocampo. Se ha denotado en algunos estudios en ratas, que cambios morfológicos en esta área después de consumir dietas con alta cantidad de grasa (aceite de coco hidrogenado y colesterol) se asocian a neuroinflamación y detrimento cognitivo [6]. Estudios en adultos y modelos animales muestran que el DHA influye en una amplia variedad de mecanismos pro inflamatorios; Algunos de los cuales, por ejemplo, pueden ser relevantes para el recién nacido. Estos mecanismos incluyen alteraciones en las vías de señalización celular a través de cambios de la composición de la membrana celular [6, 8], modificaciones a los receptores de vías mediadas como GPR120 (receptor de ácido graso omega 3 que regula los efectos anti-inflamatorios) para inhibir o atenuar la inflamación [6, 9, 10, 12]. La síntesis de prostaglandina [6, 11]. DHA también puede influir en el microbioma intestinal para promover la regulación inmune [6, 12, 13] y disminuir el estrés oxidativo [6, 12]. Sin embargo, la inflamación es un jugador importante en las dietas altas en grasa y por lo tanto sigue teniendo relación con el detrimento cognitivo.
- **Estrés oxidativo:** La alta producción de radicales que tiene lugar en la cadena de transporte electrónica de las células del sistema nervioso debido a su elevada demanda energética, aunada a la pobre actividad antioxidante enzimática y a las elevadas concentraciones de compuestos fácilmente oxidables, convierten al estrés oxidativo en un fenómeno que contribuye con los mecanismos que conducen a la muerte celular, y por tanto, a la pérdida neuronal observada en las diferentes enfermedades neurodegenerativas. Los principales anti-oxidantes endógenos que actúan en el cerebro son las enzimas super-óxido dismutasas y el sistema glutatión. Estos inhiben la apoptosis o muerte celular programada de las neuronas, vinculada estrechamente al desarrollo de la neurodegeneración [13].
- **Resistencia a la insulina:** El mayor contribuyente molecular al desarrollo de la resistencia a la insulina es el exceso de ácidos grasos libres. Estos son los principales responsables de toda la cascada de episodios que van a causar el síndrome metabólico. Estos ácidos grasos provienen de la lipólisis de las grasas y son liberados por la lipasa lipoproteica. Una de las principales acciones de la insulina, normalmente, es ejercer un efecto antilipólisis [13]. La severa resistencia a la insulina, que también revela un aumento del tono miogénico de la vasculatura cerebral y remodelación vascular cerebral interna. Estos cambios contribuyen de forma importante, más en pacientes obesos, en la susceptibilidad y progresión de disminución en la cognición.

- **Cambios en la vascularización y en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE):** El consumo de una dieta alta en grasa puede alterar los componentes vasculares del cerebro, llevando a disrupción y disfunción de las células endoteliales cerebrales, además esto puede llevar, junto a otros factores, al desarrollo de alteraciones micro vasculares (enfermedad de pequeños vasos).

Colesterol:

Es un componente de todas las membranas neuronales y como tal juega un papel importante en la neurotransmisión y sinaptogenesis. Estudios han demostrado la existencia de una relación entre el colesterol y la enfermedad de Alzheimer [13]. Estos se han relacionado a la influencia del precursor proteínico β-amiloide (ABPP) o a la función de la proteína β-amiloide. A medida que el colesterol se pierde en la membrana neuronal, se aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer y por lo tanto déficits cognitivos [13]

Otra asociación de dieta con demencias las encontramos en la demencia vascular. La isquemia vascular es relacionada con el aumento de los niveles de colesterol. Habrá que tomar en cuenta que, al envejecer el individuo, el colesterol cambia de ser un biomarcador de dislipidemia al asociarse con niveles altos y por lo tanto aumentar el riesgo de mortalidad, a un marcador cuyos niveles bajos son asociados con malnutrición y aumento de mortalidad [5].

Ácidos Grasos Poli-insaturados:

El deterioro cognitivo es una condición prevalente entre los ancianos y su carga tiende a aumentar en paralelo con el aumento de la esperanza de vida. El deterioro cognitivo leve es una etapa intermedia en el continuo del envejecimiento normal y la demencia. En el caso de la actividad de los ácidos grasos poli-insaturados Ω-3, particularmente el ácido eicosapentanoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA) pueden jugar un papel protectivo contra el detrimento cognitivo relacionado con la vejez [14].

DHA se obtiene de la dieta mediante la ingesta de EPA en el pescado o el ácido linolenico proveniente de las plantas. El mecanismo de acción de este ácido graso incluye reducción del stress oxidativo y alteración de la fluidez en la membrana [5].

En la tabla 1, se señalan varios de los beneficios que tienen estos ácidos grasos para mejorar la cognición:

Tabla 1. Beneficios de los ácidos grasos poli-insaturados sobre la cognición

a. La suplementación de DHA y EPA en adultos mayores con deterioro cognitivo leve durante un período de 6 meses, demostró mejoría en la velocidad de percepción, en la eficiencia de la interpretación de imágenes espaciales y en la memoria de trabajo [14].
b. Los ácidos grasos constituyen más del 30% de la composición de la membrana fosfolipídica, regulan la estructura de la membrana, su fluidez y la transducción de datos.
c. Se ha demostrado que el incremento del consumo de DHA muestra mejoría en el aprendizaje y la memoria [5].
d. El rol desempeñado por el DHA en las membranas neuronales no es sólo estructural sino funcional.
e. Modulan los patrones de la expresión genética que facilitan la plasticidad sináptica con la mediación del BDNF.
f. La ingesta inadecuada de los ácidos grasos omega-3 durante la niñez puede afectar la función cognitiva perturbando el metabolismo de la energía cerebral [1].
g. El DHA influencia las rutas de la vitamina B y de la Homocisteína.
h. El EPA puede estimular la expresión de las proteínas específicas de mielina vía CREB*, incluyendo el BDNF el cual se encuentra involucrado en muchos procesos de memoria y aprendizaje, aunque se encuentra en todo el cerebro es particularmente activo en la corteza frontal e hipocampo, y se halla relacionado a la transmisión GABAérgica y glutamatérgica modulando los receptores de NMDA.
i. Activan mecanismos de generación energética dentro del metabolismo de la glucosa y los lípidos.
j. Pueden proteger la función cognitiva mediante la respuesta inmune a el β-amiloide. Las investigaciones se han centrado en los efectos neuro-protectores de los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga Ω-3 (AGPICL Ω-3) en la enfermedad de Alzheimer, debido a que los pacientes que padecen esta enfermedad tienen bajos niveles plasmáticos de DHA así como en sus membranas celulares [7]. En un modelo animal (ratón con enfermedad de Alzheimer) al administrar una dieta enriquecida con AGPICL Ω-3 (EPA + DHA) se observó disminución de la acumulación de péptido β-amiloide (péptido con acciones neuro-tóxicas) en más de un 70% de los casos [13].
k. Tienen propiedades pro-resolución y anti-inflamatorias en la periferia de la BHE.
l. El consumo de DHA y luteína en pacientes ancianos, ha mostrado mejora en la fluidez verbal y la combinación mejoró las puntuaciones de memoria y la tasa de aprendizaje [5]. Otros estudios también correlacionan los niveles de PUFAs con mejoras en las habilidades de aprendizaje verbal, deletrear y leer [2].
m. Tienden a disminuir el daño oxidativo.
n. La suplementación de ácidos grasos Ω-3, puede mejorar la resistencia al estrés [1].
o. Los niveles adecuados de ácidos grasos Ω-3 en el cerebro son cruciales para el desarrollo cognitivo y el comportamiento. Se denota que el DHA puede afectar la

* El CREB es el elemento de respuesta al AMPc, es un factor de transcripción y una de sus funciones es estimular la expresión del BDNF.

función cerebral y la cognición mucho más allá del desarrollo temprano en niños sanos. Por lo mismo es importante su consumo durante el embarazo y la niñez [2].

p. Los PUFA's Ω-3 son esenciales para el desarrollo neurológico y el mantenimiento cognitivo en la edad adulta más avanzada [14].

Eicosanoides y Docosanoides:

Los ácidos grasos pueden ser hidrolizados a partir de fosfolípidos en membranas biológicas a través de la acción de fosfolipasas. Este proceso genera ácidos grasos libres y liso-fosfolípidos, los cuales se convierten en moléculas de señal poderosas como los eicosanoides y los docosanoides.

Las fosfolipasas son un grupo de enzimas que catalizan las reacciones de hidroxilación de los fosfolípidos a ácidos grasos; dependiendo del tipo de reacción que catalicen se clasifican en cuatro clases mayores (A, B, C y D).

Los Eicosanoides son moléculas de señalización celular elaboradas a partir de la oxidación (enzimática o no) de las grasas poli-insaturadas e incluyen las prostaglandinas, lipoxinas (anti-inflamatorios eicosanoides sintetizados a través de la interacción de la lipoxigenasa), prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos.

Los docosanoides incluyen docosatrienos, neuroprotectinas y resolvinas.

Dentro de los beneficios en la acción cognitiva, estos ácidos grasos proveen los siguientes [1]:

Son considerados anti-inflamatorios (especialmente las prostaglandinas y los leucotrienos). Las lipoxinas juegan un papel importante en resolver la inflamación y la inhibición de factores pro-inflamatorios que contribuyen en la función cognitiva, en mejorar el flujo sanguíneo cerebral mediante las propiedades antitromboticas y vasodilatadoras que tienen.

Dieta Cetogénica:

Los niños tratados con dieta Cetogénica (KD) muestran un mayor estado de alerta y un mejor funcionamiento cognitivo, así como un mejor comportamiento. Se ha demostrado que existe un sinergismo terapéutico considerable entre el apoyo conductual social y la propia KD, tal vez sugiriendo que la participación de las vías neurológicas emocionales puede ser un factor crucial en la eficacia de la KD [15].

La dieta cetogénica ofrece una amplia gama de beneficios neuroprotectores y es una opción que merece atención en el tratamiento de diversas condiciones neurodegenerativas, cognitivas y conductuales más allá de la epilepsia [15].

Otros estudios muestran que hay probabilidad que las dietas cetogénicas puedan disminuir los episodios convulsivos, pero también resultar en una reducción en el desarrollo del cerebro e incapacidad para la realización de tareas visoespaciales, en niños pequeños [16].

Carbohidratos:

Todos los carbohidratos digeribles son rotos hasta llegar a convertirse monosacáridos, básicamente glucosa. Después de su absorción en el tracto gastrointestinal, la glucosa es llevada en la sangre al hígado, cerebro y otros tejidos. Recordemos que el cerebro carece de enzimas, como las hepáticas, para convertir aminoácidos y grasas a glucosa, por lo tanto, es dependiente de la glucosa circulante en la sangre como fuente de energía; pero el exceso de glucosa puede causar deterioro de la función cognitiva e interferir con el procesamiento cognitivo selectivo, lo que indica la importancia de un aporte de glucosa sanguínea en cantidades adecuadas para preservar la función cerebral.

Usualmente la glucosa se almacena en cantidades limitadas como glucógeno en el musculo y en el hígado, luego se convertirá de nuevo en glucosa y liberada en el fluido sanguíneo cuando se necesite. Pero ese almacenaje no dura mucho, este se gastará en un periodo de 1 a 2 días. Las dietas bajas en carbohidratos, particularmente en su introducción, contienen muy poco o nada de carbohidratos, restringiendo su ingesta menos de 20 gramos por día. Para tener un punto de comparación, la recomendación de consumo mínima diaria para los carbohidratos es de 130 gramos por día, este dato se basa en el porcentaje mínimo utilizado por el cerebro [16].

La Glucosa

El autocontrol emocional se basa en la glucosa como fuente de energía limitada. Las pruebas de laboratorio de autocontrol (incluyendo: la supresión del pensamiento, la regulación de la emoción, el control de la atención) y de los comportamientos sociales (es decir, el comportamiento de ayuda, hacer frente a pensamientos de muerte, sofocar el prejuicio durante una interacción interracial), demuestran que el autocontrol requiere una cierta cantidad de glucosa para funcionar sin alteraciones. Un solo acto de autocontrol hace que la glucosa caiga por debajo de los niveles óptimos, lo que perjudica los intentos subsiguientes de autocontrol. Por lo tanto, la glucosa se ha propuesto como un mediador para el mecanismo de depleción en la capacidad de controlar impulsos y respuestas automáticas que influencien comportamientos directos. Este comportamiento colabora de forma consciente a modular emociones, pensamientos, deseos y comportamientos [17].

La glucosa es la fuente primaria de energía del cerebro. Aunque el cerebro constituye solo el 2% del peso corporal, consume casi el 20% de su energía [18].

Las fluctuaciones en los niveles de glucosa y la disponibilidad de la misma afectan de forma diferente las actividades y los procesos cognitivos. Los procesos de esfuerzo que implican la función ejecutiva se consideran particularmente susceptibles a las alteraciones de la glucosa [19]. Como estos procesos controlados pueden consumir más glucosa que los procesos automáticos, estos resultan en una mayor disminución en el nivel de glucosa. Inclusive una depleción ha sido asociada con comportamientos criminales, agresión, impulsividad y decremento de la concentración, atención, memoria y regulación emocional. Restaurar la disponibilidad de glucosa a los niveles óptimos debe reponer la capacidad de autocontrol [20].

Se han reportado mejoras en el desarrollo de la actividad después del consumo de carbohidrato, las que generalmente son encontradas después de 120 a 220 min de haber consumido fuentes de alimentos ricos en carbohidratos, cuando el nivel de glucosa sanguínea llega a su nivel basal. Esto indica a su vez, que no solo la sincronización de la glucosa es necesaria, sino que también son responsables otros mecanismos postprandiales [21].

Control del nivel de glucosa:

En cuanto a los niveles de glucosa sanguínea, se denota una asociación entre los bajos niveles de azúcar sanguíneo y la tendencia a la irritabilidad o hasta la agresión [21].

Efectos en la dieta de bajo contenido en carbohidratos.

Los datos suministrados en el estudio de D'Anci, sugieren que después de una semana de restricción severa de carbohidratos, el rendimiento de la memoria, particularmente en tareas difíciles funciona pobremente [16]. Lo mismo sucede con la adherencia a dietas bajas en carbohidrato y alta en proteína/grasa sobre el desempeño de la atención. En cuanto a la velocidad de rendimiento de una actividad, se mostró menos mejora con dietas de baja cantidad de carbohidrato comparado a las de alto consumo [16].

Según Benton, los cambios en el rendimiento cognitivo, asociados con dietas para reducción de peso, no están relacionados con la preocupación mental por la comida o la distracción por los signos fisiológicos del hambre [22]. Además, los cambios en el estado anímico pueden variar dependiendo de las dietas para bajar de peso, ya sea de forma positiva (posiblemente relacionando la mejora

del estado anímico después de la pérdida de peso) o negativamente (relacionando los signos negativos de la restricción calórica). El estado anímico se verá afectado agudamente por la composición de la comida y por la ingesta, así como por el consumo de comidas con alto contenido de carbohidratos que tienden a producir menos estado alerta y mayor fatiga/sueño, y menos tensión/más calma que las dietas de alto contenido proteico [22].

Se esperaría que las dietas con alto contenido de carbohidratos mejoren el estado de ánimo al aumentar el triptófano (precursor de serotonina, el neurotransmisor responsable de la regulación del estado de ánimo) al cerebro, pero los estudios demuestran que a largo plazo ejercen el efecto contrario, lo empeoran, comparado con las dietas de bajo contenido de carbohidratos [16].

Se he observado una asociación entre la tendencia a los bajos niveles de azúcar en sangre con la irritabilidad e incluso la agresión. En conclusión, D'Anci estima que la gran gama de macronutrientes de varios regímenes dietéticos para bajar de peso tiene tanto efectos positivos como negativos sobre nuestra habilidad de pensar, atender y recordar [16].

Insulina

Históricamente la insulina ha sido asociada con el metabolismo de los carbohidratos, pero su participación intrínseca en el metabolismo de las proteínas y los lípidos ha sido bien reconocido [23].

Existe una gran participación de la glucosa y la insulina en el comportamiento alimentario, la cognición y la plasticidad sináptica [23]. Estudios relacionando alimentación y variación en la glicemia pre- y post-prandial y la cognición, revelan que, más allá del índice glicémico que proveyeran las comidas o el nivel de glicemia antes del desayuno, los cambios en la cognición de alguna manera han de ser afectados por mecanismos como los hormonales (ej.: insulina o adipocina), metabólicos (ej.: ácidos grasos) o respuestas del sistema nervioso central a la cena, que duran hasta la siguiente comida, por la mañana [24].

El rendimiento de la memoria por la mañana puede verse afectado por los alimentos consumidos en la cena del día anterior. Este rendimiento se verá entonces afectado no solo por la calidad nutritiva de los alimentos, sino además por la cantidad, el índice de glicemia y el tiempo de ayuno por la noche. Y se verá reflejado en la sensibilidad del hipocampo a los cambios metabólicos postprandiales [24].

La comprensión del rol de la insulina en la fisiología del cerebro, la cognición y la plasticidad sináptica, aclara la relación de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulina, en el deterioro cognitivo [25].

La importancia de la homeostasis de la glucosa e insulina cerebral para la cognición y la plasticidad es discutida en varios estudios [23], que proveen una extensa visión conjunta del comportamiento sobre las acciones de la glucosa en la mejora de la memoria, incluyendo estudios tanto en humanos como en animales. Se encontró que muchos de los efectos de la insulina en la cognición y la plasticidad sináptica deben verse independientemente de la homeostasis energética. Ellos describen el involucramiento de la insulina sobre la plasticidad sináptica, mediante la modulación de los receptores del GABA y los del glutamato sobre, por ejemplo, el hipocampo, la estructura del cerebro con un rol muy importante en el aprendizaje y la memoria [23]. Se ha reportado que el estado cognitivo esta inversamente relacionado con los niveles de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) en humanos de edad avanzada que presentan déficit de IGF-1, así como en ratones, presentan este deterioro de la plasticidad sináptica hipo campal. Los bajos niveles de IGF-1 están también relacionados al síndrome de resistencia a la insulina [13].

Inulina:

Es un componente natural de los alimentos, se encuentra en muchas plantas que son parte de la dieta humana (ej.: cebollas, trigo, ajo y alcachofas). Se les agrega a muchos alimentos y es usada para aumentar la fibra dietética, reemplaza grasas o carbohidratos, y como un prebiótico (un estimulante del crecimiento de bacterias beneficiosas en el colon). Diversos estudios han demostrado que cuando se consume inulina, los participantes fueron más felices, tuvieron menos indigestión y se sintieron con menos hambre [26]. Esta produce una gama de péptidos entero-endocrinos que son conocidos por crear enlaces entre el intestino y el cerebro. Algunos de estos, como la grelina, son conocidos por mejorar el aprendizaje y la memoria [26].

En actividades que implican desempeño y estado de ánimo, los efectos más consistentes fueron en las actividades de memoria episódica, donde el consumo de inulina fue asociado a incremento de la precisión en una tarea de memoria y el rendimiento de recuerdos fue mejorado (inmediato y diferido).

La inulina también puede mejorar el control glucémico al reducir los aumentos postprandiales de la glucosa en suero, retrasar el vaciado gástrico y disminuir la entrada de glucosa en el torrente sanguíneo. La glucosa se ha demostrado

que a menudo tiene sus efectos más fuertes sobre la memoria episódica y la pobre tolerancia a la glucosa se asocia con deterioro de la memoria [26].

Enfermedades relacionadas con el metabolismo de carbohidratos

Enfermedad de Alzheimer

Las alteraciones de la insulina y su receptor han sido implicadas en la fisiopatología de la degeneración y demencia cerebral [23]. La propia insulina ha mostrado afectar directamente el mecanismo molecular y celular subyacente a la enfermedad de Alzheimer [23]. De hecho, desde el punto de vista metabólico, se ha clasificado el Alzheimer como un estado cerebral de resistencia a la insulina. Estudios afines a esta enfermedad han denotado que tanto la glucosa como la administración de insulina puede mejorar la memoria en estos pacientes [23].

Diabetes Mellitus:

Desde por lo menos 1920, se puso en evidencia como las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, los niveles de la insulina y sus vías de señalización, pueden afectar directamente a el cerebro [23]. Por otro lado, es bien conocido que la diabetes se caracteriza por alteraciones periféricas marcadas en la homeostasis de la glucosa, llevando a la hiperglicemia. Esto último genera una cascada de sub productos potencialmente tóxicos que pueden tener efectos adversos sobre el cerebro. Así mismo se ha observado un mayor efecto negativo en la cognición en los diabéticos tipo 2 que en los del tipo 1, y se cree que es debido a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 [23].

Esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia a menudo muestran un rango de comportamientos anormales que sugieren la falla para inhibir respuestas inapropiadas. Ellos realizan muy pobremente actividades cognitivas que requieren control de impulsos. El estudio aleatorizado realizado en el año 2013 por Leung y asociados, demostró que, al bajar los niveles de glucosa se obtiene una correlación significativa con la disminución del rendimiento cognitivo después del agotamiento de esta [20]. En cuanto al rendimiento en la tarea de empuñar la mano, se denoto que los pacientes (tanto con esquizofrenia como el grupo control) realizaban mejor la actividad después de recibir bebidas con glucosa. En la actividad de autocontrol del estado de ánimo, se encontró que los pacientes con la condición de depleción total de carbohidratos tuvieron el peor desarrollo de la actividad que aquellos en condición sin depleción (sin importar las bebidas que les dieran), al igual que los pacientes de control. Estos

hallazgos ponen en evidencia la correlación existente entre los niveles de glucosa en sangre y el desempeño cognitivo [20].

Proteínas:

En cuanto al consumo de proteína mediante la dieta diaria, varios estudios revelan que no hay evidencia que apoyara el papel de las fuentes específicas de alimentos proteicos, como los tipos de carne, sobre la función cognitiva. Una ingesta adecuada de proteínas y tiamina es más probable asociada con el logro de un buen estado nutricional general que afecta a la función cognitiva en lugar de los nutrientes individuales [27].

Las dietas ricas en proteínas se han vuelto cada vez más populares por diversas razones. Sin embargo, la medida en que la cantidad y fuente de proteínas afecta el funcionamiento cognitivo a través de la alteración de los perfiles de aminoácidos postprandiales, sigue siendo motivo de estudio [28].

Estudios en niños extremadamente prematuros que tenían elevaciones sostenidas de proteínas relacionadas con la inflamación, en el primer mes postnatal, han encontrado que estos presentan más probabilidades de tener deterioro cognitivo a los 10 años [29].

Klotho:

A-Klotho (Klotho) es una proteína antienvejecimiento que lleva el nombre de la diosa griega Cloto, la que gira el hilo de la vida. La pérdida de Klotho acelera el desarrollo de fenotipos de envejecimiento, incluyendo déficits cognitivos, mientras que la sobreexpresión Klotho extiende la vida y mejora la cognición en ratones y humanos [30].

Estudios de esta proteína sugieren fuertemente que, el aumento de los niveles de Klotho mejora la cognición tanto en humanos como en roedores. Aunque el mecanismo preciso no se entiende completamente, se han postulado dos teorías principales [30]:

1. Klotho promueve la formación de memoria y la función del hipocampo actuando como agente antioxidante y neuroprotector.
2. Klotho influye en la formación de memoria mediante la modulación de la potencialización a largo plazo a través de la regulación de las sub-unidades de sinapsis glutamatérgicas GluN2B y NMDAR, lo que resulta en mejora del hipocampo y de la memoria dependiente prefrontal.

Dada la función pleiotrópica de Klotho, es probable que ambos procesos contribuyan a su efecto sobre el aprendizaje y la memoria. Además, los moduladores como la Acetilcolina y el estradiol pueden estar relacionados con las propiedades cognitivas de Klotho. Aunque se han realizado progresos significativos con respecto a nuestra comprensión del impacto de Klotho en la cognición, se requiere más trabajo para una caracterización más precisa y detallada de los mecanismos e interacciones involucrados [30].

Es posible que Klotho influya en el aprendizaje y la memoria al contrarrestar los deterioros cognitivos asociados con el envejecimiento "normal". Los niveles de esta proteína disminuyen con la edad, al igual que la función cognitiva. Estas correlaciones pueden representar una relación entre el envejecimiento, disminución de Klotho, y el deterioro cognitivo, pero la evidencia causal es necesaria para confirmar y comprender mejor esta relación [30].

Serotonina

El triptófano es el precursor de la serotonina y media la actividad serotoninérgica en el cerebro. Estudios han demostrado que la administración de triptófano agota significativamente la cognición, el estado de ánimo y la ansiedad. Sin embargo, las alteraciones neurobiológicas que siguen a estos cambios aún no han sido completamente investigadas [31], y se ha sugerido que las alteraciones fisiológicas y de comportamiento que siguen a la administración de triptófano se asocian con la activación de las regiones cerebrales que regulan la cognición y el estado de animo así como con respuestas relacionadas con la ansiedad [31].

Para un número limitado de neurotransmisores, tales como la serotonina, los precursores de la dieta pueden influir en la velocidad de síntesis y la función de los neurotransmisores. La síntesis de serotonina (5HT) depende de la disponibilidad cerebral de su precursor, el aminoácido l-triptófano (Trp). El aminoácido se convierte mediante una ruta metabólica corta en la que participan dos enzimas, triptófano hidroxilasa (que cataliza la conversión de l-triptófano a 5 hidroxitriptófano (5HTP)); y aminoácido descarboxilasa (que cataliza la conversión de 5HTP a 5HT –es decir, serotonina) [32].

Los carbohidratos aumentan la concentración plasmática del precursor 5-HTP, dándole a este una ventaja competitiva en el acceso y activación al cerebro en comparación con otros grandes aminoácidos neutros (LNAA) polares (tirosina) y no polares (leucina, fenilalanina, isoleucina, valina). Se ha reportado que después de una ingesta de carbohidratos, se aumenta entre un 20-40% la relación Trp/LNAA. El stress constituye una circunstancia excepcional que

media la alteración de los efectos plasmáticos de Trp/LNAA en el desempeño y carácter; y la exposición crónica al stress baja los niveles de 5HT. Esto causa una sintonización de 5HT como respuesta compensatoria que promueve el desarrollo de varios desordenes de carácter y hará que el cerebro esté más vulnerable a la relación Trp/LNAA y las alteraciones de triptófano cerebrales. Para contrarrestar esta situación, la ingesta de carbohidratos, aunque sea poca aumentara el nivel plasmático de Trp/LNAA y la 5HT cerebral será efectiva sobre el estado anímico y el desempeño en los sujetos crónicamente estresados [21].

La tasa a la que el cerebro sintetiza serotonina depende de la disponibilidad de triptófano, que es convertido a 5HTP por la triptófano-hidroxilasa, el cual constituye el paso limitante de la síntesis. Una teoría importante de la etiología de la depresión es que refleja un nivel bajo de serotonina cerebral [21].

Una adición moderada de triptófano a la proteína de suero mejora los procesos de memoria sin mejorar el estado de ánimo en la Esclerosis Múltiple [33].

Enfermedades relacionadas con proteínas:

Esclerosis Múltiple

El triptófano es el único precursor de serotonina en la esclerosis múltiple que tiene características fisiológicas y/o inmunológicas, también es un neurotransmisor asociado con funciones afectivas y cognitivas. Una adición moderada de TRP a la proteína de suero mejora los procesos de memoria sin mejorar el estado de ánimo en esta enfermedad [33].

Enfermedad de los pequeños vasos cerebrales (SVD).

La proteína S100β de unión al calcio (S100B), es una proteína de la familia de proteínas S-100. Las proteínas S100 se localizan en el citoplasma y el núcleo de una amplia gama de células, y participan en la regulación de una serie de procesos celulares como la progresión del ciclo celular y la diferenciación. La concentración de suero de la S100β se relacionó con el deterioro de la función cognitiva de los pacientes con SVD. Por lo tanto, la detección temprana de suero S100β es de gran valor para el diagnóstico de la enfermedad SVD [34].

La demencia de cuerpos de Lewy (LBD):

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de depósitos de proteínas, llamados cuerpos de Lewy, los cuales se depositan en las células nerviosas en

las regiones cerebrales involucradas en el pensamiento, la memoria y el movimiento (control motor). La relación de la cantidad de creatinina en la orina se asocia con el estado cognitivo en LBD. Estos datos sugieren que el aumento de la excreción de proteínas se asocia con la disfunción cognitiva en pacientes con LBD [35].

Antioxidantes Naturales:

Ciertas condiciones patológicas de stress actúan sobre la integridad de la selectividad del ingreso de nutrientes por la BHE, la cual puede verse transitoria o crónicamente comprometida dependiendo de las heridas o traumas que tenga ese sistema. Entre los factores que pueden deteriorar la integridad de esta barrera y aumentar así su permeabilidad se incluyen: la inflamación, el stress oxidativo, la hipertensión, el infarto, el HIV, las grasas, el fumar, la ingesta alcohólica, el stress emocional y una baja del flujo cerebral sanguíneo [36].

La inflamación aguda crónica y el stress oxidativo en el cerebro resultan en la producción de tóxicos que comprometen la función cerebral, alteran los fenotipos celulares, daño en el DNA y eventualmente llevan a una neuroinflamación y neurodegeneración. Se ha encontrado que en el cerebro de estos individuos hay una permeabilidad exagerada de la BHE y presentan demencia o deterioro cognitivo [36].

El stress oxidativo es un estado que surge del balance inapropiado redox (oxido-reducción) donde la producción de ROS exceden la conversión/neutralización de ellas a derivados menos tóxicos por medio de antioxidantes como glutatión y SOD. Con esta sobreproducción, estudios han demostrado que puede tener efectos directos e indirectos sobre la integridad de la BHE [37].

Cuando se encuentra una integridad cerebrovascular disfuncional, esta permite que se extravasen moléculas neuroactivas sanguíneas al cerebro, lo que detona una cascada neuroinflamatoria y subsecuentemente, activación de vías de apoptosis neuronal, condiciones que conllevan a neurodegeneración y si persiste a una declinación cognitiva [36].

Hay evidencia convincente que sugiere, que los antioxidantes pueden prevenir una disminución en la cognición y demencia, protegiendo la integridad y la función de la barrera hematoencefálica y, en efecto, sus propiedades tienen efectos beneficiosos en la protección neuronal, así como la actividad cognitiva, aunque sus mecanismos subyacentes no sean del todo conocidos. Estudios clínicos recientes han reportado que agentes con propiedades antioxidantes ejercen efectos terapéuticos en el deterioro cognitivo y la demencia [36].

Vitaminas Antioxidantes:

Las vitaminas A, C y E son conocidas como potentes antioxidantes. Entre los beneficios encontrados al elevar las concentraciones de estas vitaminas en pacientes con Alzheimer y demencia, están [36]:

a) Asociación con disminución del riesgo a padecer la enfermedad usando vitaminas A, C y E por más de 3 años,
b) Su suplementación agregando beta caroteno, mejora la función cognitiva en individuos ancianos sanos,
c) La vitamina C, en lo individual, suprime el daño oxidativo cerebral en reperfusión isquémica cerebral,
d) La vitamina A previene la neurodegeneración.
e) Los carotenoides (luteína, beta-caroteno y beta-criptoxantina) juegan un rol importante en proteger a los ácidos polinsaturados de una peroxidación lipídica bajo las condiciones de estrés oxidativo, que usualmente pasan en la enfermedad de Alzheimer.
f) Las personas que consumen 3 tazas de vegetales por día, observaron un aumento de su tasa de cambio cognitivo lento en aproximadamente 40%. Esto equivale a un retraso de cinco años en el declive cognitivo [38].
g) Previenen el deterioro cognitivo protegiendo la BHE; la vitamina C reduce específicamente la permeabilidad de esta barrera, y la vitamina E atenúa el stress oxidativo endotelial, y aumenta la expresión de las proteínas de unión estrecha *in vivo*.
h) Pueden mejorar los cambios neurodegenerativos y el deterioro cognitivo mediante la preservación de la función y la estructura de la BHE.

Otros Antioxidantes Naturales

Melatonina:

La melatonina es una neurohormona que se encuentra en animales, plantas y bacterias. Se reporta que exhibe propiedades fuertes anti-oxidativas mediante [39]:

a) La protección de la membrana mitocondrial y por lo tanto suprimiendo la producción de superoxido.
b) Previene la pérdida de memoria por medio de atenuar la amiloidosis y la neurodegeneración.
c) Mejora el desempeño cognitivo reduciendo la carga amiloide cerebral a través de la expresión alterada de la secreción de proteínas de la secretasa.
d) Previene la degradación inducida por estrés oxidativo de la BHE y mejora la función cognitiva

e) Pueden ejercer efectos neuroprotectores parcialmente, si no es que completamente, a través de la protección de la BHE frente a factores de estrés oxidativo e inflamatorio

Acido Alfa Lipoico (ALA)

Es conocido por quelar metales de transición y productos de ROS, inhibiendo así la formación de radicales hidroxilo. Dentro de sus beneficios anti-oxidativos están [36]:

a) Un resultado cognitivo constante en pruebas neurofisiológicas
b) Produce restauramiento de funciones cognitivas concomitantes con producción marcadamente reducida de ROS y malondialdehido; y aumento de observancia de niveles reducidos de glutatión en el hipocampo, lugar de dominio crucial de la memoria y el aprendizaje.
c) Mejora de la memoria y supresión de stress oxidativo durante el proceso de envejecimiento normal
d) Preserva la integridad de la BHE mediante la inhibición de stress oxidativo, que resulto en la prevención de la extravación de proteína en la barrera (de sangre al cerebro) y una atenuación de la neuroinflamación.

Ajo:

El extracto de ajo contiene una mezcla de compuestos biológicamente activos como el SAC y S-alilmercaprocisteina, los cuales son conocidos por ejercer fuertes efectos antioxidantes. Sus efectos antioxidantes han probado ser [36]:

a) Barrido con los ROS
b) Mejora el SOD, de la catalasa glutatión peroxidasa y el aumento del glutatión
c) Es neuroprotector, atenúa la neuroinflamación.
d) Mejora la actividad cognitiva dependiente del hipocampo y la memoria [36].

Otras Vitaminas:

Tiamina (Vitamina B1):

La deficiencia de tiamina (vitamina B1) en el cerebro ha sido implicada en el desarrollo de demencia y síntomas de depresión. La evidencia indirecta sugiere que la tiamina puede contribuir a estas patologías controlando las actividades de GSK-3β [40].

La tiamina y la benfotiamina mejoran el aprendizaje y la extinción del miedo contextual y la adquisición de tareas de evitación. Nuestros datos indican que

la tiamina y benfotiamina tienen efectos antidepresivos / anti-estrés en animales que están asociados con la reducción de la expresión de GSK-3β y el acondicionamiento de recuerdos adversos. Por lo tanto, la tiamina y la benfotiamina pueden modular las funciones de GSK-3β de una manera que depende de si el acondicionamiento contextual es adaptativo o desadaptativo [40].

Flavonoides:

Son una clase de compuestos polifenólicos orgánicos encontrados en una variedad de concentraciones en diferentes alimentos, básicamente plantas, como un tipo de cerezas, te, cacao, soya y granos. Ellos pueden presentarse en la naturaleza como polímeros o estar en formas conjugadas dependiendo del tipo de alimento. Han sido bien documentados, por los beneficios en salud que conllevan, reduciendo riesgos con factores asociados con enfermedades cardiovasculares, diabetes o accidentes cerebrovasculares. En años recientes ha ganado también reconocimiento por la capacidad de proporcionar beneficios cognitivos [41].

Dentro de los beneficios cognitivos que se obtienen se encuentran [41]:

a) Mejoras para tareas de atención y factores
b) Los efectos sobre los resultados cognitivos están mediados por la edad. Se encuentra mayor prevalencia los niños y en adultos mayores.
c) A medida que se incrementa la dosis se incrementa el efecto cognitivo
d) Los efectos cognitivos se observan junto a otros cambios fisiológicos como rangos alterados de absorción de glucosa, inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) y mejora de la visión, sugiriendo que estos factores también pueden influenciarla.

Folato Sérico y Vitamina B12:

El folato y la vitamina B12 son bien reconocidos como nutrientes esenciales que desempeñan papeles clave en las funciones normales del cerebro, están estrechamente asociados. La deficiencia de folato y vitamina B12 se ha comunicado de forma frecuente en los ancianos. La síntesis de metionina a partir de homocisteína (HCY), es catalizada por la metionina sintetasa, y necesita de la interacción entre folato y vitamina B12 que actúan como co-factores en esta reacción; es por ello que los niveles séricos de HCY van a depender en gran medida de la disponibilidad dietética de ambos cofactores (folato y vitamina B12). Los bajos niveles séricos de folato y vitamina B12 y niveles elevados de HCY podrían ser factores de riesgo potenciales que contribuyen al desarrollo de MCI y en la enfermedad de Alzheimer en los ancianos [42].

Las mujeres que tienen la intención de quedar embarazadas se les anima a consumir ácido fólico para prevenir los defectos del tubo neural. El estado folato es importante para el desarrollo cerebral, ya que influye en la síntesis de nucleótidos, la integridad del ADN y la transcripción [43].

Una dieta vegana puede causar problemas de desarrollo, ya que sólo los productos de origen animal ofrecen cantidades significativas de vitamina B12, aunque la leche, el queso y los huevos ofrecen una fuente para el vegetariano. Las principales funciones de este nutriente incluyen un papel en la formación de glóbulos rojos, la síntesis de ADN y el mantenimiento de un sistema nervioso saludable. La deficiencia de vitamina B12 resulta en anemia perniciosa, con fatiga asociada. Como la vitamina tiene un papel en el metabolismo de los ácidos grasos, su ausencia se asocia con daño a la vaina de mielina y por lo tanto una deficiencia puede resultar en daño cerebral irreversible. Una revisión de los efectos de la deficiencia de vitamina B12 en la infancia encontró un patrón de irritabilidad, anorexia y retraso en el desarrollo. Louwman, *et al*. (2000) [44] estudiando el funcionamiento cognoscitivo de los adolescentes que, habiendo consumido una dieta vegana hasta los seis años de edad, posteriormente consumieron una dieta vegetariana u omnívora; encontró una deficiencia temprana de vitamina B12 y esta se asoció con una menor inteligencia cuando alcanzaron la adolescencia [42].

Vitamina B6:

Esta vitamina tiene un rol crucial como co-factor en la síntesis de una variedad de neurotransmisores incluyendo dopamina y serotonina, y puede actuar como un potente antioxidante. Además, una mayor ingesta de vitamina b6 se asocia a un mayor volumen de materia gris y, cuando se combina con otras vitaminas (suplementación de vitamina B) se ha visto una disminución en la atrofia cerebral, la cual es una causa importante de disfunción cognitiva. El consumo óptimo de vitamina B6 es crucial en la etapa de envejecimiento ya que será importante para la salud cognitiva. Se ha demostrado que las personas con disminución de la concentración basa de vitamina B6 por debajo de lo normal, presentan 3.5 veces mayor riesgo de tener un declive cognitivo dentro de los 4 años siguientes [44].

Vitamina D:

La vitamina D fue descubierta entre 1919 y 1924, como un factor sanador dentro del aceite de bacalao, efectiva para el tratamiento de Raquitismo. Esta vitamina también posee efectos fisiológicos, sobre el equilibrio entre el calcio y el potasio y sobre las enfermedades esqueléticas [45].

En los últimos 2 años, se han publicado varios estudios relevantes entre la Vitamina D y la cognición, como un predictor de disfunción cognitiva en adultos. Investigaciones básicas en los últimos 20 años sugieren que la forma activa de la vitamina D sobre el sistema nervioso central, afecta muchos mecanismos, incluyendo [45]:

a) Las propiedades neurotrópicas,
b) Protección sobre la deposición de amiloides,
c) Inflamación, neurodegeneración glucocorticoide,
d) Disminución en la degeneración del equilibrio en el sistema de calcio
e) Si se encuentra disminuida, se denota en pacientes con la enfermedad de Alzheimer un detrimento en el nivel cognitivo
f) Si se encuentra disminuida, en mujeres y en individuos más allá de la tercera edad se encuentra más deterioro en la cognición.

Se han encontrado variantes en el gen del receptor de vitamina D VDR (vitamina D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) asociadas a un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Mediante estos factores, anteriormente citados, se cree que la función fisiológica de la vitamina D no solo depende de las alteraciones en su conversión a ser metabólicamente activa, sino también a la habilidad de su forma activa de interactuar con los tejidos claves, más que su ingesta dietética [45].

Vitamina E:

Debido a que el cerebro es un órgano con una alta tasa metabólica, el estrés oxidativo puede influir en la neurodegeneración y la muerte neuronal. Antioxidantes incluyendo las vitaminas A (por ejemplo, β-caroteno), C y E (tocoferoles) y minerales traza, como el manganeso, el cobre, el selenio y el zinc, pueden proteger contra el estrés oxidativo y prevenir el deterioro cognitivo o la demencia. Algunos investigadores han sugerido que la suplementación con vitamina E puede ser beneficiosa para la cognición en individuos con ingesta dietética de vitamina E por debajo de la dosis diaria recomendada [3].

Vitamina K:

La vitamina K es una substancia soluble en grasa, encontrada principalmente en vegetales verdes y en algunas grasas vegetales. Es clásicamente conocida por su rol como una coenzima en la bioactivacion de siete proteínas dentro del proceso de coagulación sanguínea. A nivel neuronal, la vitamina K se involucra en la síntesis de esfingolipidos (principales constituyentes de las membra-

nas neuronales y de la vaina de la mielina) y en la activación también de proteínas dependientes de la vitamina k (VKDP´s) importantes en la fisiología neuronal y la supervivencia [46]

Dentro de sus funciones en las actividades cognitivas encontramos [46]:

a) Con un aumento en la ingesta:
   a. Hay mejor desempeño de la memoria verbal episódica en adultos mayores,
   b. Mejor cognición y comportamiento entre los pacientes de cualquier edad, pero más específicamente en pacientes geriátricos.
   c. Tasa de deterioro cognitivo más lentas relacionado con la edad
   d. Hay mejor cognición en trastornos de autocontrol y negligencia física, es decir hay mejoras en las enfermedades de comportamiento.
b) Al regular el metabolismo de los esfingolipidos de forma positiva, colabora positivamente en el proceso de envejecimiento y en las enfermedades neurodegenerativas como lo es la enfermedad de Alzheimer
c) Con el uso de antagonistas de esta vitamina se ve deterioro cognitivo y un menor volumen de materia gris en el hipocampo entre los pacientes geriátricos
d) Con un menor consumo se denota que el sistema nervioso central está menos protegido y subsecuentemente se obtendrán más riesgos en los cambios cerebrales, disminución de la cognición y aumento de los desórdenes de comportamiento

Minerales

Una serie de ensayos han encontrado que la suplementación con micronutrientes mejoró tanto el comportamiento como la cognición [22].

Sobre esta influencia, la neurociencia ofrece factores relevantes que afectan la cognición, como lo son la nutrición, hipotiroidismo y la deficiencia de yodo, la infección, el estrés prenatal y el estrés temprano en la vida. A su vez, el estrés se relaciona con bajos niveles de magnesio. La suplementación con magnesio puede corregir tanto el hipotiroidismo latente como los déficit cognitivos leves adquiridos. Resultados de estudios expresan que los micronutrientes como el calcio, el magnesio y el fósforo pueden estar asociados con la función cognitiva en la población de adultos mayores [47].

Hierro:

En todo el mundo es frecuente la ingesta inadecuada de hierro, lo que puede dar como resultado anemia de déficit de hierro que se asocia con un estado de ánimo deficiente, cansancio y problemas de memoria y atención. Existe un

acuerdo general que, en términos de desarrollo del niño, la edad en la que la deficiencia de hierro ocurre es crítica. Si la deficiencia de hierro ocurre en los primeros años de vida, los problemas de cognición persistirán en la vida posterior, incluso cuando el subsiguiente consumo de hierro sea adecuado. Por el contrario, aunque una deficiencia en una etapa posterior cause problemas a corto plazo, se superarán si la dieta mejora. Los estudios en animales hallan que una deficiencia de hierro durante la etapa temprana crítica del desarrollo cerebral tiene una influencia duradera en la mielinización de las neuronas y el metabolismo de la dopamina [22].

Magnesio:

Estudios utilizando la nueva sal de magnesio, L-treonato de magnesio, observaron efectos en la mejora de la memoria y el aprendizaje. También moduló la extinción del temor y el condicionamiento del miedo y evitó la generalización excesiva del miedo [48].

Basado en observaciones clínicas, Roy Moncayo, et al., propone que los niveles de magnesio en sangre parecen reflejar cambios fisiológicos rápidos después del estrés [48].La administración de suplementos de magnesio con citrato de magnesio podría tener el potencial de neutralizar el efecto de los factores de estrés encontrados antes del embarazo o durante el embarazo, es decir, el estrés ancestral o prenatal y, por lo tanto, mejorar el resultado de la descendencia incluyendo consecuentemente la cognición. Este concepto sigue los hallazgos recientes que la activación de las reacciones de estrés puede reducirse a la deficiencia de magnesio. La falta de magnesio limitará el logro en el sentido de resiliencia [48].

Zinc:

El cerebro animal contiene una cantidad significativa de zinc, que es un cofactor para más de 300 enzimas. Además, proporciona la base para el funcionamiento de más de 2000 factores de transcripción, y es necesario para la formación de la memoria y los procesos de aprendizaje en el cerebro. Hallazgos en estudios recientes muestran que la administración de sulfato de zinc a largo plazo puede mejorar el aprendizaje, la memoria espacial y la actividad exploratoria en ratas [49].

Se ha encontrado que la proteína transportadora de zinc-3 (ZnT3) es responsable de cargar zinc en las vesículas pre sinápticas y, en consecuencia, controla la disponibilidad de zinc en la sinapsis glutamatérgica [50]. Se ha demostrado que ZnT3 disminuye con la edad y en la enfermedad de Alzheimer (AD) y es crucial en el aprendizaje y la memoria [50]. En estudios sobre el uso de una

chaperona de metal diferente (PBT2) para prevenir el deterioro cognitivo normal relacionado con la edad se demostró que las chaperonas metálicas son eficaces para prevenir el declive cognitivo mediado por el zinc que caracteriza el envejecimiento y la enfermedad [50]. Este Zn^{++} puede influir en la neuroquímica de la cognición actuando como un mensajero neuronal y un modulador de la transmisión sináptica y la plasticidad. Estos hallazgos apoyan un papel crítico para la señalización del zinc en el mantenimiento de la cognición normal [50].

Estudios han concluido que una combinación de zinc y otros micronutrientes tiene mayor impacto en la cognición, mientras el zinc sólo, es menos influyente y los micronutrientes solos tienen un efecto intermedio [22].

Calcio:

El deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento normal no es sólo debido a la pérdida neuronal, sino que en buena medida el resultado de la pérdida de conectividad sináptica. Muchas evidencias apoyan que la dishomeostasis de Ca^{++} está implicada en el envejecimiento cerebral normal [51], incluso se ha propuesto que el principal factor asociado con la enfermedad de Alzheimer era el aumento de los niveles de calcio intracelular libre, debido a que los niveles excesivos pueden conducir a la muerte celular, proporcionando un objetivo clave para los bloqueadores de los canales de calcio como agentes neuroprotectores en Enfermedad de Alzheimer. Normalmente, la regulación del calcio se mantiene por los canales de calcio, la liberación de calcio de los almacenes internos, las proteínas de unión al calcio, el secuestro de calcio por los organelos intracelulares y las bombas de extrusión de calcio dependientes de la energía [51].

El secuestro de calcio mitocondrial disminuye con el envejecimiento y esto puede atribuirse a la reducción general del buffer de calcio intracelular, y los estudios sobre sinaptosomas aislados de las neuronas envejecidas muestra la reducción mitocondrial en el secuestro de calcio con la edad, esto aparece principalmente debido a la disminución de la afinidad de la mitocondrial de Ca^{++} (51).

Iodo:

Las hormonas tiroideas son esenciales para el metabolismo de todas las células y juegan un papel importante en el crecimiento de la mayoría de los órganos.

El oligoelemento yodo es necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas. La falta de yodo durante el final del primer trimestre y el comienzo del segundo trimestre del embarazo puede resultar en trastorno por deficiencia de

yodo (hipotiroidismo congénito, cretinismo), con una marcada reducción a largo plazo de la capacidad intelectual. La evidencia de la influencia de una deficiencia de yodo en la vida posterior es aún más limitada, aunque se indicó que la suplementación de niños con deficiencia de yodo mejoraba varias medidas de cognición y habilidad motora [22].

Otros compuestos y/o actividades que influyen en la nutrición y cognición:

Isoflavonas:

Los productos de soya contienen fitoestrógenos, que son compuestos de estrógeno naturales. El estrógeno beneficia la memoria y la cognición en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes, lo que sugiere el potencial de la soja para mejorar la cognición en las mujeres mayores [52].

Los productos de soya y soya son una de las fuentes más ricas de antioxidantes bioactivos conocidos como isoflavonas, que actúan como antioxidantes y como fitoestrógenos. En estudios con animales, se indica que el efecto de la soya es específico del sexo, siendo beneficioso para las mujeres, pero no para los hombres.

Las isoflavonas de soja tomadas en forma de suplemento o incorporadas a la dieta parecen conferir beneficios cognitivos a mujeres jóvenes y mujeres posmenopáusicas tempranas [52].

Stress

Se ha encontrado que alimentos con alto contenido de carbohidratos y pobre contenido de proteínas pueden causar: a) mejoras modestas en el manejo del stress, carácter y memoria, después de haber realizado una tarea de alto contenido de stress, en individuos susceptibles al stress. b) Mejora el desarrollo cognitivo y el carácter en individuos no vulnerables al stress en actividades cognitivas demandantes.

Esto sugiere que hay efectos beneficiosos en el carácter y en el desarrollo cognitivo, así mismo en la exposición a la capacidad cognitiva y flexibilidad durante tareas complejas, cuando el individuo se encuentra expuesto a stress mental o físico [21].

Efectos negativos predominantes del stress sobre el deterioro del carácter se ha evidenciado en aumento de sentimientos de enojo, tensión, depresión y fatiga durante el stress comparado con la exposición después del stress.

El consumo de carbohidratos apareció ser beneficioso en reducir emociones como fatiga y aumentar sensaciones de vigor antes como durante la exposición al stress. Esto indica que los efectos en la mejora en el carácter no son exclusivos del stress, pero pueden mejorar el carácter antes que el stress se imponga [21].

Dieta Mediterránea:

Un creciente cuerpo de evidencia ha apoyado el papel de la dieta Mediterránea en la protección de la cognición. Esta se caracteriza por una alta ingesta de frutas, verduras, cereales, pescado y ácidos grasos mono-insaturados (MUFA). Se sugiere que la dieta Mediterránea tiene el potencial de proteger contra el deterioro cognitivo relacionado con la edad y el deterioro cognitivo. El aceite de oliva extra virgen (EVOO) no sólo es rico en MUFA, sino también rico en polifenoles, con una acción antiinflamatoria y antioxidante demostrada, que por sí sola podría explicar el impacto beneficioso del consumo de EVOO en el cerebro [3].

Dieta DASH:

La dieta DASH es baja en sales y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y contiene proteínas magras. DASH corresponde a las siglas en inglés de Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Los hallazgos en la cohorte más grande, en estudios sobre los patrones dietéticos y la función cognitiva, hasta la fecha indican que la adhesión a largo plazo a la dieta DASH es importante para mantener la función cognitiva global, la memoria verbal y las puntuaciones TICS en edades más avanzadas [7].

Referencias bibliográficas:

1. Baumgartner J. Fatty acids, In: Ronald Ross Watson & Fabien De Meester. **Handbook of Lipids in Human Function**. Oxford, Academic Press and AOCS Press. 2016, (pp.331-76). 2016.
2. Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. *Nutrients*. 2016; 8(2):99. PMID: 26901223. PMCID: PMC4772061.
3. Coley N, Vaurs C, Andrieu S. Nutrition and cognition in aging adults. *Clin Geriatr Med*. 2015; 31(3):453–64. PMID: 26195103.
4. Schneider N, Garcia-Rodenas CL. Early nutritional interventions for brain and cognitive development in preterm infants: A review of the literature. *Nutrients*. 2017; 9(3). pii:E187. PMID: 28241501. PMCID: PMC5372850.
5. Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(3):737-47. PMID: 20413879.
6. Freeman LR, Haley-Zitlin V, Rosenberger DS, Granholm AC. Damaging effects of a high fat diet to the brain and cognition: A review of proposed mechanisms. *Nutr Neurosci*. 2014; 17(6):241-51. PMID: 24192577. PMCID: PMC4074256.
7. Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, et al. High cholesterol-induced neuroinfalmation and amyloid

precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. *J Neurochem*. 2008; 106:475-85. PMID: 18410513. PMCID: PMC3897170.

8. Wassall SR, Stillwell W. Docosahexaenoic acid domains: the ultimate non-raft membrane domain**.** *Chem Phys Lipids.* 2008; 153(1):57–63. PMID: 18343224.
9. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids**.** *J Nutr*. 2012; 142(3):592S–9S. PMID: 22279140.
10. Lee HN, Surh YJ. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders**.** *Biochem Pharmacol*. 2012; 84(10):1340–50. PMID: 23330154.
11. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 2014; 40(3):315–27. PMID: 24656045. PMCID: PMC4004957.
12. Myles IA, Pincus NB, Fontecilla NM, Datta SK. Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity**.** *PLoS One*. 2014; 9(1):e87181. PMID: 24489864. PMCID: PMC3906117.
13. Yu HN, Zhu J, Pan WS, Shen SR, Shan WG, Das UN. Effects of fish oil with a high content of n-3 polyunsaturated fatty acids on mouse gut microbiota**.** *Arch Med Res.* 2014; 45(3):195–202. PMID: 24681186.
14. Karr JE, Alexander JE, Winningham RG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition throughout the lifespan: A review. *Nutr Neurosci*. 2011; 14(5):216-25. PMID: 22005286.
15. Hallböök T, Ji S, Maudsley S, Martin B. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Res*. 2012; 100(3):304-9. PMID: 21872440. PMCID: PMC4112040.
16. D'Anci KE, Watts KL, Kanarek RB, Taylor HA. Low-carbohydrate weight-loss diets. Effects on cognition and mood. *Appetite*. 2009; 52(1):96–103. PMID: 18804129.
17. Galliot MT, Baumeister RF, DeWall CN, et al. Self-control relies on glucose as a limited energy source: wllpower is more than a metaphor. *J Pers Soc Psychol*. 2007; 92(2):325-36. PMID: 17279852.
18. Dunbar KN. The Biology of physics: what the brain reveals about our understanding of the physical world. Proceedings of the Physics Education Research Conference (pp. 15-18). Ann Arbor: AAPT. 2009.
19. Dunbar RI The social brain hypothesis and its implications for social evolution. *Ann Hum Biol.* 2009; 36(5):562-72. PMID: 19575315.
20. Leung CM, Stone WS, Lee EH, Seidman LJ, Chen EY. Impaired facilitation of self-control cognition by glucose in patients with schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2014; 156(1):38-45. PMID: 24731620.
21. Markus CR. Effects of carbohydrates on brain tryptophan availability and stress performance. *Biol Psychol*. 2007; 76(1-2):83-90. PMID: 17689173.
22. Benton, B. Carbohydrate consumption, mood, and anti-social benaviour. In: **Lifetime Nutritional Influences on Cognition, Behaviour and Psychiatric Illness,** 6, 2011 (pp.160-179).
23. Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *Eur J Pharmacol*. 2004; 490(1-3):1-4. PMID: 15094068.
24. Lamport DJ, Hoyle E, Lawton CL, Mansfield MW, Dye L. Evidence for a second meal cognitive effect: glycaemic responses to high and low glycaemic index evening meals are associated with cognition the following morning. *Nutr Neurosci*. 2011; 14(2):66-71. PMID: 21605502.
25. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature* 1978; 272(5656):827-9. PMID: 205798.
26. Smith AP, Sutherland D, Hewlett P. An investigation of the acute effects of oligofructose-enriqued inulin on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Nutrients.* 2015; 7(11):8887-96. PMID: 26516908. PMCID: PMC4663569.

27. Koh F, Charlton K, Walton K, McMahon AT. Role of dietary protein and thiamine intakes on cognitive function in healthy older people; a systematic review. *Nutrients.* 2015; 7(4):2415-39. PMID: 25849949. PMCID: PMC4425152.
28. Du K, Markus E, Fecych M, Rhodes JS, Lee BJ. Satiety and memory enhancing effects of a high-protein meal depend on the source of protein. *Nutr Neurosci*. 2017 Jan 16:1-11. PMID: 28091281.
29. Kuban KC, Joseph RM, O'Shea TM, et al. Circulating inflammatory-associated proteins in the first month of life and cognitive impairment at age 10 years in children born extremely preterm. *J Pediatr*. 2017; 180:116–23. PMID: 27788929. PMCID: PMC5183478.
30. Dubal DB, Yokoyama JS, Zhu L, et al. Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep*. 2014; 7(4):1065–76. PMID: 24813892. PMCID: PMC4176932.
31. Silva LCA, Viana MB, Andrade JS, Souza MA, Céspedes IC, D'Almeida V. Tryptophan overloading activates brain regions involved with cognition, mood and anxiety. *An Acad Bras Cienc.* 2017; 89(1):273-83. PMID: 28225852.
32. Silber BY, Schmitt JAJ. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34(3):387–407. PMID: 19715722.
33. Lieben C, Blokland A, Deutz N, Jansen W, Han G, Hupperts RM. Intake of tryptophan-enriched whey protein acutely enhances recall of positive loaded words in patients with multiple sclerosis. *Clin Nutr*. 2017; pii:S0261-5614(17)30005-5. PMID: 28153503.
34. Wang F, Zou ZR, Yuan D, et al. Correlation between serum S100β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case control study. *Biosci Rep*. 2017. 37(2). pii: BSR20160446. PMID: 28143956. PMCID: PMC5484012.
35. Oh YS, Kim JS, Park H, et al. Association between urine protein/creatinine ratio and cognitive dysfunction in Lewy body disorders. *J Neurol Sci*. 2016; 362: 258-62. PMID: 26944159.
36. Lam V, Hackett M, Takechi R. Antioxidants and dementia risk: Consideration through a cerebrovascular perspective. *Nutrients*. 2016; 8(12): pii:E828. PMID: 27999412. PMCID: PMC5188481.
37. Pun PB, Lu J, Moochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res*. 2009; 43(4):348-64. PMID: 19241241.
38. Wang W, Shinto L, Connor WE, Quinn JF. Nutritional biomarkers in alzheimer's disease: The association between carotenoids, n-3 fatty acids, and dementia severity. *J Alzheimers Dis*. 2008; 13(1):31-8. PMID: 18334754.
39. Hardeland, R. (2005). Antioxidative protection by melatonin: Multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine*. 27(2):119-30. PMID: 16217125.
40. Markova N, Bazhenova N, Anthony DC, et al. Thiamine and benfotiamine improve cognition and ameliorate GSK-3β-associated stress-induced behaviours in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 75:148-56. PMID: 27825907.
41. Bell L, Lamport DJ, Buttler LT,Williams CM. A review of the cognitive effects observed in humans following acute supplementation with flavonoids, and their associated mechanisms of action. *Nutrients*. 2015; 7(12):10290-306. PMID: 26690214. PMCID: PMC4960090.
42. Cai C, Xiao R, Van Halm-Lutterodt N. et al. Association of MTHFR, SLC19A1 genetic polymorphism, serum folate, vitamin B12 and Hcy status with cognitive functions in chinese adults. *Nutrients*. 2016; 8(10). pii: E665. PMID: 27783031. PMCID: PMC5084051.
43. Benton D. Diet, behaviour and cognition in children developing children's food products. *Food Sci Tech Nutr*. 2011; 4:62–81.
44. Louwman MW, van Dusseldorp M, van de Vijver FJ. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *Am J Clin Nutr*.2000; 762-9. PMID: 10966896.
45. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and cognition: an

update of the current evidence. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl 3:S71-80. PMID: 24820017.

46. Chouet J, Ferland G, Féart C, et al. Dietary vitamin K intake is associated with cognition and behaviour among geriatric patients: The CLIP study. *Nutrients*. 2015; 7(8):6739-50. PMID: 26274973. PMCID: PMC4555145.
47. Basheer MP, Pradeep KM, Sreekumaran M, Ramakrishna T. A study of serum magnesium, calcium and phosphorus level, and cognition in the elderly population of South India. *Alexandria J Med*. 2016, 52(4):303–8.
48. Moncayo R, Ortner K. Multifactorial determinants of cognition — Thyroid function is not the only one. BBA Clin. 2015; 3:289–98. PMID: 26672993. PMCID: PMC4661586.
49. Piechal A, Blecharz-Klin K, Pyrzanowska J, Widy-Tyszkiewicz E. Influence of long-term zinc administration on spatial learning and exploratory activity in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2016; 172(2):408-18. PMID: 26740219. PMCID: PMC4930948.
50. Adlard PA, Parncutt J, Lal V, et al. Metal chaperones prevent zinc-mediated cognitive decline. *Neurobiol Dis.* 2015; 81:196-202. PMID: 25549871.
51. Rapaka D, Raghavulu Bitra V, Reddy Medapati R, Akula A. Calcium regulation and Alzheimer's disease. *Asian Pacific J Tropical Dis.* 4 (Suppl 2):S513-8.
52. Drogos L, Geller S, Maki P. Soy and Cognition in the Aging Population. In: **Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population**. 2009; pp 45–56.

Capítulo 7

Evaluación de las funciones cognitivas en el ambiente clínico.

Abreviaturas:

BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales.
BANPE: Batería Neuropsicológica para Pre-escolares.
BVMT-R: Test Breve de Memoria Visuoespacial.
CLVT: Test de Aprendizaje Verbal de California.
CPT: Test de Rendimiento Continuo.
ENI: Evaluación Neuropsicológica Infantil.
MoCA: Test de evaluación cognitiva de Montreal.
PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test.
PIEN: Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica.
RAVLT: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey.
SDMT: Symbol Digit Modalities Test.
TMT: Trial Making Test.
VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.
WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.
WMS: Escala de Memoria de Wechsler.

Nuria Lanzagorta Piñol, MSc [1,2,3].

1. Psicóloga.
2. Postgrado en Neuropsicología y Demencias.
3. Grupo Médico Carracci.

✉

nuria.lanzagorta@gmail.com

Generalidades

Las funciones cognitivas son las características funcionales del individuo que no se observan de forma directa pero pueden inferirse a través del comportamiento. La observación del desempeño en tareas neuropsicológicas es una de las múltiples formas de evaluar dicha conducta.

Lezak (2004) [(1)] sugiere que la conducta puede conceptualizarse en tres sistemas funcionales: cognitivo, emocional y ejecutivo. El sistema cognitivo se refiere al manejo de la información, el emocional se relaciona con los sentimientos y la motivación, y el ejecutivo se basa en la expresión del comportamiento. Cuando se lleva a cabo una evaluación neuropsicológica, se considera la interacción de los tres sistemas, pero se pone más énfasis en el sistema cognitivo, debido a que el daño en este nivel es posible de conceptualizar, medir y correlacionar con estructuras neuroanatómicas.

La evaluación neuropsicológica es la descripción exacta y detallada de las funciones cognitivas y afectivas del paciente considerando el deterioro funcional, en conjunto con la evaluación de los recursos de rehabilitación y los cambios

afectivos y cognitivos que se hayan presentado durante el curso de la enfermedad [2].

Los principales objetivos para llevar a cabo una evaluación de las funciones cognitivas son [1]:

- apoyar en el diagnóstico o llevar a cabo diagnósticos diferenciales,
- ayudar al manejo, cuidado y plan del tratamiento,
- evaluar la eficacia de una técnica terapéutica,
- adaptar programas escolares,
- implementar programas de rehabilitación o estimulación cognitiva,
- proveer información en materia legal,
- llevar a cabo protocolos de investigación.

Concretamente, en este capítulo el enfoque central será la evaluación neuropsicológica en el ambiente clínico. Inicialmente, se abordarán los aspectos principales que deben considerarse durante la evaluación, debido a que pueden alterar los resultados de las pruebas aplicadas. Posteriormente se hará una breve revisión de las principales áreas que se valoran y cómo se analizan en el área clínica. Se abordarán las principales pruebas neuropsicológicas que se aplican para evaluar cada una de las funciones cognitivas, para más adelante concluir con una aproximación de la evaluación neuropsicológica en pacientes con epilepsia.

Consideraciones clínicas en la evaluación neuropsicológica

La evaluación de las funciones cognitivas debe iniciar con la exploración de los factores que pudiesen intervenir en el proceso de los resultados de la misma, tales como: medicación, problemas auditivos o de visión, trastornos motores (especialmente en la mano dominante), estado afectivo al momento de la evaluación, horario de aplicación de las pruebas, estado de alerta y consciencia al momento de la evaluación, etc. [2, 3]

Adicionalmente, existen otras variables que pueden interferir en los puntajes de las pruebas administradas durante la evaluación y que se sabe que afectan el funcionamiento cognitivo, mismas que deben considerarse durante el proceso de interpretación de los resultados. Estos factores son la edad, el nivel educativo [4, 5], el sexo [6], la cultura [7, 8], y la lateralidad [9].

Pruebas neuropsicológicas para evaluar las principales funciones cognitivas

Entrevista inicial

El proceso de la evaluación neuropsicológica debe iniciar con una entrevista clínica para llevar a cabo la anamnesis y establecer el motivo de consulta y los principales objetivos de la evaluación. Durante este proceso, dependiendo del nivel de alteración cognitiva y funcional del paciente, quizá será necesario apoyarse en algún familiar o cuidador que conozca lo suficiente al examinado como para brindar información precisa.

En esta entrevista, se evaluará tanto la sintomatología actual como el curso en el que ésta se ha desarrollado. Principalmente, se pretende evaluar el funcionamiento premórbido o anterior a que se presentasen los síntomas cognitivos. Así, es importante considerar la historia del desarrollo, la historia médica, los antecedentes heredofamiliares, la historia escolar y laboral, el ajuste social, los factores de riesgo para trastornos neurocognitivos (tabaquismo, alcoholismo, uso de drogas, factores cardiovasculares, exposición prolongada a tóxicos, etc.), la medicación actual, etc.

Por otro lado, es importante conocer cómo se han presentado los síntomas: si han sido de forma abrupta o insidiosa, si son leves, moderados o severos, si el paciente es consciente de ellos o no se da cuenta de los mismos, qué tanto han afectado su funcionamiento global y en áreas específicas de su vida como la personal, familiar, social, escolar, laboral, etc.

Observación de conducta durante las pruebas

La conducta observada durante el proceso de la evaluación puede ser de gran utilidad para la integración de los datos del caso clínico. Dicha observación puede llevarse tanto de forma indirecta (cómo camina el paciente, cómo es su respuesta hacia ciertos estímulos, en qué condiciones de aliño se presenta, cómo es su respuesta emocional, etc.) [(1)] como de forma estructurada llevando a cabo una evaluación del estado mental [(10, 11)].

Selección de las pruebas neuropsicológicas

La elección de las pruebas utilizadas en la valoración del paciente depende del objetivo de la evaluación y de cada caso clínico en particular. Se pueden escoger pruebas individuales, seleccionar baterías de pruebas ya construidas o utilizar una mezcla de ambos enfoques. En cualquier caso, es importante considerar la validez, confiabilidad, sensibilidad y especificidad de cada uno de los instrumentos.

A continuación se describirán los dominios cognitivos más comúnmente evaluados y las pruebas neuropsicológicas que suelen utilizarse para su valoración. La Tabla 1 resume los ejemplos de los instrumentos que evalúan los principales dominios cognitivos en la población hispanohablante de América Latina que se describen en este capítulo.

Orientación

La orientación es la conciencia de uno mismo en relación con el entorno. Requiere la integración consistente y fiable de la atención, la percepción y la memoria [(1)]. La orientación en tiempo, espacio y persona suele examinarse cuestionando al paciente la fecha, la hora, el lugar en el que se encuentra, su edad, etc. Esta área suele valorarse durante el examen mental y en las pruebas estandarizadas es parte de los datos generales que deben completarse al iniciar la evaluación. Algunas baterías como el Neuropsi [(12)] y el Neuropsi Atención y Memoria [(13)] incluyen una sección específica para valorar el nivel de conciencia. Otras pruebas sencillas de tamizaje del estado cognitivo como el Mini-Examen Cognoscitivo [(14, 15)] o el Test de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) [(67, 68)] también incluyen preguntas para examinar la orientación en tiempo y espacio.

Atención y concentración

La evaluación de la atención implica múltiples aspectos como la capacidad de concentración, la atención selectiva, sostenida, la resistencia a distracciones o interferencias, etc. Existen múltiples variables que se intercalan en el proceso atencional y no pueden evaluarse de forma global, pero sí pueden analizarse de forma aislada. Por ejemplo, un problema de concentración puede deberse a un déficit atencional pero no necesariamente a la incapacidad para poner atención [(1, 16)]

La atención sostenida se puede evaluar mediante pruebas de ejecución continua (conocidas en inglés como *Continuous Performance Tests* o CPT), en las que se les solicita a los pacientes identificar estímulos relevantes sobre una serie de estímulos irrelevantes durante un periodo de tiempo determinado [(17 – 19)], estas tareas también permiten evaluar impulsividad y tiempo de reacción. En el Neuropsi Atención y Memoria [(13)] la prueba de Detección de dígitos también permite evaluar la atención sostenida y la capacidad de concentración (o activación).

El Test de trazado, mejor conocido como *Trail Making Test* (TMT) [(20)], es una prueba muy utilizada en neuropsicología para medir la atención. Consta de dos partes: A y B; la parte A consiste en conectar en orden consecutivo (con

lápiz y papel) una serie de círculos numerados distribuidos en orden aleatorio, lo más rápido posible, dibujando líneas entre ellos, sin levantar el lápiz del papel. La parte B es más compleja y requiere que el sujeto conecte en una hoja separada el mismo número de círculos que contienen números y letras, en orden ascendente y alterno (es decir: 1-A-2-B-3-C, etc.). El TMT también evalúa velocidad psicomotora, escaneo visual, secuenciación y flexibilidad mental.

El PASAT (llamado así por su nombre en inglés: *Paced Auditory Serial Addition Test*) [21] valora la atención sostenida, la velocidad de procesamiento y la habilidad de cálculo. Consiste en una serie de 61 números (entre 1 y 9) que se presentan aleatoriamente en una grabación. El sujeto debe sumar mentalmente cada número con el inmediato anterior. Se presentan los mismos dígitos en cuatro ensayos con diferente intervalo de presentación de los estímulos.

Las pruebas de Retención de dígitos también permiten evaluar la capacidad de atención y concentración, sobre todo las series en que se leen los números en orden directo o progresivo, pues no se ejecuta tanto la memoria de trabajo como ocurre en las series de orden inverso. Se pide al paciente que repita un conjunto de números que se le leen aleatoriamente a razón de un dígito por segundo. En el Neuropsi [12], el Neuropsi Atención y Memoria [13] y las escalas de inteligencia de Wechsler como el WISC-IV [23] o el WAIS-IV [24] se pueden encontrar estas sub-pruebas.

Otra prueba comúnmente utilizada para evaluar la atención es el Test de símbolos y dígitos (*Symbol Digit Modalities Test*, SDMT) [25] que consiste en sustituir símbolos por números mediante respuestas orales y escritas. Evalúa principalmente el escaneo visual de la atención y la velocidad motora, así como el procesamiento de la información. Las subpruebas de Claves de las escalas de inteligencia de Wechsler [23, 24], son similares al SDMT.

Con el fin de evaluar la atención sostenida, la atención selectiva y la capacidad para inhibir una respuesta automática en favor de una menos habitual, se pueden aplicar las pruebas basadas en el paradigma de Stroop[1]. La prueba principal consiste en leer una lámina con una lista de colores en tinta negra; posteriormente, denominar una serie de cruces o rectángulos de colores en otra lámina; y finalmente, denominar los colores en los que están escritas ciertas palabras (que son colores) lo más rápido posible. En la tercera lámina se puede evaluar el efecto de interferencia propuesto por Stroop. Tanto en el Neuropsi Atención y Memoria [13] como en la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales 2 (BANFE-2) [26] se pueden encontrar diferentes versiones del Stroop.

Velocidad de procesamiento y tiempo de respuesta

La velocidad de procesamiento a menudo depende de los procesos de atención. Cuando existe una falla en la atención, hay eventos de distracción o fatiga, el procesamiento de la información suele ser más lento y el tiempo de respuesta ante ciertos estímulos tiende a disminuir [1].

Las pruebas como el CPT, el TMT, el SDMT y el Stroop miden también tiempos de respuesta o velocidad de procesamiento de la información [13, 17 – 20, 23 – 26]

Memoria

La memoria es un proceso que permite llevar a cabo diferentes tareas como la evocación de experiencias personales, aprendizaje e incremento de nuevos conocimientos, reconocimiento de objetos y personas, adquisición de hábitos y habilidades, etc. Fuster (1995) [27] define la memoria como la capacidad para retener información y utilizarla con fines adaptativos. Cuando se evalúa la memoria, se deben considerar tanto el nivel de codificación o adquisición de la información, como el nivel de recuperación o evocación de la misma. Esto puede llevarse a cabo con estímulos verbales y no verbales [1, 16].

Lezak (2004) [1] propone examinar los siguientes procesos al evaluar la memoria durante una valoración neuropsicológica:

a) Orientación en tiempo y espacio.
b) Memoria lógica de historias, con el fin de analizar la capacidad de retención de información parecida a la que se escucha durante una conversación y la comprensión de la misma.
c) Curva de aprendizaje con evocación libre y por reconocimiento (se puede examinar mediante la presentación de una lista de palabras en diferentes ensayos).
d) Memoria visoespacial (codificación y evocación).
e) Memoria remota.
f) Memoria autobiográfica.

La memoria lógica de historias se puede evaluar a través de las historias del Neuropsi Atención y Memoria [13] o de la Escala de Memoria de Wechsler IV (WMS-IV) [28]. Estas pruebas consisten en leerle al paciente un párrafo en el que se le platica una historia y posteriormente pedirle que repita todos los detalles de la misma. Más adelante, después de hacer otras tareas que interfieran en el proceso de almacenamiento de la información, se le pide que recuerde nuevamente los detalles de la historia que se le leyó con anterioridad.

Existen múltiples pruebas de aprendizaje verbal y memoria que permiten evaluar la curva de aprendizaje a través de listas de palabras. Las más utilizadas son el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) [29], el Test de Aprendizaje Verbal de California (CLVT) [30], la lista de palabras y de pares de palabras del WMS-III [31] o las listas de palabras y de pares de palabras del Neuropsi Atención y Memoria [13]. Usualmente se pide al paciente que recuerde una lista de palabras (entre 12 y 16, dependiendo de la prueba) y que repita las palabras que recuerde. Se llevan a cabo de 3 a 5 ensayos en la fase de codificación. Posteriormente, después de 20 a 30 minutos se le pide al paciente que repita nuevamente las palabras de la lista (evocación libre), se le proporciona alguna clave semántica o fonológica (evocación por claves), o se le lee otra lista de palabras diferentes entre las que se encuentran las palabras de la lista inicial para que identifique las palabras de la primera lista (evocación por reconocimiento).

La memoria visoespacial puede evaluarse a través de pruebas como la copia y evocación de figuras complejas o semi-complejas como la Figura Compleja de Rey-Osterrieth [12, 13, 32] que permiten valorar además de la memoria visual inmediata y diferida, habilidades visoconstructivas, planificación y habilidades de organización. La prueba de Cubos de Corsi o alguna de sus variantes, es también una estrategia útil para evaluar la memoria de trabajo visoespacial. Consiste en señalar una serie aleatoria de cubos en un tablero que el paciente debe señalar en el mismo orden.[13,31] Por otro lado, el Test Breve de Memoria Visoespacial (BVMT-R) [33] también evalúa la memoria visoespacial y la organización visual mediante la presentación de una lámina con seis figuras que el paciente debe memorizar durante 10 segundos. Posteriormente, se pide al examinado que trate de reproducir la mayor cantidad posible de figuras en el lugar correcto. Se presentan 3 ensayos y posteriormente se aplica una fase de reconocimiento con 12 figuras (entre las que se encuentran las 6 primeras).

La memoria remota se puede explorar a través de preguntas acerca de hechos históricos, culturales y políticos públicos que hayan acontecido a lo largo de la vida del paciente. Por otro lado, la memoria autobiográfica puede evaluarse de la misma forma, cuestionando sobre los hechos personales que el evaluado haya vivido, confirmando la información con un familiar. Existen también algunos instrumentos diseñados específicamente para evaluar la memoria autobiográfica [34 – 36].

Funcionamiento ejecutivo

Las funciones ejecutivas se refieren a la capacidad para responder de forma adaptativa a situaciones novedosas del entorno y son la base de muchas habilidades cognitivas, emocionales y sociales [1]. Se sabe que la sede neuroanatómica de las funciones ejecutivas es el lóbulo frontal. Luria (1984) [37] dijo que los lóbulos frontales constituyen una unidad para programar, regular y verificar la actividad de manera consciente y voluntaria. Aunque existen identificadas varias funciones ejecutivas, no existe una función ejecutiva unitaria, sino diferentes procesos que confluyen en un concepto general de funciones ejecutivas [38].

Existen muchas pruebas para evaluar las funciones ejecutivas y varios autores proponen sus propias aproximaciones para el análisis neuropsicológico de las mismas. Lezak (2004) [1] sugiere evaluarlas considerando 4 componentes básicos: volición, planeación, acción productiva o propositiva y desempeño efectivo; por su parte, Flores Lázaro y sus colaboradores (2008) [26, 39] diseñaron la BANFE-2 considerando como posible *output* la organización de las funciones ejecutivas según su sustrato neuroanatómico: corteza orbitomedial, prefrontal anterior y dorsolateral.

Una de las pruebas más utilizadas para evaluar la planeación y la flexibilidad cognitiva, la utilización de razonamiento abstracto y la habilidad para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas que resultan adecuadas para conseguir un objetivo a través de condiciones que implican cambios de estímulos, es el conocido Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) [40, 41] La BANFE-2 [26] cuenta con una variante de esta prueba. Este test consiste en presentarle al paciente una lámina modelo con 4 cartas de ciertas características geométricas (acomodadas por color, forma o número). El paciente debe acomodar cada tarjeta de la paca debajo de una de las cartas de la lámina según como crea que deben clasificarse. Cualquier carta tiene la misma posibilidad de relacionarse con cada uno de los tres criterios, pero el criterio correcto lo establece el evaluador de forma arbitraria y se va modificando conforme avanza la prueba para evaluar la capacidad de modificar los criterios de clasificación (flexibilidad cognitiva) del sujeto.

Las pruebas de fluidez no verbal o Fluidez de Diseños evalúan la capacidad no verbal, el pensamiento fluido y divergente, las habilidades de flexibilidad cognitiva, las estrategias de planeación y las habilidades ejecutivas para coordinar este proceso, así como la creatividad y la memoria de trabajo. Comúnmente se pide al sujeto que elabore una serie de dibujos novedosos a partir de

4 líneas, uniendo los puntos de una lámina (o no, dependiendo del test) en un periodo de tiempo determinado. El Test de Fluidez de Diseños de Ruff [42, 43] y la subprueba de Fluidez no verbal del Neuropsi Atención y Memoria [13] son ejemplos de esta tarea.

La prueba de la Torre de Londres y/o Torre de Hanoi evalúa la capacidad de planificación y secuenciación a través de una tarea en la que el paciente debe trasladar una serie de fichas, piezas o aros de diferentes tamaños y colores de un poste a otro siguiendo una serie de reglas: 1) Sólo puede mover una pieza a la vez; 2) No puede guardar fichas en las manos, todas deben de estar colocadas en alguna de las posiciones; y 3) Una ficha pequeña no puede estar debajo de una ficha grande. La base consta de tres postes y comúnmente se utilizan 3 y 4 piezas [26, 44].

Los Laberintos de Porteus [26, 45] evalúan la capacidad del paciente para respetar límites, controlar la impulsividad, planear el camino a seguir con anticipación y proyectar la ejecución motriz para llegar a una meta específica [46]. El paciente debe resolver los laberintos en el menor tiempo posible sin atravesar las líneas, tratando de no tocar las paredes, en el menor tiempo posible y procurando no levantar el lápiz del papel.

La fluidez verbal suele medirse por medio de la cantidad de palabras de cierta categoría que el paciente produce en un periodo de tiempo determinado [1]. La evaluación de este constructo permite analizar qué tan organizado está el pensamiento del sujeto así como la integridad de la memoria de trabajo [47]. Se puede medir la fluidez verbal semántica (pidiendo al paciente que diga, por ejemplo, todos los animales que pueda en un minuto), la fluidez fonológica (solicitando que diga todas las palabras que le vengan a la mente que inicien con la letra "F", por ejemplo)[13,22] y la fluidez de verbos (todos los verbos (o acciones) que pueda, en infinitivo, por ejemplo: correr, saltar, etc.) [26].

Otras pruebas antes mencionadas como la prueba de la Figura de Rey-Osterrieth, el TMT y el Stroop también evalúan el funcionamiento ejecutivo [12, 13, 20, 26, 32].

Habilidades visoperceptivas

Las habilidades visoperceptuales están acompañadas de las capacidades constructivas. La observación cuidadosa del desempeño del paciente en tareas constructivas orientará al clínico a saber si se trata de una alteración a nivel perceptual, de confusión espacial, déficit atencional, organizacional, de planeación motora, o un problema de motivación [1]

El Test de Dibujo del Reloj [48, 49] evalúa la construcción visoespacial, la percepción visual y la conceptualización abstracta. Se le pide al sujeto que dibuje un reloj de manecillas lo más completo que pueda, con todos los números y que marque una hora determinada.

El Test de Orientación de Líneas [50, 51] valora la capacidad para estimar la relación entre segmentos de líneas que están posicionadas en forma radial formando un semicírculo. Además, evalúa la habilidad del paciente para analizar e integrar estímulos visuales.

La batería de Tests para la Percepción Visual de Objetos y del Espacio (*Visual Object and Space Perception Battery*, VOSP) [51, 52] es un conjunto de pruebas diseñado para evaluar la percepción de objetos y la percepción espacial. Se le presentan al paciente una serie de letras y figuras incompletas, siluetas, etc., que debe identificar; por otro lado debe contar puntos, cubos, o localizar números posicionados en una lámina de forma estratégica.

El Test de la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth [12, 13, 32] y sus variantes también evalúa las habilidades visoespaciales.

La Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE-2) [26] agrupa una variedad de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de procesos relacionados con la ejecución de los lóbulos frontales. La batería consiste en quince pruebas que evalúan planeación, flexibilidad mental, control inhibitorio, memoria de trabajo, procesamiento riesgo-beneficio, abstracción y metacognición. La BANFE-2 presenta normas para personas hispanohablantes de 6 a 80 años de edad con escolaridades superiores a los 4 años para los adultos mayores de 16 años de edad.

Apraxias y funciones motoras

La apraxia se define como lo como la dificultad o imposibilidad de realizar correctamente movimientos aprendidos (praxias), como consecuencia de una lesión cerebral, en ausencia de trastornos elementales, sensoriomotores y/o alteraciones perceptivas o de comprensión del lenguaje [53]. Existen diferentes tipos de apraxias y diferentes formas de evaluarlas. Se sugiere analizar y revisar el Esquema de Evaluación Neuropsicológica propuesto por Ardila y Ostrosky-Solis (1991) [54] para encontrar una descripción detallada de cómo evaluar cada una de ellas. En dicho texto, también se proponen las siguientes tareas para evaluar las funciones motoras:

- Fuerza..
- Tocar sucesivamente lo dedos de la mano.

- Coordinación de las dos manos en el espacio.
- Coordinación de dos movimientos.
- Ritmos asimétricos.
- Dibujos secuenciales.
- Sacar la lengua.
- Secuencia de tres movimientos.
- Silbar.
- Acciones simbólicas.
- Reacción de elección.
- Reacciones conflictivas.

En el Neuropsi y el Neuropsi Atención y Memoria [12, 13] se describen también las siguientes pruebas para evaluar las funciones motoras:

- Movimientos alternos de las dos manos
- Reacciones opuestas
- Seguir un objeto
- Cambio de posición de la mano
- Reproducir por modelo posiciones de la mano

Lenguaje

Al evaluar el lenguaje, es preciso considerar seis aspectos fundamentales: 1) lenguaje espontáneo, 2) repetición de sílabas, palabras, frases y enunciados, 3) comprensión del discurso (seguimiento de órdenes simples, preguntas que puedan responderse con un "sí" o "no"), 4) denominación de objetos, 5) lectura y 6) escritura [1]. Esta valoración se puede hacer de forma cualitativa mediante la observación clínica y/o con el apoyo del material propuesto en el Esquema de Evaluación Neuropsicológica propuesto por Ardila y Ostrosky-Solis (1991) [54]. Adicionalmente, existen pruebas estandarizadas que son de utilidad para evaluar ciertos aspectos del lenguaje.

El Test de Denominación de Boston (*Boston Naming Test*) valora la capacidad de denominación por confrontación visual presentando al paciente 60 dibujos comunes y raros con el fin de que los denomine. Se le proporcionan pistas semánticas y fonéticas [55 – 57].

El Test de Fichas o *Test de Token* evalúa la comprensión verbal a través de órdenes presentadas en forma verbal que aumentan en dificultad de forma progresiva. Se le presentan al paciente diferentes láminas con figuras geométricas o fichas de distintos tamaños, colores y formas y se le dan órdenes verbales, por ejemplo, se le pide que "toque el círculo rojo grande" [58 – 60].

Las pruebas de fluidez verbal semántica, fonológica y de verbos mencionadas anteriormente también resultan útiles para evaluar el lenguaje [12, 13, 26].

Funcionamiento cognitivo global

Se puede llevar a cabo una selección flexible de diferentes pruebas neuropsicológicas para armar una batería personalizada para cada paciente o elegir una batería ya construida y publicada. Una de las ventajas de este último enfoque es la comodidad de aplicar una sola serie de pruebas para llevar a cabo un análisis global del funcionamiento cognitivo. Sin embargo, la limitante de ceñirse a una batería estandarizada es que se dejen a un lado aspectos en los que se deba profundizar. Por tanto, lo ideal es considerar la experiencia clínica, los objetivos de la valoración y las necesidades del paciente para tomar una decisión sobre las pruebas a seleccionar.

Entre las baterías más utilizadas en América Latina para evaluar el funcionamiento cognitivo global se encuentran el Neuropsi [12, 22] el Neuropsi Atención y Memoria [13, 61] la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) [60], la Batería Neuropsicológica para Preescolares (BANPE) [62] y el Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN), mejor conocido como Test de Barcelona [63].

El Neuropsi [12] es una batería estandarizada para la población hispanohablante de 16 a 85 años de edad con escolaridad desde nula a más de 10 años de estudio. Evalúa orientación, atención y concentración, memoria, lenguaje, procesos visoconstructivos, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo.

Por su parte, el Neuropsi Atención y Memoria [13] evalúa las siguientes áreas: orientación, atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal y visual (inmediata y demorada). Sus normas están estandarizadas para la población hispanohablante de 6 a 85 años de edad con escolaridad entre 0 y 24 años.

La Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) [60] valora los siguientes aspectos: atención, habilidades constructivas, memoria (codificación y evocación diferida), percepción, lenguaje oral, habilidades metalingüísticas, lectura, escritura, matemáticas, habilidades visoespaciales, habilidades conceptuales y funciones ejecutivas. Está estandarizada para la población hispanohablante de 5 a 16 años de edad.

La Batería Neuropsicológica para Preescolares (BANPE) [62] se construyó con el fin de evaluar el curso normal y patológico del desarrollo neuropsicológico

de diversos procesos cognitivos en la etapa preescolar (2 a 5 años de edad) como: atención, memoria, lenguaje, motricidad y funciones ejecutivas.

El PIEN-Test de Barcelona [63] evalúa diferentes funciones cognitivas mediante las siguientes subpruebas: lenguaje espontáneo, fluidez verbal y contenido del lenguaje, prosodia, orientación, retención de dígitos, lenguaje automático (control mental), praxis orofonatoria, repetición verbal, repetición de errores semánticos, denominación, fluidez verbal, comprensión verbal, lectura de comprensión, mecánica de la escritura, dictado, escritura espontánea, gesto simbólico, mímica de uso de objetos, uso de objetos, imitación de posturas, secuenciación de figuras, atención visuográfica, orientación topográfica, imágenes superpuestas, apareamiento de caras, colores, analizador táctil, reconocimiento digital, orientación derecha-izquierda, gnosis auditiva, memoria verbal de textos, aprendizaje seriado de palabras, memoria visual, información, abstracción verbal, claves y cubos.

Tabla 1. Ejemplos de pruebas neuropsicológicas que evalúan los principales dominios cognitivos en la población hispanohablante de América Latina

Dominio cognitivo	*Breve descripción*	*Pruebas neuropsicológicas**
Orientación	Conciencia de uno mismo en relación con el entorno	Neuropsi Neuropsi Atención y Memoria Mini-Examen Cognoscitivo Test de evaluación cognitiva de Montreal
Atención y concentración	Selección de información relevante, sostener un estado de activación	CPT Detección de dígitos TMT PASAT Retención de dígitos en progresión SDMT Stroop
Velocidad de procesamiento y tiempo de respuesta	Velocidad de procesamiento de la información	CPT TMT SDMT Stroop
Memoria	Habilidad para adquirir nueva información y evocarla	WMS Memoria lógica (historias) Listas de palabras y pares de palabras Figura Compleja de Rey-Osterrieth Cubos de Corsi BVMT-R Memoria remota Memoria autobiográfica

Funcionamiento ejecutivo	Monitoreo, planeación e inhibición de la conducta, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, metacognición	WCST Fluidez de diseños Laberintos de Porteus Fluidez verbal Figura Compleja de Rey-Osterrieth TMT Stroop BANFE-2
Habilidades visoperceptivas	Procesamiento de estímulos visoespaciales	Dibujo del Reloj Orientación de Líneas VOSP Figura Compleja de Rey-Osterrieth
Apraxias y funciones motoras	Procesos cognitivos que implican funciones motoras básicas y acciones complejas	Esquema de evaluación neuropsicológica Neuropsi Neuropsi Atención y Memoria
Lenguaje	Habilidades de comunicación, comprensión, expresión de lenguaje verbal, procesos de lecto-escritura	Esquema de evaluación neuropsicológica Test de Denominación de Boston Test de Fichas (*Token Test*) Fluidez verbal
Funcionamiento cognitivo global	Evaluación neuropsicológica completa	Neuropsi Neuropsi Atención y Memoria BANPE ENI Test de Barcelona

**Las referencias y abreviaturas de las pruebas mencionadas en la tabla se pueden encontrar en el texto.*

Evaluación cognitiva en poblaciones especiales

Cuando existen pacientes con alguna alteración a nivel sensorial, el examinador debe adaptar las pruebas neurocognitivas y la valoración en general considerando dicha disfunción como un concepto independiente de las funciones cognitivas a evaluar.

Integridad visual

En adultos mayores o pacientes con algún daño cerebral es común que se presenten casos de presbicia, cataratas, problemas en la córnea o algún otro padecimiento oftálmico que trastornen la agudeza visual. Por eso es importante pedirle al paciente que acuda a la evaluación con sus gafas oftálmicas. Es importante valorar la integridad visual antes de iniciar la valoración neuropsicológica.

Integridad auditiva

Algunos pacientes suelen negar su deficiencia auditiva o hipoacusia, por lo que depende de la sensibilidad clínica del examinador valorar la capacidad auditiva del examinado. Si se detecta una hipoacusia leve, simplemente con aumentar el volumen de la voz de podría llevar a cabo la evaluación. Sin embargo, si el paciente padece sordera o algún otro padecimiento auditivo, es importante adaptar la evaluación cognitiva y explorar si la raíz de la disfunción es a nivel del Sistema Nervioso Central o a nivel de los órganos del oído.

Integridad motora

Los déficits motrices no suelen afectar de manera importante la valoración cognitiva. Si un paciente no puede usar una mano, puede llevar a cabo las tareas constructivas con la otra, sin que esto afecte de sobremanera los resultados globales de la evaluación [(1)].

Evaluación de las funciones cognitivas en pacientes con epilepsia

Los pacientes con epilepsia focal y generalizada son más propensos que la población general a padecer disfunciones cognitivas en las áreas de lenguaje, memoria, aprendizaje, atención y funciones ejecutivas.[64] Además, los fármacos antiepilépticos pueden causar o exacerbar algunos de estos problemas, especialmente con la polifarmacia o si se utilizan dosificaciones más altas. En pacientes con epilepsia, se recomienda llevar a cabo evaluaciones cognitivas tempranas cuando se han presentado déficits clínicos en las áreas de lenguaje, aprendizaje o memoria con el fin de planear intervenciones adecuadas [(65)].

Conclusiones

Existen diferentes aproximaciones para la evaluación del funcionamiento cognitivo. La experiencia clínica y sobre todo el conocimiento de la organización cerebral y la neuropsicología clínica permitirán al especialista seleccionar los procedimientos de evaluación más adecuados para cada paciente en particular [(66)].

La evaluación neuropsicológica debe llevarse a cabo por especialistas calificados que tengan conocimientos avanzados acerca de los sistemas cognitivos, el funcionamiento cerebral y la relación de éste con la conducta.

Las pruebas neuropsicológicas deben ser apropiados para la edad, el nivel educativo y los antecedentes culturales del paciente.

La evaluación cognitiva es un proceso global, la integración del caso debe considerar datos acerca de variables físicas, cognitivas, emocionales, sociales,

de personalidad y contextuales tanto anteriores a la presentación de los síntomas como posteriores a los mismos.

La integración de datos del individuo, de la familia y del equipo interdisciplinar de evaluación y tratamiento permitirá obtener una evaluación global para poder planear el mejor programa de tratamiento.

Referencias bibliográficas:

1. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. Neuropsychological assessment. 2004, Oxford University Press. 5th Edition. 1200pp. ISBN: 978195395525.
2. Sturm W. Neuropsychological assessment. *J Neurol.* 2007; 254Suppl 2: II12-4. PMID: 17503120.
3. Okbay A, Beauchamp JP, Fontana MA, et al. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*. 2016; 533(7604):539-42. PMID: 27225129. PMCID: PMC4883595. [Free PMC Article]
4. Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA. Education and change in cognitive function. The Epidemiologic Catchment Area Study. *Ann epidemiol*. 1995; 5(1):1–7. PMID: 7728280.
5. Christensen H, Korten AE, Jorm AF, et al. Education and decline in cognitive performance: Compensatory but not protective. *Int J Geriatr Psychiatrt.* 1997; 12(3):323-30. PMID: 9152716.
6. Caplan PJ, Crawford M, Hyde JS, Richardson JTE. (1997). Gender differences in human cognition. Oxford University Press. 192pp.
7. Han S, Ma Y. Cultural differences in human brain activity: a quantitative meta-analysis. *NeuroImage*. 2014; 99:293–300. PMID: 24882220.
8. Gasquoine PG. Race-norming of neuropsychological tests. *Neuropsychol Rev.* 2009; 19(2):250–62. PMID: 19294515.
9. Somers M, Shields LS, Boks MP, Kahn RS, Sommer IE. Cognitive benefits of right-handedness: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 51:48–63. PMID: 25592981.
10. Strub RL, Black FW. (1993). The mental status examination in neurology (4th. ed.). Philadelphia: F.A. Davis Co.
11. Abbate C, Trimarchi PD. (2013). Clinical neuropsychologists need a standard preliminary observational examination of cognitive functions. *Front Psychol*. 2013; 4:314. PMID: 23755038. PMCID: PMC3667271. [Free PMC Article].
12. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. (1997). NEUROPSI: Evaluación neuropsicológica breve en español (1a ed.). Ciudad de México: Manual Moderno.
13. Ostrosky-Solis F, Gómez ME, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. (2003). NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA, 6 a 85 años (1a ed.). Ciudad de México: American Book Store.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3):189–98. PMID:01202204.
15. Lobo A, Saz P, Marcos G. et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc).* 1999; 112(20):767–74. PMID: 10422057.
16. Hebben N, Milberg W. (2011). Fundamentos para la evaluación neuropsicológica, 2st ed.). Mexico: Manual Moderno. 2011. viii, 244p.
17. Conners, C. K. (2000). Conners' Continuous Performance Test user's manual. Toronto: Multi-Health Systems.
18. Cassuto H, Ben-Simon A, Itai-Berger. Using environmental distractors in the diagnosis of ADHD. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7:805. PMID: 24319423. PMCID: PMC3837230. [Free PMC Article].
19. Berger I, Goldzweig G. (2010). Objective measures of attention deficit/hyperactivity disorder: a Pilot study. *Isr Med Assoc J*, 2010¸12(9):531-5. PMID: 21087795. [Free full text].
20. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Aguayo A, et al. Trail Making Test: Normative data for the

Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 2015; 37(4):639–61. PMID: 26639932.
21. Gronwall DMA. Paced Auditory Serial-Addition Task: A Measure of Recovery from Concussion. *Percept Mot Skills*. 1977, 44(2), 367–73. PMID: 866038.
22. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999; 5(5):413-433. PMID: 10439587.
23. Wechsler D. (2007). Escala Wechsler de Inteligencia para Niños IV (4a ed.). Mexico: Manual Moderno.
24. Wechsler D. (2014). Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos IV (3a ed.). Mexico: Manual Moderno.
25. Smith A. (2002). Test de Símbolos y Dígitos. Madrid: TEA Ediciones S.A.
26. Flores-Lázaro JC, Otrosky Shejet F, Lozano Gutiérrez A. (2014). BANFE 2 - Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales, segunda edición (2a ed.). México, D.F.: Manual Moderno.
27. Fuster JM. (1995). Memory in the cerebral cortex : an empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate. MIT Press.
28. Wechsler D. (2013). Escala de Memoria de Wechsler IV. Madrid: Pearson Clinical.
29. Ferreira Correia A, Campagna Osorio I. The Rey Auditory Verbal Learning Test: Normative Data Developed for the Venezuelan Population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014; 29(2):206–15. PMID: 24014180.
30. Facal D, Campos-Magdaleno M, Guàrdia-Olmos J, Juncos-Rabadán O. Confirmatory factor analysis of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of middle-aged and older adults with subjective memory complaints. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015; 38(3), 308–18. PMID: 26647113.
31. Wechsler D. (2004). Escala de Memoria de Wechsler III. Madrid: TEA Ediciones SA.
32. Rivera D, Perrin PB, Morlett-Paredes A, et al. Rey-Osterrieth Complex Figure-copy and immediate recall: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 2015; 37(4):677–98. PMID: 26639929.
33. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Shpritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychol Assess*, 1996; 8(2):145–53.
34. Williams JM, Broadbent K. Autobiographical memory in suicide attempters. *J Abnorm psychol*. 1986; 95(2):144–9. PMID: 3711438.
35. Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989; 11(5), 724–44. PMID: 2808661.
36. Ricarte Trives JJ, Latorre Postigo JM, Ros Segura L. Diseño y análisis del funcionamiento del Test de Memoria Autobiográfica en población española. *Apuntes de Psicología*. 2013; 31(1), 3–10.
37. Luria, A. R. (1984). El cerebro en acción. Barcelona: Martínez Roca.
38. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*. 2000; 63(3–4), 289–98. PMID: 11004882.
39. Flores Lázaro JC, Ostrosky-Solis F, Lozano A. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas: presentación. *Rev Neuropsicolog Neuropsiq Neurocienc*. 2008; 8(1):141–58.
40. Berg EA. A Simple Objective Technique for Measuring Flexibility in Thinking. *J Gen Psychol*. 1948; 39(1):15–22. PMID: 18889466.
41. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. (2001). WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (2a ed.). Madrid: TEA Ediciones SA.
42. Ruff RM, Light RH, Evans RW. (1987). The Ruff Figural Fluency Test: A Normative Study With Adults. *Dev Neuropsychol*, 1987; 3(1):37–51.
43. Acosta Barreto MR, Avendaño Prieto BL, Martínez M, Romero LM. Análisis psicométrico del "Test de fluidez de diseños de Ruff"; en población universitaria de Bogotá. *Acta Colombiana de Psicología*. 2014; 17(1):45–52.
44. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci*. 1982; 298(1089):199–209. PMID: 6125971
45. Porteus SD. (1965). Porteus maze test: fifty years' application (1a ed.). Palo Alto: Pacific Books.
46. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol*. 2002; 53:401–33. PMID: 11752491.
47. Estes WK. Learning theory and intelligence. American Psychologist, 1974; 29(10):740–9.

48. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(6):579–84. PMID: 1587974.
49. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 1999; 28(7):648–55. PMID: 10363287.
50. Benton AL, Sivan AB, des Hamsher K, Varney NR, Spreen O. (1994). Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
51. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio, M, Quinones-Ubeda S, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Visual Object and Space Perception Battery-Abbreviated, and Judgment of Line Orientation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24(4):355-70. PMID: 19648584.
52. Warrington EK, James M. (1991). The Visual Object and Space Perception Battery : VOSP. London: Pearson.
53. Foundas AL. (2013). Apraxia: neural mechanisms and functional recovery. En M. P. Barnes & D. C. Good (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, Vol. 110, 3rd. Series (pp. 335–345). Elsevier B.V.
54. Ardila A, Ostrosky-Solis F. (1991). Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico. México: Editorial Trillas.
55. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. (1983). The Boston naming test. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
56. Jahn DR, Mauer CB, Menon CV, Edwards ML, Dressel JA, O'Bryant SE. A brief Spanish-English equivalent version of the Boston Naming Test: a Project FRONTIER study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013; 35(8):835–45. PMID: 23998641. PMCID: PMC3789857. Free PMC Article.
57. Olabarrieta-Landa L, Rivera D, Morlett-Paredes A, et al. Standard form of the Boston Naming Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*. 2015; 37(4):501–13. PMID: 26639925.
58. De Renzi E, Vignolo LA. The token test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962; 84(4):665–78. PMID: 14026018.
59. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Boston Naming Test and Token Test for the NEURONORMA Study Team. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24(4):343–54. PMID: 19648582.
60. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solis F. (2007). Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) (1a ed.). México: Manual Moderno.
61. Ostrosky-Solis F, Esther Gomez-Perez, M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: a neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Appl Neuropsychol*. 2007; 14(3):156-70. PMID: 17848126.
62. Ostrosky Shejet, F., Lozano Gutiérrez, A., & González Osornio, M. G. (2016). Batería neuropsicologica para preescolares (BANPE) (1a ed.). Mexico: Manual Moderno.
63. Quintana M, Peña-Casanova J, Sánchez-Benavides G, et al. Spanish multicenter normative studies (Neuronorma project): norms for the abbreviated Barcelona Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010; 26(2):144–57. PMID: 21149392.
64. Carreño M, Donaire A, Sánchez-Carpintero R. Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2008; 14(6 Suppl 1):S26-34. PMID: 19225368.
65. Jetté N, Wiebe S. Initial Evaluation of the Patient with Suspected Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016; 34(2):339–50. PMID: 27086982.
66. Flores Lázaro JC. (2006). Neuropsicología de los Lóbulos Frontales (1a ed.). Villahermosa, Tabasco: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
67. Ojeda N, Del Pino R, Ibarretxe-Bilbao N, Schretlen DJ, Pena J. (2016). Test de evaluación cognitiva de Montreal: normalización y estandarización de la prueba en población española. *Rev Neurol*. 2016; 63(11):488–96. PMID: 27874165.
68. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(4):695–9. PMID: 15817019

Capítulo 8

Funciones cognitivas en pacientes con esclerosis múltiple.

Abreviaturas:

BNB: Batería Neuropsicológica Breve.
BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological.
EM: Esclerosis múltiple.
EMSP: Esclerosis múltiple secundariamente progresiva.
FCRST: Selective Reminding Test Buschke.
MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis.
MRI: Resonancia magnética.
PASAT: Passed Auditory Serial Addition Test.
PET: Tomografía por emission de positrons.
SDMT: Symbol Digit Modalities Test.
SPECT: Tomografía por emission de fotón único.

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa, MD Msc [1, 2]

1. Médico Cirujano (USAC)
2. Medicina Interna - Neurología.
3. Departamento de Medicina Interna, Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.

✉ **ogramirezs@msn.com**

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune que generalmente afecta al adulto joven. Frecuentemente se inicia con un curso de recaídas con diferentes síntomas y signos que pueden llevar a una fase progresiva en la cual el paciente experimenta progresos en su incapacidad con o sin exacerbaciones [(1)]. Las características, desde el punto de vista clínico, incluyen: debilidad motora, paraparesias, parestesias, trastornos de la visión nistagmo, disartria, temblor de intención, ataxia, trastornos de la sensibilidad profunda y disfunción vesical [(2)].

El compromiso neuropsiquiátrico en EM está bien documentado y puede ser dividido en alteraciones cognitivas y alteraciones del comportamiento.

Aunque los cambios en las habilidades cognitivas no son universales ni uniformes, algunos casos pueden presentar alteraciones en las habilidades cognitivas en estadios tempranos de la enfermedad aún con síndromes aislados [(3)]. Adicionalmente, el déficit cognitivo puede ocurrir independientemente de la incapacidad física, lo que complica su identificación y reconocimiento [(4)].

Debido al desarrollo diseminado y aleatorio de placas, la EM muestra un amplio rango de síntomas y signos, incluyendo entre estos, los cognitivos y neuropsiquiátricos [5].

Las diferentes alteraciones cognitivas y del comportamiento leves o moderadas, reciben poca atención, ya que el médico tiende a focalizarse solamente en los déficits clínicos somáticos que presenta el enfermo, retardando su tratamiento. Aún muchos estudios pivotales dirigidos a aprobar medicación no consideran este punto seriamente, lo que va en detrimento y profundización de estas complicaciones.

Gracias al desarrollo durante las últimas décadas de test neuropsicológicos más específicos y sensitivos, muchos estudios han demostrado la alta prevalencia de los problemas cognitivos y desde luego el impacto en la calidad de vida de los pacientes con EM. El empeoramiento cognitivo ha sido reportado entre un 40% a 60% [6, 7].

El estudio de los patrones de afección cognitiva en pueden llevarnos a conocer mejor la historia de la enfermedad de cada paciente y la manera de enfrentar las complicaciones conforme se van presentando. Esto resulta en una mejora en su calidad de vida ya que las alteraciones cognitivas contribuyen a deteriorarla tanto su actividad diaria, rendimiento en el trabajo, deterioro en sus relaciones sociales, familiares, y finalmente, afecta el aspecto económico.

El objetivo de esta revisión es resaltar que la enfermedad con mucha frecuencia va acompañada por déficit en la esfera cognitiva siendo este uno de los principales motivos de incapacidad que los pacientes con EM pueden llegar a padecer [8].

Aunque algunas áreas del Sistema Nervioso Central son más proclives a ser afectadas (nervio óptico, médula espinal, y sustancia blanca periventricular), el patrón de placas es aleatorio en cada paciente, lo que proporciona ese carácter de imprevisibilidad que tiene esta patología. Los déficits cognitivos resultado de la misma tienen el mismo rasgo de impredictibilidad y carácter subjetivo.

La disfunción cognitiva debe ser explorada por baterías neuropsicológicas que sean sensibles a las características de la EM. Lamentablemente, la mayoría de estas han sido creadas y desarrolladas en países anglosajones por lo que se hace necesario adaptarlas a las características étnicas y culturales de poblaciones determinadas. Como es el caso de las nuestras.

En general no existe un único perfil de deterioro cognitivo asociado a la enfermedad [9]. Este aparece en todos los tipos y progresa con la evolución de la misma, siendo más frecuentes en la forma secundaria progresiva (EMSP) [10].

Alteraciones cognitivas en esclerosis múltiple.

Los trastornos cognitivos más frecuentes son los que corresponden a la velocidad de procesamiento de información, alteraciones de memoria, de atención y alteraciones en las funciones ejecutivas [11].

Velocidad de procesamiento de la información

Se considera como elemento base para explicar el resto de alteraciones cognitivas. Este déficit puede presentarse desde las fases más tempranas de la enfermedad, siendo proporcional la afección con el rendimiento del resto de procesos cognitivos [12].

La eficiencia en el procesamiento de la información se refiere a la capacidad para mantener y manipular información en el cerebro por un corto periodo de tiempo (memoria de trabajo) y a la velocidad con la cual se procesa la información (velocidad de procesamiento) [15]. La reducción en la velocidad de procesamiento es el déficit cognitivo más común en EM [16].

Ha sido considerado que hay una relación directa entre este déficit con alteraciones en el volumen, atrofia cerebral y del cuerpo calloso [13, 14].

Para predecir la declinación cognitiva y evaluar su desarrollo deben ser utilizados los test que miden esta función [11]. Como cito más adelante, el déficit en la velocidad de procesamiento es típicamente visto concurrentemente con otras alteraciones cognitivas que son comunes en la EM [17], en algunos estudios el grado de empeoramiento de la memoria ha sido positivamente correlacionado con déficit en la velocidad de procesamiento y puede predecir el funcionamiento de tareas diarias y de componentes que involucren a la función ejecutiva [18]. Cuando la demanda en la memoria de trabajo se incrementa ambos déficits pueden ser más evidentes. Empeoramientos en memoria de trabajo han sido detectados en estadios tempranos de EM y a través del curso de la enfermedad.

Resultados de recientes estudios con grandes muestras han demostrado que pacientes con EM que tienen un curso secundariamente progresivo se presentan con una significativamente alta frecuencia de déficit en velocidad de procesamiento y en la velocidad de trabajo [19].

El test de "passed auditory serial adittion test (PASAT)", un material de trabajo de la memoria con una demanda sustancial en la velocidad de procesamiento es una medida sensible de disfunción cognitiva en EM y tiene una especificidad de 74% y 65% respectivamente [20] el PASAT es el test principal para evaluar el componente cognitivo de la EM, el cual es un resultado cuantitativo multidimensional designado específicamente para el uso de estos pacientes.

Adicionalmente, ha sido reportado que esta alteración cognitiva tiene relación directa con ansiedad, depresión y apatía [21].

Memoria de largo término

No está de más hacer una breve síntesis de lo que es la memoria y sus diferentes tipos. Básicamente hablamos de memoria explícita o declarativa y memoria implícita. La primera de ellas se refiere a la recuperación consciente de información, apoyo de aprendizaje y retención de hechos y recuerdos conscientes de acontecimientos previos (saber qué). Por consiguiente el acceso a ella es consciente. Existen dos subtipos de memoria explícita, a) la episódica y, b) la semántica. La episódica se divide a su vez en a) a corto plazo y b) a largo plazo (remota). Esta última se refiere a la memoria que se recupera después de períodos mayores de un minuto, en el caso de la memoria remota, por un tiempo pasado más distante [65].

En términos operativos, la memoria a largo término se refiere a la capacidad para incorporar nueva información y recordarla en un momento dado. Esta es una de las alteraciones cognitivas funcionales más consistentes en la EM [22]. El trabajo temprano en la memoria alterada en EM sugiere la dificultad en recuperar el bagaje almacenado siendo la causa principal de su déficit.

Más recientemente, investigaciones han mostrado que el problema en la memoria primaria se encuentra en el aprendizaje inicial de la información. Pacientes con EM requieren más repeticiones de información para alcanzar un criterio predeterminado de aprendizaje, pero una vez que esta información ha sido adquirida el recuerdo y reconocimiento tienen el mismo nivel que las personas sanas. Varios factores han sido asociados con las pobres habilidades de aprendizaje en pacientes con EM, incluyendo una lenta velocidad de procesamiento y susceptibilidad a interferencias (dificultad en distraerse con estímulos irrelevantes), disfunción ejecutiva y déficit perceptual [23].

Entre 40 y 60% de los pacientes con EM tiene alteraciones de memoria y aprendizaje, que son frecuentes en fases tempranas. Se alteran con más frecuencia la memoria explícita, y de ésta la episódica, de trabajo y semántica.

La implícita esta inalterada mientras también está afectada la operativa que es la responsable de los recuerdos inmediatos de información verbal y visuoespacial. La memoria episódica procesadora de la codificación y el recuerdo de experiencias personales y sucesos o episodios específicos se halla alterada porque hay un déficit en la recuperación de la información [8]. Aunque se discute si las alteraciones mnemónicas se deben a un problema de recuperación o de almacenamiento de la información.

Atención

Es una de las funciones más alteradas en la EM, no es un proceso unitario, sino multifactorial. Los tres tipos de atención (selectiva, sostenida y dividida) están alterados. También la atención a largo plazo y la vigilancia. La atención empeora conforme avanza la enfermedad. Se debe tomar en cuenta que la velocidad de procesamiento y la atención son funciones relacionadas y difíciles de evaluar en forma aislada [24].

La atención no es una simple función mental sino concierne a muchos procesos relacionados a intención y selectividad. La intensidad de la atención incluye la lectura de la respuesta a demandas externas y la habilidad para mantenerla durante períodos bajo cambios o condiciones no favorables. La selectividad está integrada por dos componentes: la atención selectiva y la dividida. La primera, la selectiva o focal representa la habilidad para responder a estímulos relevantes e ignorar aquellos distractores, mientras que la atención dividida es la capacidad para distribuir las fuentes mentales limitadas a diferentes orígenes de información [25].

El funcionamiento en tareas de atención está asociado con velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Típicamente la atención en tareas básicas (Ej. repetición de dígitos) no son afectados en pacientes con EM aunque un déficit ha sido notado, en al menos un estudio [26].

Alteraciones en el sostenimiento de la atención son bastante comunes y el decremento específico en dividirla en (ejemplo) tareas en las cuales el paciente es ordenado para atender varias simultáneamente, tales como identificar tarjetas específicas en una pantalla de computadora, mientras se monitorea una segunda tarea [27]. Finalmente, la diferencia entre los estudios puede afectar conclusiones sobre la atención debido a la complejidad de la atención dividida y sostenida aunque es más probable que sean afectadas en las formas progresivas de la enfermedad.

Funciones ejecutivas

Estas conciernen a la habilidad cognitiva necesaria para comportarse en la dirección de objetivos y la adaptación a las demandas y cambios del medio ambiente. Incluyen la habilidad de planificar, anticipar resultados y manejar los resultados convenientemente. Las alteraciones ejecutivas pueden abarcar hasta un 19%. Se ha podido demostrar que existe una relación entre estas alteraciones y los daños producidos en las zonas frontales del cerebro. Los pacientes tienen alteraciones tanto en la fluencia semántica como en la fonémica, además, perseveran en los errores a pesar de reconocerlos. Henry y Beatty [28] notaron que pacientes con EM tenían déficits substanciales tanto en la fluencia fonémica como en la semántica, y concluyeron que los niveles de fluencia fueron medidas sensitivas de empeoramiento neurológico. Similarmente, errores de perseverancia (aquellos que se repetían sabiendo que son incorrectos) son vistos con mucha frecuencia en pacientes con EM [29]. Durante la evaluación debe considerarse que estas funciones son particularmente susceptibles a los efectos de la depresión en este tipo de pacientes lo que debe de tomarse en cuenta a la hora de interpretar la pobreza de las funciones en las pruebas ejecutivas [30].

Otras afecciones

Otros dominios afectados en los pacientes con EM son la integración visuoespacial, la capacidad de análisis y de síntesis, pensamiento abstracto, la inteligencia emocional, planificación y organización, de estos revisaremos el primero [31, 32].

Funciones visuales perceptuales

Esta función, no solo incluye el reconocimiento de un estímulo visual, sino también la habilidad de percibir las características precisas de este. Con relación a estudios a largo término de memoria y procesamiento de la información, ha habido pocos con relación al proceso de percepción visual. Alrededor del 25% de pacientes con EM tienen defectos en la percepción visual [33]. Las alteraciones de las que es objeto el nervio óptico (neuritis óptica, neuritis retrobulbar) van en detrimento de esta función. Los déficits visuales pueden contribuir a dificultar pruebas cognitivas de alto nivel que demandan integridad del sistema [34]. Las funciones visuoperceptivas han sido poco estudiadas en pacientes con EM.

Valoración de la función cognitiva

Dado el alto porcentaje de ocurrencia de alteraciones cognitivas en la EM, es necesaria una adecuada evaluación y diagnóstico del déficit. Los clínicos e investigadores recurren a la ayuda de neuropsicólogos para la aplicación de varios test que evalúan las funciones cognitivas. Por lo que la selección de una batería adecuada que evalúe los dominios cognitivos debe de considerar: su credibilidad en la medición, los costos y el desgaste que representa para el paciente.

Dependiendo el país, ciudad, hospital y unidad de EM, así será la batería de test. De acuerdo a Oreja-Guevara y Lubrini (2009) [11], las pruebas más utilizadas son: PASAT, symbol digit modalities test (SDMT), selective reminding test Buschke (FCRST), test de fluencia verbal semántica y fonémica, la torre de Hanoi, set category test y test de Token.

-El PASAT es un subtest de la escala MSCFC [35], que mide la atención, velocidad de procesamiento y capacidad de cálculo.

-El SDMT evalúa la atención sostenida y la capacidad de concentración, además de la velocidad visomotora [24]. Es el que mejor mide la velocidad de procesamiento de la información.

-Los test de recuerdo selectivo evalúan la capacidad de aprendizaje y retención verbal a largo plazo. La prueba distingue entre memoria a corto y largo plazo y entre la dificultada de aprendizaje o de recuperación de la información [30].

-Las pruebas de generación de lista de palabras evalúan la fluidez verbal fonética y semántica.

En cuanto a las baterías de test las más utilizadas son la BRB de Rao [36] y la MACFIMS (Minimal assessement of cognitive function in MS) [37], fue publicado en 2002 y consiste en 7 pruebas que evalúan los cinco dominios afectados en la EM, si es anormal, hay que hacer pruebas psicológicas más específicas según los dominios afectados.

En español tenemos la BNB (batería neuropsicológica breve), es un abstracto de los aspectos más importantes de las pruebas anteriores, se administra en 15 minutos. Es una batería con capacidad para discriminar el deterioro cognitivo e pacientes con EM [38]. La prueba fue sujeta a validación y se encontró como un test o mejor dicho una nueva batería Brief Repeatable Battery of Neuropsychological (BRB-N) con elevada correlación, sencilla y fácil de administrar ya que lleva menos tiempo en ser aplicada [39].

Factores predisponentes

Los factores más influyentes son la depresión, la ansiedad y la fatiga. Los pacientes que son conscientes de su deterioro cognitivo pueden tener más ansiedad y depresión. La fatiga empeora sobre todo la velocidad de procesamiento y la atención mantenida [40].

A lo anterior hay que agregar el uso de medicamentos, como benzodiacepinas, antidepresivos, antiepilépticos, antiespásticos o analgésicos que como parte de sus efectos secundarios está la sedación, debilidad, o sensación de embotamiento que pueden generar de por sí.

Depresión

La depresión es bastante frecuente en pacientes con EM y es considerado que interfiere considerablemente con actividades cognitivas y no cognitivas. Hay como siempre controversia en los estudios ya que algunos de estos no encuentran claridad en este argumento. En una revisión crítica de literatura, Arnett y colaboradores [41], concluyeron que cuando los estudios están adecuadamente fundamentados e incluyen muestras representativas de pacientes con EM, un vínculo ha sido consistentemente notado entre depresión y función cognitiva. La depresión afecta muchos aspectos de la función cognitiva en EM e incluyen memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, funciones de memoria y aprendizaje, razonamiento abstracto y funciones ejecutivas [42, 43].

Se considera que un 60% de pacientes con EM padecen depresión. Los esfuerzos por explicar su origen enfatizando sobre factores como drogas, incapacidad física, defectos cognitivos, fatiga, y duración de la enfermedad no han sido satisfactorias [44]. Sin embargo, se considera que la depresión es mayor en pacientes que padecen formas cerebrales que medulares de la enfermedad [45].

Se ha establecido una relación entre la desmielinización y la depresión [46]. Esta, en algunas zonas del cerebro parece contribuir a la depresión más que la que sucede en otras. Como ejemplo Sabatini y colaboradores [47] sugirieron que una desconexión entre corteza y regiones subcorticales que son importantes para la función del sistema límbico influyen en el problema depresivo. De igual manera otros autores han concluido que una desconexión cortico-subcortical causada por lesiones en la sustancia blanca parietal y frontal (independientemente de la incapacidad neurológica), así como la atrofia, podría contribuir a la depresión en individuos con EM. Otros estudios han mostrado un gran número de lesiones en la región temporal versus individuos no depresivos

sin lesiones en dicha zona [48]. Finalmente, a diferencia de los patrones de lesiones localizadas, los marcadores inmunológicos tales como las T4 (helper) aumentados se asocian con depresión en EM [14, 49].

Fatiga

Es uno de los síntomas más comunes en EM y se reporta en cerca del 90% de pacientes [50]. Tiene dos componentes el físico y el cognitivo y, aunque hay dificultades en la evaluación precisa de la fatiga crónica y son un obstáculo para formarse un completo entendimiento de la esta situación, investigadores aun buscan un nexo de entendimiento entre la relación de fatiga cognitiva y cognición [51]. Sin embargo, los esfuerzos por medir la fatiga objetivamente han sido más satisfactorios; decrementos en la función sobre el tiempo para realizar tareas que requieren esfuerzo mental sostenido son sugestivos que la fatiga podría afectar las funciones. Este patrón ha sido también notado en tareas cognitivas que impliquen trabajo de la memoria y vigilancia visual [15]. Drogas como la Amantadina, son empleadas con frecuencia para tratar esta molestia, y según algunos, ha mostrado un modesto beneficio [52].

Tratamiento del déficit cognitivo

Hay controversia en cuanto a este tema. Algunos estudios han detectado beneficios en la rehabilitación cognitiva aunque otros no. Con el uso de fármacos anticolinesterásicos, hay varios estudios pero con resultados poco satisfactorios [53].

Neuroimagen y cognición

La neuroimagen ha llegado a ser la base sobre la que se sostiene el diagnóstico de EM [54], también es el estudio más ampliamente utilizado para establecer correlaciones con la función cognitiva. Varios hallazgos pueden ser obtenidos, incluyendo la atrofia cerebral completa, la atrofia cortical y el volumen de lesiones [13, 55]. Estudios han mostrado que pacientes con lesiones grandes en gran número tienen significativamente más deterioro cognitivo [56]. Mediciones de la atrofia cerebral son particularmente sensitivas en elucidar la relación entre la integridad entre integridad cerebral y status cognitivo [57]. La anchura del tercer ventrículo ha sido asociada fuertemente con el status cognitivo [58] y la atrofia subcortical es relacionada más altamente con la cognición que la atrofia de todo el cerebro o una lesión grande. La atrofia en el tálamo también

es un fuerte predictor de disfunción cognitiva, aunque no necesariamente mejor que otras medidas, tales como la anchura del tercer ventrículo o la atrofia cerebral global.

La atrofia de sustancia gris y blanca se ha asociado con una particular habilidad cognitiva la cual indica que atrofia en esos distintos tipos de tejido puede resultar en un déficit funcional específico. Similarmente, la atrofia frontal ha sido asociada con rendimiento en test de memoria verbal, mientras que la atrofia derecha ha sido asociada con déficit en memoria visual y de trabajo [59]. El volumen neocortical se correlaciona con funciones cognitiva a través de un amplio rango de medidas neuropsicológicas, y también distinguen pacientes con EM con empeoramiento cognitivo de aquellos que no lo tienen. Por lo tanto la medida de la atrofia central, tal como lesión de carga, parece ser más útil que las medidas convencionales en determinar los cambios en el tamaño del cerebro en EM [60]. Estudios imagenlógicos longitudinales han mostrado una fuerte correlación entre cambios en funciones cognitivas e incremento en la atrofia cerebral, sin embargo, la progresión de la atrofia cerebral tempranamente en la enfermedad puede predecir empeoramientos cognitivos cinco años después [61].

Imágenes funcionales

Comparado con imágenes estructurales, la aplicación de la imagen funcional es relativamente un área nueva en la investigación de la EM. Estudios iniciales con PET, SPECT, y MRI de perfusión, han mostrado una reducción en el empleo del oxígeno cerebral y flujo sanguíneo en individuos con EM. Esos cambios se han encontrado en relación con empeoramiento cognitivo.

Los estudios de imágenes funcionales que tienen investigados procesos cognitivos en EM se ha focalizado en tres principales áreas o módulos: memoria de trabajo, atención, y funciones ejecutivas. Los estudios de la MRI funcional de memoria de trabajo en EM han utilizado el PASAT (o una modificación referida como el mPASAT), el N.back test o el protocolo Sternberg [62], por contraste con la mayor activación focal del lado izquierdo en individuos sanos control. Sin embargo, pacientes con EM también mostraron considerablemente más actividad durante todo el tiempo de otras regiones del cerebro como en los lóbulos parietales, lóbulos temporales bilaterales y cerebelo derecho cuando se comparan con individuos sanos [48, 63, 64].

Las pruebas lucen prometedoras los estudios aún son escasos. Sin embargo desde el punto de vista práctico son tecnologías ajenas a nuestro medio, no

obstante aleccionadoras en entender las consecuencias de la EM, no limitándolo a una entidad autoinmune con un amplio cuadro clínico y semiológicamente rico limitado a manifestaciones puramente físicas.

Conclusiones

Las alteraciones cognitivas son una complicación de la EM que tienen implicaciones serias en la calidad de vida del paciente, ya de por sí afectada por la enfermedad de base.

Las alteraciones cognitivas en la velocidad de procesamiento de información, atención, memoria y funciones ejecutivas son las más frecuentes.

Se deben de investigar con baterías neuropsicológicas de cribado específicas para la enfermedad, y sobre todo adaptadas a la condición cultural del paciente. Las alteraciones que se encuentran en estudios de neuroimagen convencionales o no, pueden explicar en parte las lesiones y áreas anatómicas comprometidas con las funciones cognitivas.

Lo que sí está definido es la necesidad de encontrar medicamentos que permitan paliar o mejorar este déficit, aunque desde luego nada sustituye al tratamiento adecuado de la enfermedad de base desde sus primeras etapas.

Referencias bibliográficas.

1. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010; 9:520-32.
2. Cutter GR, Baier ML Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122(Pt 5):871-82.
3. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.* 2006; 253(Suppl):10-5.
4. Coble N. The rehabilitative management of patients with multiple sclerosis. *J. Neurol Rehabil.* 1992; 6:141-5.
5. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev.* 1998; 8:43-77.
6. Jonsson A. Andersen J, Storr L, et al. Cognitive impairment in newly diganosed multiple sclerosis patients; a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2006; 245:77-85.
7. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longuitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245:41-6.
8. Arangola-Lasprilla JC, Peluca J, Chiavaralloti N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicotema*, 19(1).
9. Olivares T, Nieto A, Sánchez, MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:191-197.
10. Benedict RH, Cox D, Thompson LL, Foley F, Wein-stock-Guttman B, Munchauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult scler* 2004; 10(6): 675-8.
11. Oreja-Guevara, C. Lubrini G. Deterioro cognitivo en esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis Múltiple* 2009; 12:9-16.

12. De Luca J, Chelune G, Tulsky D, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed, of processing or working memory the primary information processing déficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004; 26:550-62.
13. Rao SM, Martin AL, Huelin R et al. Correlations between MRI and information processing speed in MS: a meta-analysis. *Mult Scler Int* 2014; 2014:975-803.
14. Bergendal G. Martola J, Stawiarz L, et al. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand.* 2013 ;127(4):281-9.
15. Baddeley A. Working memory. *Science.* 1992; 255:556-9. ..
16. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgruops of multiple sclerosis. an 8 year old longitudinal study. *Europ Neurol.* 2007; 57:193-202.
17. Lengenfelder J, Chiaravalloti ND, Ricker JH, De Luca J. Deciphering components of impairet working memory in multiple Sclerosis. *Cognitive Behavior Neurol.* 2003; 16:635-9.
18. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, DeLuca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple Sclerosis. *Neur Psychology.* 2008; 22:442-9.
19. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004; 26:550-62.
20. Rosti E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L. PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl Neuropsychol.* 2007; 14:101-12.
21. Labiano-Fontocuberta A, Mitchell AJ, Moreno-García S, et al. Anxiety and depressive symptoms in caregivers of multiple sclerosis patients: the role of information processing speed impairment. *J Neurol Sci.* 2015; 349(1-2):220-5.
22. Rao SM, Grafman J, DiGulio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7:364-74.
23. Renell PG, Jensen F, Henry JD. Prospective memory in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13:410-6.
24. Arnett P, Forn, C. Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2007; 44(3):166-72.
25. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J, et al. Activity of attention relatedstructures in multiple sclerosis. *Brain Res.* 2007; 1151:150-60.
26. Beatty WW, Paul RH, Blanco CR, Hames K, Wilbanks SL. Attention in multiple sclerosis: correlates of impairment on the WAIS-R digit span test. *Appl Neuropsychol.* 1995; 2:139-44.
27. McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005; 20:705-18.
28. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficitis in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44:1166-74.
29. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lesions and Wisconsin card sorting test performarce in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:420-5.
30. Chanon S, Baker J, Roberstson M. Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychol Med;* 1993; 23:87-91.
31. Chiaravalloti ND, De Luca L. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2008; 7:1139-51.
32. Ghajarzadeh M, Owji M, Sahraian MA, et al. Emotional Inteligence (EI) of patients with multiple sclerosis (MS). *Iran J Public Health* 2014;43:1550-6.
33. Vleugels L, Lafosse C, van Numen A, et al. Visuospatial impairment in multiple sclerosis patients diganosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis* 2000; 6:241-54.
34. Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. Mild visual acuity disturbances are associated with performarce on tests of complex visual attention in MS. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007; 13:544-8.
35. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multipe sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain.* 1999; 122(Pt5):871-82
36. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1995; 8(3):216-20.
37. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol.* 2002; 16(3):381-97.

38. Pérez de Colosía V, Martín Muñoz M, Sanz de la Torre JC, et al. Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple: estudio con la batería neuropsicológica breve (bnb). *Neurología.* 2008: 23(10):617-724.
39. Duque P, Ibáñez J, Del Barco A, Sepulcre J, De Ramón E, Fernández-Fernández O. Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2012; 54(5):263-70.
40. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationships among depression subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2007; 27; 13(1):81-6.
41. Arnett P. Barwick FH, Beeny JE. Depression in multiple sclerosis review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14:691-724.
42. Thorton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology.* 1999, 13: 434-46.
43. Arnett PA, Higginson CL, Randolph JJ. Depresion in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:665-74.
44. Minden SL, Schiffer RB. Depression and mood disorders in multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1991; 4;62-77.
45. Rabins PV, Brooks BR, O´Donell P, et al. Structural brain correlates of emotional disorders in multiple sclerosis. *Brain.* 1986; 109:585-7.
46. Feinstein A, Roy P, Labough N, Feinstein K, O´Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology.* 2004; 62:586-90.
47. Sabatini U, Pozilli C, Pantano P, et al. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depresive disorders. *Biol Psychiatry.* 1996; 39:970-975.
48. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis: a clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol.* 2001; 248:416-21.
49. Foley FW, Miller AH, Traugott U, et al. Psychoimmunological dysregulation in multiple sclerosis. *Psychosomatics.* 1988; 29:398-404.
50. Schapiro R. The pathophysiology of MS-related fatigue: what is the role of wake promotion? *Int J MS Care.* 2002:6-8.
51. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology.* 2000; 55:934-9.
52. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1989; 46:676-80.
53. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improve memory performance in multiple sclerosis a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis.* 2005; 11:58-68.
54. Napoli SQ, Bakshi R. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Rev Neurol Dis.* 2005; 2:109-16.
55. Summers MM, Fisniku LK, Anderson VM, Miller DH, Cipolottil, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several year earlier. *Multiple Sclerosis.* 2008; 14:197-204.
56. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J. Neuropsychological and structural brain lesión in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology.* 1992; 42:1291-5.
57. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66:685-92.
58. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrofia an lesión burden. *Arch Neurol.* 2004; 61:226-30.
59. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2007; 36:1294-300.
60. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006; 63:1301-6.
61. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapse-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58:105-11.

62. Chiaravalloti ND, Hillary FG, DeLuca J, Ricker JH, Liu WC, Kalnin AJ. Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27:33-54.
63. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2004; 21:858-67.
64. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Brain.* 2006; 129:527-37.
65. Afifi Adel K, Bergman RA. Neuroanatomía functional, texto y atlas. 2ª. Ed., McGraw-Hill Comp Inc, Distrito Federal, 2005. 297-99.

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.

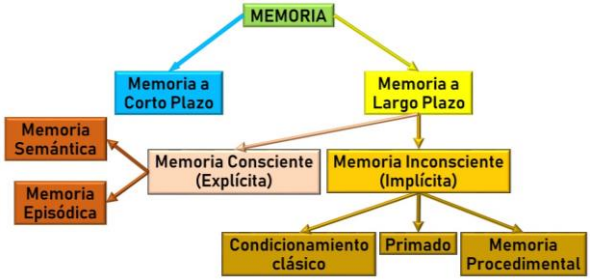


Figura 1: Tipos de memoria

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].

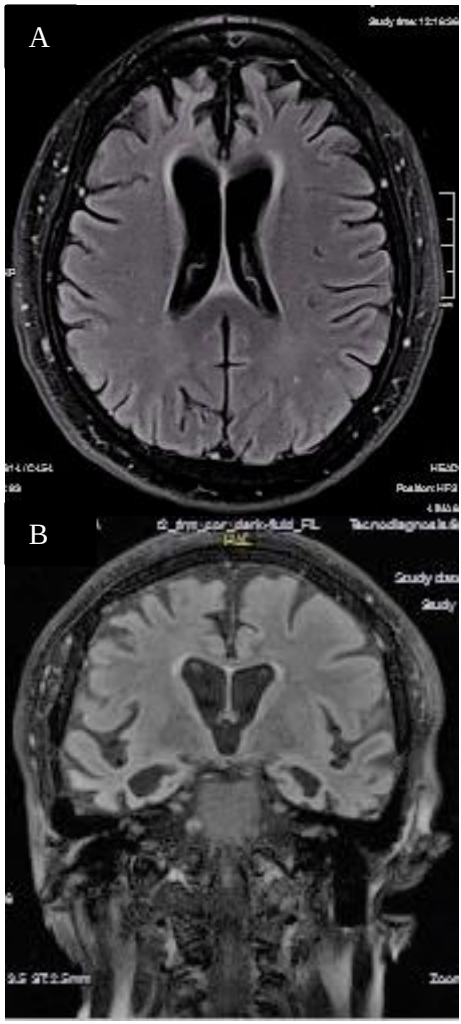


Figura 2.: Imágenes de RNM del cerebro de una paciente de sexo femenino de 63 años con enfermedad de Alzheimer. Imagen obtenida 1 año antes de su internamiento en una Institución.

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

JNK		CEP 1347
MICROTÚBULOS	Daunorubicina. Doxorubicina. Taxol.	
Nrf2	CDDO Im	NK 252 TAT 14
PEPTIDOS β-AMILOIDE	EGCG. Péptido β-Amiloide (1-40). Péptido β-Amiloide (1-42).	Ro 90-7501 SEN 1269
PERK		GSK 2606414
QUELANTES	Deferoxamina.	
PROTEINA O-GlcNAcasa	Thiamet G	
RECEPTORES $5HT_4$		GR 113808 GR 125487
RECEPTORES $5HT_6$		SB 258585 SB 271046 SB 399885 ST 1936 WAY 208466
RECEPTORES DEL ÁCIDO RETINOICO		AM 580 BMS 195614
RECEPTORES CANNABINOIDES CB_1	ACEA NADA	
RECEPTORES CANNABINOIDES CB_2		HU 308 JWH 133
RECEPTORES H_3		BF 2649 JNJ 10181457
RECEPTORES M_1	Cevimelina. Talsaclidina. Xanomelina.	
RECEPTORES NICOTÍNICOS α4β2	Desformilflustrabromina. Dihidro-β-eritroidina Vareniclina	A 85380 5-Iodo-A-85380
RECEPTORES NICOTÍNICOS α7	A-Bungarotoxina. Metilicaconitina.	AR-R 17779 PHA 543613 PNU 120596 PNU 282987
RECEPTORES NMDA	D-AP5 Memantina	(+)-MK 801
SONDAS FLUORESCENTES Y COLORANTES	CRANAD 2 K 114 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 βA_{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 α_4 media la recompensa inducida por la nicotina, así como la tolerancia y la sensibilización [207].

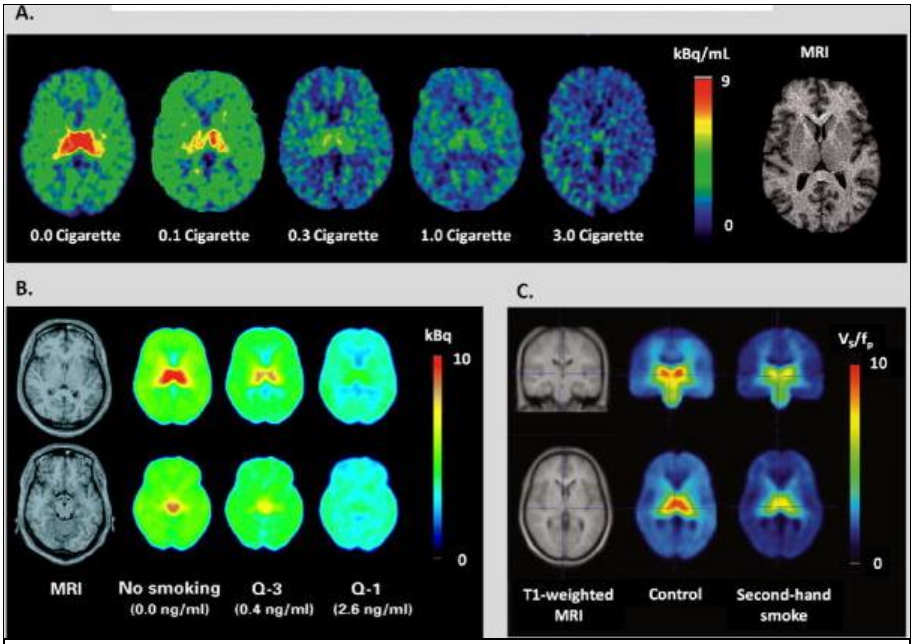


Figura 21. Ocupancia de receptores colinérgicos tras la exposición a humo de cigarrillo usando 2-FA-PET. Estudio de PET con 2-[^{18}F]fluor-3-(2(*S*)-azetidil-metoxi) piridina (abreviado como 2-FA) de la imagen de la ocupancia de receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$* por exposición 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 (Δ^9-tetrahidrocannabinol)
- THCA (Ácido Δ^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…

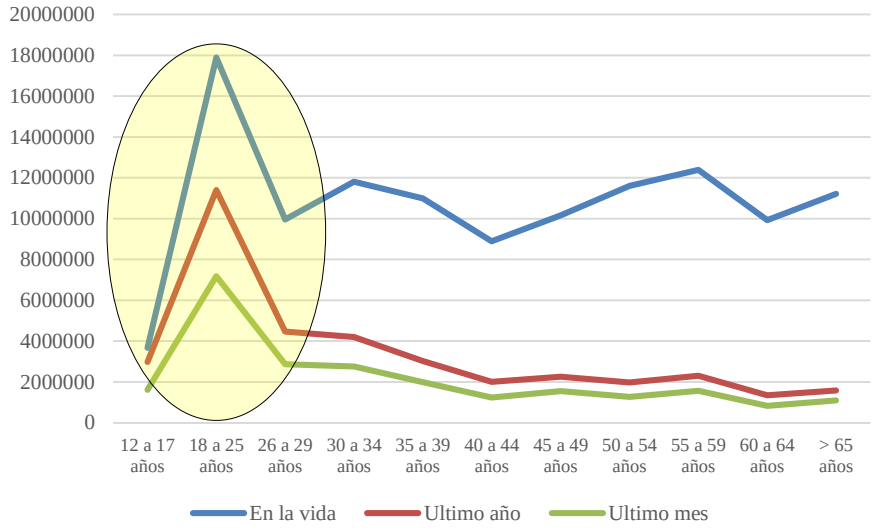
De cualquier forma, el propósito de este material no es entrar a discutir el uso médico de la marihuana, el cual, está de más decirlo, ha sido ampliamente demostrado en una gran cantidad de estudios; y para una enorme cantidad de dolencias (ver tabla 13), sino revisar el impacto de su uso y de su abuso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

Capítulo 10

Patrones de disfunción cognitiva en Síndromes Epilépticos Crónicos

Abreviaturas:

CI: Coeficiente intelectual.
EEG: Electroencefalograma.
EGI: Epilepsia generalizada idiopática.
IBE: International Bureau for Epilepsy.
ILAE: International League Against Epilepsy (Liga Internacional contra la Epilepsia).
LGS: Lennox-Gastaut syndrome.
MAE: Myoclonic astate epilepsy.

Jorge Alfredo León Aldana, MD MSc [1, 2]

1. Neurólogo pediatra
2. Epileptólogo
3. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA

✉

jleonal@yahoo.com.mx

Introducción

Las alteraciones cognitivas y conductuales son más frecuentes en pacientes con epilepsia que en la población general [(1)]. La definición de epilepsia que propone la Liga Internacional contra la Epilepsia, menciona los efectos neurobiológicos, cognitivos, psicológicos y sociales que la epilepsia puede tener, además de su principal característica de tener una predisposición duradera a generar crisis epilépticas [(2)].

Debe sin embargo considerarse que la epilepsia no es una entidad única, se trata más bien de una serie de condiciones que tienen en común una susceptibilidad duradera a presentar crisis epilépticas, pero difieren en otros aspectos; no solo relacionados a las manifestaciones de las crisis epilépticas en sí mismas (tipo o tipos de crisis, edad de inicio, frecuencia, duración y remisión de las mismas), sino también en los hallazgos cognitivos, conductuales y psiquiátricos asociados en cada una.

Las diferencias que existen en las alteraciones cognitivas en los distintos síndromes, pueden ir desde sutiles que pueden ser detectadas únicamente en pruebas formales y sin aparentes efectos sobre las actividades de la vida diaria y la calidad de vida, hasta efectos discapacitantes que provocan dependencia aun para las actividades más básicas de cuidado personal.

En términos de pronóstico, el diagnóstico del tipo específico de epilepsia, considerando el síndrome epiléptico específico y la etiología del mismo, son los factores de mayor importancia. Las implicaciones que esto tiene van más allá de la expectativa en el control de crisis, implica también una mejor elección del manejo farmacológico, así también en las implicaciones en la cognición y el comportamiento en la fase activa de la epilepsia y a largo plazo [3].

En este capítulo hablaremos sobre los efectos cognitivos inmediatos y tardíos de las diferentes formas de epilepsia y su pronóstico a largo plazo.

Aspectos generales de las afecciones cognitivas en la epilepsia

Como hemos visto anteriormente no todas las epilepsias son similares y sería de esperarse que en términos de su efecto sobre la cognición no lo sean tampoco. En niños si la epilepsia sucede en momentos en que el desarrollo cerebral aún no se ha completado, los efectos serán distintos a lo que sucede en un cerebro maduro,

De tal manera que las comorbilidades más específicas en la niñez incluyen desordenes de atención con hiperactividad, autismo y trastornos del desarrollo. Algunas comorbilidades como depresión y ansiedad están presentes tanto en niños como adultos. Alteraciones psiquiátricas serias son menos comunes en niños que adultos. La mayoría de alteraciones son observadas más frecuentemente en personas con epilepsia refractaria, crisis frecuentes y epilepsia del lóbulo temporal [4].

El mecanismo por el cual la epilepsia afecta las funciones cognitivas no está claro, en las epilepsias focales adquiridas debido a un daño estructural o funcional tres principales orígenes pueden ser identificados; el primero corresponde al proceso epileptogénico inicial o la lesión subyacente que puede estar presente antes del inicio de las crisis, las alteraciones cognitivas podrían estar presentes antes del inicio de las crisis y el retraso global del desarrollo es un hallazgo esperado; la segunda, las crisis no controladas y secundario daño cerebral adquirido. El tercer factor es el impacto del tratamiento, tanto farmacológico como quirúrgico [5].

En las epilepsias en donde la etiología genética presumiblemente genéticas los factores pueden ser distintos, aunque los últimos dos pueden estar en común, algunas de las epilepsias idiopáticas pueden conside-

rarse como una alteración de una red neuronal o un sistema, es de suponer que la alteración manifiesta además de crisis epilépticas, una disfunción en las funciones propias del circuito. En cualquiera de los casos el inicio temprano de la epilepsia puede interferir con el desarrollo cerebral; la plasticidad cerebral en este periodo de tiempo permite compensación de las deficiencias muchas veces con distribución de las funciones cognitivas en forma atípica intrahemisférica e interhemisférica, esto es demostrado por la presencia de localización atípica del lenguaje, en el lado derecho en forma bilateral, que es más frecuentemente encontrado en epilepsias focales que en personas sanas, esto es considerado un efecto relacionado a daños cerebrales tempranos localizados en las cercanías de las áreas del lenguaje [6] en comparación con los niños en que la alteración es un retraso en la adquisición de las habilidades, en adultos hay una alteración en una función ya adquirida, presumiblemente debido a una plasticidad limitada.

Tanto si la epilepsia tiene un inicio temprano o tardío de larga evolución, la epilepsia no controlada puede agregar alteraciones a la condición basal. El estado epiléptico puede agregar alteraciones graves de distribución más amplia.

Los factores involucrados en los efectos cognitivos y conductuales en la epilepsia tienen causas multifactoriales, que incluyen el efecto de la epilepsia en si misma, el tratamiento antiepiléptico, tanto farmacológico como quirúrgico, la reacción a la epilepsia relacionada con el estigma y aislamiento social, la utilización de fármacos antiepilépticos, otro factor es el asociado a la causa de la epilepsia, en este sentido tanto las alteraciones adquiridas como las condiciones innatas como los defectos cromosómicos y anormalidades genéticas tienen una repercusión importante en forma aguda y a largo plazo [4].

Aun los síndromes benignos pude ser asociados a alteraciones cognitivas y conductuales enfatizando la importancia de una evaluación exhaustiva [7].

El tratamiento efectivo temprano podría ser efectivo en evitar alteraciones permanentes

Lo relativo a los efectos que las descargas epileptiformes tienen sobre las funciones cognitivas y el efecto que el tratamiento de estas tiene sobre la recuperación y los déficits a largo plazo deben aun ser clarificados.

Alteraciones cognitivas y conductuales en las epilepsias benignas de la infancia

La descripción original de la epilepsia rolándica en los años 50 fue la de un síndrome "benigno" caracterizado por ausencia de déficit neurológico, crisis focales, hallazgos electroencefalográficos característicos y recuperación espontánea [8]; datos que fueron confirmados por publicaciones posteriores, y que son ciertos para la mayoría de paciente que cursan con este síndrome, sin embargo en un porcentaje variable de pacientes estos datos no se cumplen.

Diferentes estudios han mostrado que la evolución de las epilepsias focales benignas de la niñez podrían estar asociadas con alteraciones en lenguaje, atención, habilidades viso-motoras, dispraxia, trastornos de aprendizaje y alteraciones conductuales, usualmente concomitantes con diferentes grados de activación de descargas electroencefalográficas inter ictales, los déficit se correlacionan más con la frecuencia de puntas en el EEG que con la frecuencia de crisis clínicas [9, 10]; tales alteraciones son transitorias durante el periodo activo del síndrome, y frecuentemente son mencionadas como parte de la historia natural de la enfermedad [7, 11]. Croona [12] reporta alteraciones más prominentes en memoria, aprendizaje auditivo verbal y funciones ejecutivas; y los padres notaron más alteraciones en la concentración, temperamento e impulsividad cuando se comparó con el grupo de niños sanos control. Baglietto [13] reporta alteración en pruebas neuropsicológicas (memoria visuoespacial a corto plazo, habilidades visuoperceptuales, atención, flexibilidad cognitiva, nominación de figuras y fluencia, coordinación visuoespacial) en pacientes con epilepsia rolándica al compararlos con controles sanos, estas alteraciones mejoraron una vez hubo remisión de la actividad interictal durante el sueño.

En general se considera que los pacientes con epilepsia focal benigna de la infancia tienen un pronóstico excelente a largo plazo, algunos de estos no tendrán manifestaciones de alteraciones neuropsicológicas, otro grupo manifestarán alteraciones transitorias durante el tiempo en que la epilepsia está activa, con mejoramiento y resolución completa de los déficit una vez remitan las crisis y las alteraciones electroencefalográficas [13].

En un porcentaje menor los cuadros clínicos evolucionan en forma atípica o presentan una transición a otros síndrome como Landau-Kleffner

y actividad de punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas, en estos casos las alteraciones neuropsicológicas son prominentes y se asocian a también a alteraciones motoras y distintos grados de activación electroencefalográfica [14] aun así la mejoría sucede dependiente de la edad, sin embargo el pronóstico a largo plazo es menos favorable y puede haber déficit permanentes en algunas áreas [7, 9, 11, 16]

Epilepsias generalizadas idiopáticas:

Una de las epilepsias más investigadas a través de los años en relación a los efectos cognitivos ha sido la epilepsia mioclónica juvenil, este es el síndrome más prevalente dentro de este grupo de epilepsias y quizá el más representativo. Sin embargo los estudios han mostrado datos variables, una alta frecuencia de alteraciones leves ha sido encontrada en tareas que exploran las funciones del lóbulo frontal, con un coeficiente intelectual normal. (Formación de conceptos, abstracción, fluencia verbal, flexibilidad mental, planificación y organización);

En lo referente a la conducta, poca información hay sobre los pacientes que cursan con EGI, durante muchos años se ha considerado que estos pacientes tienen características de comportamiento distintivas, mencionándose una personalidad atractiva pero inestable, sugestionable, irrealista e inmadura, lo que influye en una inadecuada relación inter personal.

En general en los pacientes con EGI se han descrito disfunciones cognitivas leves del lóbulo frontal con CI normal. Rasgos de personalidad que incluyen inestabilidad con tendencia a ir tarde a la cama, abuso de alcohol, sugestionables e inmaduras [17].

Epilepsias focales

Epilepsia del lóbulo temporal

Las dificultades en la memoria son una queja frecuente en los pacientes que padecen de epilepsia del lóbulo temporal y las evaluaciones neuropsicológicas encuentran alteraciones en la memoria declarativa en alrededor de 70% de los casos [5].

Disfunción en las funciones ejecutivas son comunes y niveles de CI menores de 85 son reportados en 30% de los pacientes.

En las alteraciones de la memoria puede reconocerse las que suceden en forma ictal, post ictal e inter ictal; las alteraciones ictales y post ictales están relacionadas a la alteración de la conciencia y el periodo de

confusión durante la crisis y el tiempo posterior a la misma. Hay sin embargo una condición llamada síndrome epiléptico amnésico, en esta el paciente presenta eventos amnésicos que duran por algunos minutos, el paciente no manifiesta alteración en la conciencia, tiene conducta propositiva y puede realizar algunas actividades, podría preguntar repetidamente algo, la recuperación es gradual, pueden haber automatismos orales, esto periodos se repiten en forma paroxística y constituyen la manifestación ictal de crisis epilépticas que se originan en el lóbulo temporal, teniendo en este caso predominantemente una alteración que se manifestación en la memoria [5, 18].

Las alteraciones inter ictales son documentadas en las evaluaciones neuropsicológicas y tienden a ser materia específica, así en las epilepsias que involucran el hemisferio dominante habrá mayor afección en la memoria verbal, si el el hemisferio no dominante lo será en la visuoespacial.

El hallazgo más común en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal es una alteración en la memoria declarativa, que está presente hasta en 70% de los casos. Esta afección tiende a ser materialmente específica [5].

Encefalopatías epilépticas en la edad pediátrica

Síndrome de West

Las alteraciones cognitivas está asociadas a síndrome de West, esto constituye uno de los hallazgos que describen al síndrome salvo las excepciones que pueden verse en los casos clasificados como idiopáticos.

La evolución a largo plazo se cree puede modificarse con el tratamiento,

Las alteraciones cognitivas pueden estar presente antes del inicio de los espasmos epilépticos, pero tanto si lo están o no, el inicio de las crisis y desarrollo de hipsarritmia se asocia con estancamiento y regresión de los logros ya alcanzados; el déficit en la interacción social es predominante y puede haber conductas autistas. Alteraciones en el lenguaje, en la interacción social y habilidades visuomotoras son hallazgos comunes [7]. Se asocian también hipotonía, pérdida del control del sostén cefálico, falta de respuesta, dejan de sonreír y disminuye la atención, Las formas sintomáticas son generalmente asociadas con una mayor alteración cognitiva. Grados variables de mejoramiento suceden si las crisis son bien controladas y las alteraciones electroencefalográficas se revierten.

A largo plazo puede ser variable, un porcentaje de paciente que experimentan control de crisis y normalización de las alteraciones electroencefalográficas tendrán mejor pronóstico, pero las secuelas han sido reportadas en la mayoría, entre 70 y 80% tendrían retraso mental, y la mitad de ellos en grados severos [7].

Alteraciones conductuales, casi siempre acompañadas de manifestaciones autistas están presentes en 15%, está incidencia se incrementa hasta 70% en pacientes con esclerosis tuberosa. La presencia de alteraciones en la memoria, atención y aprendizaje es común aun en aquellos con aparente inteligencia normal [19].

Otros factores como el medio ambiente familiar, social y escolar en donde el paciente se desarrolle influyen sobre los alcances finales.

Epilepsia mioclónico astática, Síndrome de Doose.

Al inicio de las crisis los pacientes tienen habilidades cognitivas normales, aunque puede haber alteraciones leves en el comportamiento e hiperactividad. El espectro de alteraciones es muy amplio pero se considera que el pronóstico en términos generales es bueno [20]. En el seguimiento luego de 108 meses, 80% tuvo un CI normal en el estudio de Guerrini y Aicardi, aquellos que tuvieron moderada o severamente bajo CI, presentaron crisis continúas [18].

Si la epilepsia remite el pronóstico cognitivo es bueno, sin embargo si las crisis persisten el pronóstico es reservado [21].

Síndrome de Lennox Gastaut

Los problemas cognitivos y del comportamiento en este síndrome parece originarse de la combinación de varios factores; el efecto de la epilepsia en si misma parece el más lógico, sobre todo si se considera la variedad y alta frecuencia de crisis que puede haber, las crisis de ausencia atípicas y los estado epilépticos no convulsivos puedes pasar inadvertidos y manifestarse con alteraciones conductuales y cognitivas importantes, las crisis astáticas que son frecuentes en este síndrome agregan riesgo de daño cerebral con las caídas frecuentes; otro factor es el efecto de la medicación, especialmente la polifarmacia, algunos fármacos como las benzodiacepinas y topiramato son de considerable efecto sobre la cognición y conducta; los efectos de la estigmatización, la sobre protección y las dificultades en asistir e integrarse a la escuela contribuyen también [7].

El pronóstico cognitivo es desfavorable en la mayoría de casos, Oguni y colaboradores encontró que la escala de CI disminuyó más de 15 puntos en 82% de los pacientes en un seguimiento de 10 años; el estado epiléptico no convulsivo e inicio de crisis temprano de crisis parecen ser el factor de riesgo más importante para retraso mental [(22)].

Un tratamiento temprano y efectivo, tanto para las crisis evidentes así como para actividad anormal de punta onda lenta en el electroencefalograma, podría ser lo mejor para revertir algunas de las anormalidades cognitivas y prevenir el aparecimiento o deterioro de otras, sin embargo ambas son habitualmente difíciles de tratar los problemas de comportamiento también pueden ser secundarios a la politerapia que la frecuencia y diversidad de crisis lo demanda.

La Callosotomia al inicio de la adolescencia tiene un mejoramiento en el comportamiento en relación a manifestaciones frontales, presumiblemente por mejorar las crisis [(7)].

Síndrome de Dravet

Este síndrome está asociado con un pobre pronóstico cognitivo y conductual, el nivel de desarrollo es normal en los primeros meses, pero luego es seguido de un marcado enlentecimiento y deterioro que se hace manifiesto entre uno y cuatro años, presentando periodos en los que aparenta mejor estado que otros, lo que podría ser influido por la actividad epiléptica presente. La edad de iniciar la marcha es normal, pero hay inestabilidad, además la presencia de crisis que provocan caídas puede agregar temor y retrasa la independencia [(23)].

Los trastornos de atención son comunes al igual que la hiperactividad y el comportamiento rígido.

El hecho que estos niños tienen un desarrollo normal previo al inicio de las crisis hace considerar que si un tratamiento efectivo pueda ser encontrado, el pronóstico final podría ser mucho mejor [(7)]. Los niños con una alta frecuencia de crisis al inicio muestran tempranamente mayor enlentecimiento [(23)].

Referencias bibliográficas.

1. Beghi M, Carnaggia CM, Frigeni B, Beghi E. Learnig disorders in Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 Suppl 2:14-8. PMID: 17105453.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Boreau

for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4):470-2. PMID: 15816939.
3. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011; 52(6):1052-7. PMID: 21449936.
4. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia.* 2006; Suppl 2:34-9. PMID: 17105457.
5. Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:96-8. PMID: 17105474.
6. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schultz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2003; 126(Pt 9):2043-51. PMID: 12821521.
7. Besag FM. Cognitive and behavioral outcomes of epileptic syndromes: implications for education and clinical practice. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:119-25. PMID: 17105481.
8. Nayrac P, Beaussart M. Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading electroclinical study of 21 cases. *Rev Neurol (Paris).* 1958; 99(1):201-6. PMID: 13624406.
9. Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: The rolandic EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:67-70. PMID: 17105466.
10. Vintan MA, Palade S, Cristea A, Benga I, Muresanu DF. A neuropsychological assessment, using compotarized battery tests (CANTAB), in children with benign rolandic epilepsy before AED therapy. *J Med Life.* 2012; 5(1):114-9. PMID: 22574100. PMCID: PMC3307071.
11. Metz-Lutz MN, Eilippini M. Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:71-5 PMID: 17105467.
12. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Egg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41(12):813-8. PMID: 10619279.
13. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol.* 2001. 43(6):407-12. PMID: 11409830.
14. International League Abainst Epilepsy. Atypical childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/atypical-ects-overview.html.* Obtenido el 20 de julio de 2016.
15. Natalio F, 2009
16. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia.* 2005; 46(4):524-33. PMID: 15816946.
17. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Generalized epilepsies in adolescence. *Epilepsia.* 47 Suppl 2:107-10. PMID: 17105478.
18. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20(6):449-61. PMID: 14734934.
19. Guzzetta F. Cognitive and behavioral outcome in West syndrome. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:49-52. PMID: 17105461.
20. Filippini M, Boni A, Dazzani G, Guerra A, Gobbi G. Neuropsychological findings: myoclonic astatic epilepsy (MAE) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 47 Suppl 2:56-9. PMID: 17105463.
21. Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:53-5. PMID: 17105462.
22. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 37 Suppl 3:44-7. PMID: 8681912.

23. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Cokar O, Guerrini R. (antes: Epilepsia mioclónica severa del lactante). en M Bureau, P Gnton C Dravet, AV Delgado-Escuelta, CA Tassaniri, P Thomas, P Wolf. *Síndrome Epiléptico en lactantes, niños y adolescentes.* 5th Ed., 126-160. John Libbey. 2015. Montrouge, France.

Capítulo 11

Impacto de los fármacos anticonvulsivantes en el desempeño cognitivo.

Abreviaturas:

AMPA: Ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico.
AMPAr: Receptor AMPA.
ASP: Aspartato.
AVP: Ácido Valproico / Valproato de sodio. / Valpoato.
Ca: Calcio
BZD: Benzodiacepina(s).
CBZ: Carbamacepina.
CBZ-IR: Carbamacepina de liberación inmediata.
Cl : Cloro
ERB: Epilepsia rolándica benigna.
FAEs: Fármacos anti epilépticos.
FNB: Fenobarbital.
FNT: Fenitoína.
GABA: Ácido gamma-amino butírico.
GABAr: Receptor(es) GABA.
GABA-BZDr: Receptor BAGA-Benzodiacepinas.
GBP: Gabapentina.
GLU: Glutamato.
IC: Intervalo de confianza.
K: Iones de potaso.
Na: Iones de Sodio
NMDA: Receptores de glutamato N-metil-D-Aspartato.
PMD: Primidona.
SNC: Sistema Nervioso Central.
SV2A: Proteína 2A de las vesículas sinápticas.
TPM: Topiramato.

Abel Alejandro Sanabria Sanchinel, MD MSc [1, 2]

Victor Hugo Álvarez Valdéz, MD [3]

María de los Ángeles Livengood Ordoñez de Sanabria, MD [4]

1. Neurólogo Clínico, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
2. Neurólogo Clínico Neuro -Clínica de Neurología, Ciudad de Guatemala.
3. Médico Residente, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
4. Post-grado de Neonatología – Universidad de San Carlos de Guatemala, Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Roosevelt, Guatemala.

✉ **abelsanabria2000@yahoo.es**

Cognición y Epilepsia

En los pacientes con epilepsia existe un mayor riesgo de alteraciones cognitivas, desde Gowers en 1885 se considera esta posibilidad, describió la "demencia epiléptica", considerando como consecuencia de la epilepsia los déficits cognitivos. Esto explica en gran parte una disminución en la calidad de vida en quienes presentan esta condición. Más de la mitad de los pacientes con epilepsia refieren tener problemas de memoria. Los trastornos cognitivos son

a su vez explicados por diversos factores: la etiología; el tipo de epilepsia; tipo de crisis; edad de inicio y duración; la frecuencia, duración e intensidad de las crisis y el tratamiento empleado, farmacológico o quirúrgico. A nivel clínico en un paciente con epilepsia, en lo que a la esfera cognitiva se refiere, independientemente del origen de la afección se puede observar alteración de la memoria, velocidad de procesamiento, problemas en comprensión y expresión verbal, defectos de razonamiento lógico, alteraciones de conducta, estado de ánimo e interacción social, hiperactividad, alerta, irritabilidad y déficit de atención. Todo lo anterior puede afectar de forma global el aprendizaje, a pesar de que dos tercios de los pacientes con epilepsia tienen un coeficiente intelectual normal [1 - 5].

Fármacos antiepilépticos y cognición.

Hasta hace pocos años, en la década de los 70s, se comienza a estudiar la relación entre los fármacos y los cambios cognitivos en el paciente epiléptico, coincide este interés con el aumento de opciones disponibles para el tratamiento (se comienza a utilizar Ácido Valproico (AVP) y Carbamazepina (CBZ). Puede señalarse que en líneas generales, el impacto negativo de los fármacos antiepilépticos sobre la cognición es mayor en aquellos pacientes con politerapia por sobre aquellos con monoterapia. Otros factores que influyen son el mecanismo de acción del fármaco, la dosis administrada, los niveles que exceden el rango terapéutico, la situación cognitiva de base y un ritmo de incremento rápido de dosis. Los efectos adversos cognitivos en relación a los fármacos antiepilépticos pueden clasificarse como: neurotóxicos directos o tipo A, que están en relación directa a la dosis administrada y el nivel sérico del fármaco; idiosincrásicos o tipo B, que dependen de la susceptibilidad del individuo de padecerlos; crónicos o tipo C, en estrecha relación al mecanismo de acción y el tiempo de administración y por último los efectos diferidos o tipo D, que serán aquellos relacionados a la repercusión que pueda tener el fármaco en la descendencia del individuo. Los efectos adversos cognitivos además inciden directamente en la tolerabilidad y cumplimiento a largo plazo del tratamiento antiepiléptico [2, 3, 5].

En resumen, solo para los fármacos antiepilépticos de primera generación (fenobarbital (FNB), primidona (PMD), benzodiacepinas (BZD) y fenitoína (FNT) existe evidencia clase I respecto a los efectos adversos cognitivos. Para los fármacos de segunda y tercera generación, hay aún muy poca información disponible, sin embargo, de algunos como el topiramato (TPM) se conoce su efecto sobre la memoria, atención y lenguaje con nivel de evidencia clase III.

Hay que comprender las limitaciones que existen además para poder atribuir efectos adversos cognitivos a un fármaco determinado, solamente la experiencia y el uso nos dará más datos para comprenderlo mejor [4].

Fármacos antiepilépticos clásicos (Primera generación, Segunda generación y Benzodiacepinas):

En líneas generales los fármacos antiepilépticos clásicos son los que se acompañan de una mayor cantidad de efectos adversos cognitivos, destacando dentro de este grupo el FNB. Se observa menor rendimiento en pruebas neuropsicológicas comparando niveles séricos bajos de fenobarbital frente a niveles séricos medios de FNT o AVP. Si se compara CNZ, FNT y AVP se obtienen puntuaciones similares en atención, velocidad motora y memoria [5, 6]. Se describen los principales efectos adversos cognitivos reportados en la literatura de los fármacos clásicos, ver tabla 1 y 2.

La mayoría de series y estudios han utilizado un número pequeño de pacientes [6]. Existen revisiones más extensas y otros estudios que han mostrado que la repercusión cognitiva podría no ser tan grande en los fármacos clásicos, al realizar una valoración exhaustiva de lo publicado en la literatura, se describen a continuación:

Zhang, et al [7] realizaron una revisión sistemática de efectos secundarios del FNB. El propósito fue investigar si FNB puede usarse de manera segura como un fármaco antiepiléptico y determinar las preguntas quedaban abordarse para evaluar de manera exhaustiva y adecuada la seguridad del FNB para el tratamiento de la epilepsia. La revisión se realizó mediante el registro de Cochrane Central controlados aleatorios (1800-2009), Medline[1] (1966-2009) Embase (1966-2009) y tres bases de datos chinas. Veinte estudios finalmente se incluyeron en esta revisión sistemática. La determinación de los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos combinados de diferentes estudios se vio complicada por numerosos factores, entre ellos el diseño del estudio, las diferentes descripciones de los eventos adversos y la falta de recolección de datos estandarizados. Los datos no demostraron ninguna evidencia de asociación entre fenobarbital y un mayor riesgo de eventos adversos. Se concluyó que el fenobarbital se asoció con una mayor tasa de abstinencia del fármaco, aunque no hubo evidencia que sugiriera que el FNB causó más eventos adversos en comparación con la CBZ, AVP o FNT. Sin embargo, en el caso de las mujeres

[1] *Medline es una enciclopedia ilustrada de salud que involucra a la Health Illustrated enciclopedia de A.D.A.M. e incluye más de 4000 artículos acerca de enfermedades, exámenes, síntomas, lesiones, procedimientos quirúrgicos. También posee una extensa biblioteca de fotografías médicas e ilustraciones.*

embarazadas, es importante que los médicos evalúen los beneficios y riesgos de la administración del fenobarbital antes de hacer una recomendación final. Además, las escalas unificadas para la evaluación de la función cognitiva deben aplicarse para estudios futuros, especialmente en niños.

Tabla 1.: Fármacos antiepilépticos de primera generación

	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS COGNITIVOS
FENOBARBITAL	Se fija al sitio regulador alostérico en el GABA-BZDr, potencia la corriente regulada por el GABAr mediante la prolongación de la apertura de los canales de Cl^{-}. Bloquea las respuestas excitatorias inducidas por GLU, principalmente las mediadas por AMPAr [8].	Neurotóxicos directos: en 61-66% incluye somnolencia, sedación, astenia, apatía, pobre nivel de alerta y atención, y pobre coordinación visuomotríz [4, 8 – 10]. Idiosincráticos: Hasta 50-75%, destacan hiperactividad, impulsividad, déficit de atención, trastornos de sueño, agresividad y labilidad emocional [4, 8 – 10]. Crónicos: efectos en aprendizaje global, ejecución perceptivomotora, memoria y atención [4, 8 – 10]. Diferidos: Potencial implicación en trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres epilépticas tratadas con FNB durante la gestación [11, 12].
PRIMIDONA	Aumenta actividad de GABAr. Deprime actividad de GLU afectando la conductancia de Na^{+}, K^{+} y Ca^{++} [8].	Neurotóxicos directos: somnolencia, sedación astenia, apatía e incoordinación visuomotríz [4, 9, 10]. Idiosincráticos: alteraciones de personalidad, cuadros confusionales y crisis psicóticas [4, 9, 10]. Crónicos: repercute en memoria y atención [4, 9, 10].
FENTOINA	Inhibe las corrientes de Na^{+} dependiente de voltaje y disminuye la frecuencia de descarga [8].	Neurotóxicos directos: somnolencia, confusión y descompensación paradójica de la epilepsia (encefalopatía aguda por FNT) [4, 9 - 13]. Idiosincrásicos: hiperactividad e impulsividad en niños con encefalopatías crónicas [4, 9 - 13]. Crónicos: alteración del aprendizaje, atención, capacidad de concentración, memoria operativa y velocidad de procesamiento [4, 9 - 13]. Diferidos: potencial implicación en trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres epilépticas tratadas con FNT durante la gestación [11, 12].

ETOSUCCIMIDA	Reduce las corrientes de Ca^{++} debajo umbral en neuronas talámicas. Reduce esta corriente sin modificar la dependencia de voltaje de inactivación del estado de meseta o duración del tiempo de recuperación a partir de la inactivación [8].	Neurotóxicos directos: somnolencia, pensamiento lento, síndrome confusional o psicosis aguda [4, 14]. Crónicos: trastornos de aprendizaje, déficit de atención, alteraciones de la memoria y el lenguaje, depresión, cambios de personalidad y alteraciones del comportamiento [4, 14].
BENZODIACEPINAS	Intensifica la inhibición sináptica mediada por GABA [8].	Neurotóxicos directos: somnolencia, lentitud mental e incoordinación visuomotriz, sobre todo con clonacepam [4, 15]. Idiosincrásicos: hipercinesia, impulsividad, insomnio y delirio [4,15]. Crónicos: deterioro crónico cognitivo sobre atención, memoria y capacidad de concentración [4, 15].

Shankaran, et al [16], valoraron el efecto del fenobarbital en la etapa prenatal, estudio se llevó a cabo en una sola institución, en recién nacidos y se siguieron hasta los 3 años de edad. Se valoró crecimiento físico, exámenes neurológicos y pruebas de desarrollo (McCarthy Scales of Children's Abilities). Las comparaciones entre los grupos se realizaron en todos los niños y los nacidos de múltiples gestaciones. Cuarenta y un niños nacidos de mujeres que recibieron 10 mg/kg de fenobarbital antes del parto y 55 niños del grupo control fueron evaluados. Tres niños, todos en el grupo de control, tenían parámetros de crecimiento (altura, peso y circunferencia de la cabeza) por debajo del quinto percentil. El Índice Cognitivo General McCarthy (estándar, 100 +/- 16) fue 93 +/- 20 en el grupo fenobarbital y 85 +/- 18 en el grupo control. Las subescalas tendieron a ser más altas en el grupo fenobarbital que en el grupo control, con mayores puntuaciones cuantitativas en el grupo fenobarbital (44 +/- 11 vs 39 +/- 8). Se observaron déficits neurológicos en 2 de 41 en el grupo fenobarbital y en 6 de 55 en el grupo control. Como resultado de este estudio Los recién nacidos de mujeres que recibieron terapia prenatal de fenobarbital tuvieron resultados similares en el desarrollo neurológico como los recién nacidos de mujeres que no recibieron fenobarbital. No se detectaron efectos adversos de la exposición al fenobarbital.

Tabla 2. Fármacos antiepilépticos de segunda generación

	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS COGNITIVOS
CARBAMACEPINA	Limita la activación repetitiva de potenciales de acción evocados por despolarización sostenida de la medula espinal. Este fenómeno parece mediado por un decremento en la velocidad de recuperación de los canales del Na^+ activados por voltaje, a partir de la inactivación [8].	Neurotóxicos directos: 30-40% de casos, incluye sedación, somnolencia, ansiedad e incoordinación visuomotriz [4, 15, 17]. Crónicos: infrecuentes como déficit de atención, hiperactividad, trastornos de conducta o problemas de aprendizaje [4, 15, 17]. Riesgo de encefalopatía epiléptica evolutiva al tratar ERB [15].
VALPROATO SÓDICO	Inhibe la activación repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de las neuronas corticales o de la medula espinal. Esta acción es semejante a las de la FNT y CBZ, y parece mediada por recuperación prolongada de los canales de Na^+ activados por voltaje, a partir de la inactivación [8].	Neurotóxicos directos: frecuencia variable de somnolencia, irritabilidad, alteración del sueño o incoordinación motriz [4, 11, 18, 19]. Infrecuente encefalopatía hiperamonémica con afección progresiva del nivel de conciencia, principalmente en politerapia con FNB o TPT [4, 14, 18, 19]. Crónicos: en 15-20% de casos con clínica de déficit de atención, hiperactividad, impulsividad o trastornos del sueño [4, 14, 18, 19]. Adelgazamiento del lóbulo parietal, reducción del volumen total del cerebro y del volumen total de la sustancia blanca [20]. Diferidos: Se ha descrito retraso madurativo global y signos de trastorno del espectro autista como expresión de afectación neurológica en hijos de madres gestantes tratadas con AVP [11, 12].

Ding, et al [21], realizaron un estudio prospectivo valorando efectos cognitivos y del humor del tratamiento con fenobarbital en pacientes con epilepsia del área rural de China. Reclutaron 144 adultos con crisis convulsivas y 144 controles sanos de seis sitios en China rural. Las personas con epilepsia fueron tratadas con monoterapia con fenobarbital durante 12 meses. Al inicio, y a los 3, 6 y 12 meses, los casos y controles fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas: el Mini-Mental State Examination, la Hamilton Depression Rating Scale, una prueba de span de dígitos, una prueba de fluidez verbal, una prueba auditiva verbal Aprendizaje y una prueba de cancelación de dígitos. La eficacia del tratamiento con fenobarbital se evaluó al final del

seguimiento de los pacientes con epilepsia. Las puntuaciones de las pruebas cognitivas y los índices de humor estaban disponibles para 136 (94%) personas con epilepsia y 137 (95%) controles en el seguimiento de 12 meses. Ambos grupos mostraron un rendimiento ligeramente mejorado en una serie de medidas neuropsicológicas. Las personas con epilepsia mostraron mayores ganancias de rendimiento en la fluidez verbal. Nueve personas con epilepsia se quejaron de problemas de memoria durante el período de tratamiento. Se concluye en este estudio, que no se encontró que el fenobarbital tuviera un impacto negativo importante en la función cognitiva de las personas con crisis convulsivas y se observaron algunas ganancias cognitivas, posiblemente debido al mejor control de las crisis.

Aldenkamp, et al [22], compararon efectos diferenciales sobres la función cognitiva entre fenitoína y carbamazepina. La revisión resumió los estudios sobre los efectos cognitivos secundarios de dos fármacos antiepilépticos importantes: fenitoína y carbamazepina. Se compiló una gran base de datos de la literatura a través de la base de datos informática DIMDI y la inspección de revisiones recientes. Sólo se seleccionaron los artículos científicos publicados en revistas revisadas por pares durante los últimos 25 años. De los 358 documentos potencialmente relevantes sobre los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos, se han encontrado un total de 16 estudios que han estudiado tanto la carbamazepina como la fenitoína. Después de excluir los estudios con diseños que no permiten inferencias válidas con respecto a los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos, sólo quedaron cinco estudios. Las evaluaciones de estos estudios revelan que nuestro conocimiento actual nos permite sacar conclusiones sobre los cognitivos secundarios efectos de la fenitoína y carbamazepina sólo con gran precaución. La afirmación de que "ambos fármacos tienen un impacto en la función cognitiva, fenitoína en un grado mayor que carbamazepina" simplemente no está respaldado por datos válidos de "alta calidad". Lo mismo es cierto para la conclusión general en revisiones más recientes de que " los efectos cognitivos inducidos por fármacos sobre la función cognitiva son probablemente leves o incluso insignificantes". Aparentemente, La única información que tenemos es que el impacto diferencial de fenitoína y carbamazepina sobre la función cognitiva no es muy diferente.

Los estudios anteriores muestran datos que podrían parecer contradictorios, sin embargo, en la práctica clínica se observa la repercusión negativa a nivel de cognición. El que no sean del todo concluyentes solamente evidencia que no se han estandarizado los métodos de medición, la presencia de otros factores coexistentes al momento de considerar esta posibilidad y la necesidad de mejorar la calidad de los estudios para obtener información reproducible.

Fármacos antiepilépticos nuevos (tercera generación)

Los fármacos antiepilépticos de tercera generación, en general, tienen un mejor perfil cognitivo que los clásicos, siendo la excepción el topiramato. Se ha demostrado que lamotrigina, levetiracetam y gabapentina tienen un 48%, 42% y 26% menos de efectos adversos cognitivos, respectivamente, al compararles con carbamazepina. La oxcarbacepina es mejor tolerada que carbamazepina y fenitoína, sin mostrar diferencias al contrastar con fenitoína en pruebas neuropsicológicas estandarizadas. El topiramato por el contrario tiene significativamente más efectos adversos cognitivos que lamotrigina y gabapentina. La velocidad de procesamiento y la atención son las variables más susceptibles de verse afectadas por los fármacos antiepilépticos. La recuperación de la memoria reciente no se afecta por gabapentina o lamotrigina, sin embargo, experimenta una reducción de los ítems recuperados del 10 al 20% en el caso de carbamazepina, fenitoína y topiramato. Todas las alteraciones cognitivas descritas se traducen en una disminución de la calidad de vida para aquellos que se desenvuelven en entornos en donde se requiere de atención y buen desarrollo de memoria [5, 23]. Se señalan a continuación los principales efectos adversos cognitivos de los fármacos antiepilépticos de tercera generación, ver tabla 3.

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos de tercera generación.

	MECANISMO DE ACCION	EFECTOS ADVERSOS COGNITIVOS
VIGABATRINA	Inhibidor selectivo e irreversible de GABA-transaminasa, enzima responsable de la escición metabólica del GABA [24].	Neurotóxicos directos: frecuentes somnolencia, sedación y ansiedad [4, 15, 17, 25 – 28]. Idiosincráticos: riesgo potencial de impulsividad, hipercinesia, agitación psicomotriz, delirio e insomnio [4, 15, 17, 25 – 28]. Crónicos: sobre las funciones intelectuales [16]. Diferidos: potencial riesgo evolutivo de alteraciones conductuales en 1 a 4% [4, 15, 17, 25 – 28].
LAMOTRIGINA	Interacción específica sobre canales de Na^+ voltaje dependientes, ocasionando inhibición dependiente de frecuencia y voltaje de dichos canales. Estos efectos implican secundariamente disminución de la liberación presináptia de GLU y ASP [29].	Neurotóxicos directos: Baja incidencia de astenia, somnolencia o insomnio [4, 15, 24 – 28, 30 – 39]. Idiosincráticos: agitación psicomotriz infrecuente [4, 24 – 28, 30 – 39]. Crónicos: No afecta funciones intelectuales [39], Efecto neurocognitivo y neuroconductual crónico benéficos al mejorar el nivel de alerta y atención [4, 25 – 28, 39]. Diferidos: potencial riesgo de alteraciones comportamentales evolutivas con agresividad y conducta oposicionista-desafiante [4, 24 – 28, 39].

FELBAMATO	Mecanismo complejo, no dilucidado por completo. Propuestos varios mecanismos: Bloquea descargas neuronales repetitivas de alta frecuencia, sugierendo efecto en canales de Na^+ dependientes de voltaje, similar a FNT y CBZ. A su vez antagoniza actividad excitatoria de GLU a nivel del receptor NMDA [40].	Neurotóxicos directos: baja frecuencia de somnolencia, ansiedad, trastornos del lenguaje, irrtabilidad e insomnio [2, 4, 41]. Crónicos: problemas de concentración, déficit de atención y lentitud de respuestas ocasionales [2, 4, 41].
GABAPENTINA	Agonista GABA. Se une a una proteína en membranas corticales con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la sub-unidad α-2-δ del canal de Ca^{++} pero no afecta las corrientes de Ca^{++} de los tipos T, N o L en células ganglionares de la raíz dorsal [8].	Neurotóxicos directos: frecuentes somnolencia, sedación, mareos e incoordinación visuo-motriz [2, 4, 42]. Idiosincráticos: Potencia riesgo de reacciones paradójicas estimulantes como irritabilidad, hipercinesia, agitación, agresividad e insomnio [2, 4, 42]. Crónicos: No efectos sobre las fuciones intelectuales [4, 42].
TIAGABINA	Inhibe recaptura de GABA, disminuye captación astrocítica y neuronal de GABA a nivel de transportador GAT-1, prvocando incremento sinático de GABA [44].	Neurotóxicos directos: 30-40% de casos reportan somnolencia, astenia, nerviosismo, déficit de atención y trastornos del lenguaje [2, 4, 28, 44]. Crónicos: potencial riesgo de alteraciones conductuales y psicosis en hasta 0.8% de los tratados [2, 4, 28, 44].
PREGABALINA	Modula sub-unidad α-2-δ con actividad analgésica y antiepiléptica. Se una específicamente y con alta afinidad a sub-unidad α-2-δ de canales de Ca^{++} tipo P, Q y N dependientes de voltaje, desplazando potencalmente a 3-H gabapentina (8).	Neurotóxicos directos; son frecuentes somnolencia e incoordinación visuo-motriz [2, 4, 45]. Crónicos: no parece producir efectos crónicos sobre las funciones intelectuales [45].
OXCARBACEPINA	Profármaco, se convierte casi de inmediato en su principal metabolito activo, un derivado 10-monohidroxi, que se inactiva por conjugación con glucorónido. Estabiliza membranas neuronales hiperexcitadas bloqueando canales de Na^+ voltaje dependientes [8].	Neurotóxicos directos: frecuentes somnolencia e incoordinación visuo-motriz [2, 4, 13, 15, 25 – 28, 46]. Crónicos: No evidencia de deterioro cognitivo crónico [13, 46].

TOPIRAMATO	Antagoniza las descargas repetitivas de neuronas de médula espinal en cultivo, igual que FNT y CBZ. Mecanismo de acción posiblemente involucra bloqueo de canales de Na^{+} con brecha de voltaje. También actúa en canales de Ca^{++} controlados por alto voltaje y potencia efecto inhibidor del GABA al actuar en un lugar diferente a los sitios de BZD o barbitúricos. Reprime acción excitadora de dainato sobre receptores de GLU. Los efectos múltiples de TPM pueden surgir por su acción primaria sobre las cinasas, alterando la fosforilación de los conductos iónicos con brecha de voltaje y ligando [47].	Neurotóxicos directos; frecuentes somnolencia, lentitud mental, nerviosismo, ansiedad y alteraciones de la conducta [2, 4, 15, 25 – 28, 33, 48]. Idiosincráticos: potencial riesgo de encefalopatía hiperamonémica en pacientes tratados concomitantemente con AVP [18, 48]. Crónicos: frecuencia variable de efectos neurológicos crónicos, principalmente en politerapia, con alteración de atención y memoria verbal, siendo la anomia el más característico [2, 4, 15, 25 – 28, 48].
LEVETIRACETAM	Reduce liberación de Ca^{++} interneuronal y se une a la proteína A2 de las vesículas sinápticas, involucrada en la excitocitosis de neurotransmisores [8].	Neurotóxicos directos: frecuentes somnolencia, astenia, inquietud, irritabilidad e insomnio [2, 4, 15, 22, 25 – 28, 33, 49]. Crónicos: efecto benefico neurocognitivo crónico al mejorar nivel de alerta y atención [2, 4, 33, 49]. Idiosincráticos: potencial riesgo de alteraciones conductuales evolutivas como hiperactividad, impulsividad, agresividad, e incluso algún caso de psicosis [2, 4, 15, 22, 25 – 28, 33, 49].
ZONISAMIDA	Derivado sulfonamídico con perfil anticonvulsivo parecido a FNT. Bloque las corrientes de canales de Ca^{++} tipo T y los canales de Na^{+} [29].	Neurotóxicos directos: frecuentes somnolencia, astenia, agitación, irritabilidad e insomnio [2, 4, 50]. Crónicos: potencia afectación neurocognitiva crónica que incide en la atención, capacidad de concentración y memoria verbal [2, 4, 50]. Diferidos: potencial riesgo de alteraciones del comportamiento graves evolutivas [2, 4, 50].

RUFINAMIDA	Reduce la capacidad de recuperación de los canales de Na^+ después de su activación. No inhibe la actividad de sistemas enzimáticos. No parece presentar interacciones farmacológicas con repercusión clínica significativa [24].	Neurotóxicos directos: frecuentes somnolencia, irritabilidad e incoordinación motríz, principalmente en politerapia con AVP [4, 50]. Crónicos: no existe evidencia de potencial deterioro cognitivo crónico [51].
LACOSAMIDA	Aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de Na^+ dependientes de voltaje. Es un proceso endógeno por medio del cual las neuronas reducen su actividad ectópica.	Neurotóxicos directos: frecuentes que afectan la coordinación visuo-motriz [2, 4, 53]. Crónicos: Perfil cognitivo crónico seguro [4, 53].
ESTIRIPENTOL	Incrementa los niveles cerebrales de GABA, inhibe la captación de GABA y/o ihibe la GABA-transaminasa. Su mecanismo de acción exacto se desconoce [24].	Neurotóxicos directos: 50 a 75% de casos, relacionados principalmente con la potenciación de otros fármacos como AVP y clobazam: destaca somnoencia, incoordinación visuo-motriz, rritabilidad e insomnio [4, 54].
ESLICARBACEPINA	Estabiliza el estado inactivado de los canales de Na^+ activados por voltaje, lo que les impide volver a su estado activo y de tal manera posibiliten el disparo neuronal repetitivo [43].	Neurotóxicos directos: frecuebtes somnolencia e incoordinación visuo-motríz [2, 4, 55]. Crónicos: No se describe potencial deterioro neurocognitivo evolutivo [4, 55].
PERAMPENEL	Antagonista no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos del GLU de tipo AMPA en neuronas presinápticas. Aunque el mecanismo exacto de sus efectos antiepilépticos no ha sido totalmente elucidado su administración se asocia a disminución de la frecuencia de las crisis convulsivas [45].	Neurotóxicos directos: frecuentes, destaca somnolencia e incoordinación visuo-motríz [4, 56].

BRIVARACETAM	Potente análogo de Levetiracetam. Inhibe la excitocitosis de neurotransmisores (incluyendo GLU y ASP), mediante la actuación selectiva sobre la proteína A2 de las vesículas sinápticas (SVA2). Tambien inhibe los canales de Na^+ voltaje dependientes [24, 57].	Neurotóxicos directos: somnolencia, inquietud, irritabilidad. No se han estudiado aún efectos de su uso a largo plazo [57].

Los estudios que han valorado las alteraciones cognitivas con los "nuevos" fármacos antiepilépticos son menos extensos, por lo que hay un menor grado de evidencia reunido respecto a los fármacos clásicos [4]. Se destacan los siguientes estudios comparativos de los nuevos fármacos entre si y respecto a los fármacos clásicos.

Meador, et al [30], compararon los efectos cognitivos del topiramato y el ácido valproico utilizándose como terapia añadida a carbamazepina. En ese estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego, se utilizó una batería exhaustiva de pruebas neuropsicológicas que incluía medidas cognitivas, de humor y de calidad de vida. Después de una base de referencia de 4 semanas, el fármaco del estudio se tituló durante 8 semanas y luego se mantuvo durante 12 semanas más. El instrumento de evaluación neuropsicológica se administró al inicio y al final de los periodos de titulación y mantenimiento. Como resultado al final del mantenimiento los efectos del topiramato y ácido valproico fueron comparables. Las diferencias estadísticas parecieron ser debidas en gran parte a un pequeño subconjunto de pacientes que fueron afectados más negativamente por topiramato. Los efectos cognitivos del topiramato en relación ácido valproico fueron mayores al final dela titulación que al final del mantenimiento. Como conclusión con la terapia adyuvante a dosis moderada, los efectos cognitivos de topiramato son ligeramente peores en general que el ácido valproico en pacientes que toleran la terapia duran varios meses.

Loring, et al [31], realizaron un estudio doble ciego para establecer si el deterioro neuropsicológico inducido por topiramato emerge de una manera dependiente de la dosis y si la respuesta cognitiva temprana (6 semanas) predice el rendimiento posterior (24 semanas). Dicho estudio se llevó a cabo en 188 adultos sin deterioro cognitivo que llevaron a cabo por completo el estudio doble ciego controlado con placebo. Las dosis objetivo fueron 64, 96, 192 o 384mg por día. La evaluación neuropsicológica computarizada se llevó a cabo al inicio del estudio, 6, 12 y 24 semanas. Como resultado de estas pruebas, los

análisis neuropsicológicos mostraron variaciones, las cuales estaban relacionadas con las dosis más altas 12% (64 mg), 8% (96 mg), 15% (192 mg) y 35% (384 mg), fueron los que presentaron el deterioro neuropsicológico, el cual evaluado a las 6 semanas predijo significativamente el deterioro cognitivo a las 24 semanas.

Salinsky, et al [13] estudiaron los efectos efectos de la gabapentina y la carbamazepina a nivel neurofisiológico y cognitivo/conductual en voluntarios sanos. En un estudio de 12 semanas, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos de carbamazepina y gabapentina. 23 sujetos completaron el protocolo. Todos lograron la dosis objetivo de 1,200 mg de CBZ o 3,600 mg de GBP. Un electroencefalograma estructurado para el análisis cuantitativo y una batería de prueba cognitiva se administraron antes del tratamiento de los fármacos antiepilépticos y de nuevo después de 12 semanas de terapia. Se compararon las diferencias prueba-reteste con las de 72 sujetos de control no tratados. Ambos, carbamazepina y gabapentina disminuyeron significativamente la frecuencia máxima del ritmo posterior (alfa), con carbamazepina ejerciendo un efecto mayor. Diez con carbamazepina y seis sujetos con gabapentina excedieron el intervalo de confianza (IC) del 95% para un individuo. Las pruebas cognitivas revelaron efectos de fármacos antiepilépticos vs. grupo de control. Sin embargo, pocos sujetos superaron el IC del 95% para cualquier prueba objetiva. Las diferencias entre carbamazepina y gabapentina no fueron significativas. La mayor desaceleración del electroencefalograma se asoció con una mayor neurotoxicidad subjetiva y un rendimiento más bajo del test-retest en una medida de resumen de la prueba cognitiva. La terapia prologada con carbamazepina y gabapentina provoca una disminución de la actividad en el electroencefalograma que se correlaciona con la disminución del nivel cognitivo. El electroencefalograma puede ser más útil en la determinación objetiva de neurotoxicidad relacionada con los fármacos antiepilépticos.

Huang, et al [32] compararon los efectos cognitivos de levetiracetam y topiramato en epilepsia refractaria. Fue realizada una evaluación cognitiva ciega no aleatoria. Los efectos cognitivos de levetiracetam y topiramato en 79 pacientes se evaluaron al inicio y después de un año de tratamiento, utilizando el instrumento de detección de habilidades cognitivas. 40 pacientes tomaron topiramato y 39 tomaron levetiracetam. La frecuencia de las crisis, el número de fármacos antiepilépticos y la duración de la epilepsia no fueron significativamente diferentes. No hubo diferencias significativas en la cognición entre los dos grupos tanto al inicio del estudio como al final. Las puntuaciones de orientación al final del estudio fueron inferiores a las puntuaciones al inicio en el

grupo de topiramato. Este estudio concluyó, que para los pacientes con epilepsia refractaria, levetiracetam podría preservar la cognición, mientras que los efectos de topiramato para los pacientes con anomalías cognitivas basales merecen la observación.

Bootsma, et al [33], valoraron los problemas cognitivos percibidos por el paciente de topiramato versus levetiracetam en la práctica clínica. Las quejas cognitivas sobre el uso de ciertos fármacos a largo plazo son un tema importante en la práctica clínica. Estas quejas fueron analizadas para los dos fármacos antiepilépticos más comúnmente utilizados en su entorno clínico utilizando los problemas percibidos por el paciente como medida de resultado primaria. Todos los pacientes del centro de Epilepsia Kempenhaeghe que recibieron topiramato o levetiracetam desde la inducción a mediado del 2004 se analizaron mediante un sistema de información médica. Los pacientes fueron analizados después de 6,12 y 18 meses de tratamiento. 260 pacientes utilizaron topiramato y 142 levetiracetam; 18 meses de uso mostraron una diferencia estadísticamente significativa, revelando un 15% más pacientes que continuaron con levetiracetam en comparación con topiramato: 18 meses de retención 46% para topiramato y 61% para levetiracetam. Como conclusión en este estudio las quejas cognitivas son comunes en el tratamiento con topiramato y con frecuencia conducen a la abstinencia del fármaco. El impacto de levetiracetam en la función cognitiva es solo leve. Esto conduce a una tasa de interrupción del fármaco mucho más alta (15%) para topiramato compara con levetiracetam.

Jung, et al [34], valoraron los efectos neuropsicológicos de levetiracetam y carbamazepina en niños con epilepsia focal. Este estudio pretendió evaluar prospectivamente el efecto neuropsicológico del levetiracetam en comparación con la carbamazepina y su eficacia y tolerabilidad como monoterapia en niños con epilepsia focal. Un total de 121 niños entre las edades de 4 a 16 años fueron asignados aleatoriamente a los grupos carbamazepina y levetiracetam en un ensayo multicéntrico de grupos paralelos y abierto. Los objetivos principales del estudio se definieron con el final de 52 semanas de tratamiento, seguido por el análisis de cambios observados en una serie de seguimiento neurocognitivo, conductual y emocional en función de las pruebas realizadas durante el tratamiento en el protocolo por la población. Se realizó el seguimiento de 81 pacientes (41 levetiracetam, 40 carbamazepina) de la población asignada al azar de 121 niños. No se observaron diferencias significativas en el empeoramiento o entre los grupos en pruebas neuropsicológicas. Los pacientes tratados con levetiracetam mostraron una mejora en la internalización

de problemas de comportamiento en la lista de control de comportamiento infantil. Como conclusión ni levetiracetam ni carbamazepina afectaron negativamente la función neuropsicológica en pacientes pediátricos. Ambos medicamentos se consideraron igualmente seguros y eficaces como la monoterapia en niños con epilepsia focal.

Bromley, et al [35], valoraron la cognición en niños escolares expuestos a levetiracetam, valproato o topiramato. Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos de la exposición prenatal a la monoterapia levetiracetam, topiramato, y valproato en el funcionamiento cognitivo del niño. Se trató de un estudio observacional transversal. Los niños expuestos a monoterapia con levetiracetam (42), topiramato (27), o valproato (47), y un grupo de niños nacidos de mujeres que tenían epilepsia no tratada (55) fueron reclutados retrospectivamente de UK Epilepsy y Register and Pregnancy. Evaluaciones neuropsicológicas fueron llevadas a cabo en niños de entre 4 y 9 años de edad. Se recopiló información sobre las variables demográficas y de salud y se ajustó en los análisis de regresión múltiple. En los análisis ajustados, no se encontró que la exposición prenatal a levetiracetam y topiramato estuviera asociada con reducciones en las capacidades cognitivas del niño, y los resultados adversos no se asociaron con el aumento de la dosis, sin embargo, la dosis creciente de valproato se asoció con un coeficiente intelectual más pobre a escala completa.

Lancman, et al [36] valoraron los efectos de la lacosamida en la cognición y calidad de vida en pacientes con epilepsia parcial refractaria. El objetivo de este estudio fue examinar las medidas cognitivas y de calidad de vida / resultados de calidad de vida con la terapia con lacosamida adyuvante en pacientes con epilepsia parcial resistente al tratamiento. Se trató de un ensayo prospectivo, no cegado, de terapia complementaria, abierto, ciego, de los pacientes con epilepsia parcial resistente al tratamiento, en el cual se midió el resultado (funcionamiento cognitivo y estado de ánimo / calidad de vida) antes y después Después de la administración de lacosamida adyuvante durante 24 semanas. La evaluación cognitiva incluyó lo siguiente: Prueba de Asociación Oral de Palabra Controlada, Prueba de Buschke Selectiva, Prueba de Memoria Visual Visuoespacial Revisada, Prueba de Palabra de Color de Stroop, Prueba de Modalidades de Dígitos de Símbolo, Dígito, Cancelación de Dígitos y Trayectoria A y B. La evaluación de la calidad de vida incluye el siguiente: Inventario de Depresión de Beck-II, Perfil de los Estados del Humor y Inventario de Calidad de Vida-89. La lacosamida se inició a 100 mg (50 mg dos veces al día) y se pudo titular según se necesitaba hasta 400 mg / día (200 mg dos veces al día). Los fármacos antiepilépticos concomitantes basales se mantuvieron constantes. Los puntajes compuestos se calcularon para un puntaje de

diferencia pre-post para las medidas cognitivas y de humor / calidad de vida por separado y se usaron en análisis de regresión para corregir los efectos de edad, educación, frecuencia de convulsiones, severidad de convulsiones, dosis de lacosamida y número de fármacos antiepilépticos en la línea de base. Treinta y cuatro pacientes fueron incluidos (13 varones, 21 mujeres). La edad media fue de 38,8 ± 2,43 años. La frecuencia media de convulsiones disminuyó significativamente de 2,0 ± 2,55 convulsiones por semana en la línea de base a 1,02 ± 1,72 convulsiones por semana en el postratamiento con una tasa de respuesta del 50% observada en 18 pacientes (52,9%). No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones compuestas de las medidas cognitivas o de humor / calidad de vida después de 6 meses de lacosamida.

Meador, et al [37], realizaron una comparación aleatorizada doble ciego de los efectos cognitivos y neurofisiológicos de lacosamida y carbamazepina. Este estudio evaluó los efectos cognitivos y electroencefalograma de lacosamida en comparación con la liberación inmediata de carbamazepina (CBZ-IR). Un estudio aleatorizado, doble ciego, de doble dosis, de dos períodos de dosis fija en sujetos sanos comparó efectos neuropsicológicos y electroencefalograma de lacosamida (150 mg, bid) y CBZ-IR (200 mg, tid). Se obtuvo un Z-score compuesto para la variable de resultado primaria (pruebas cognitivas computarizadas y medidas neuropsicológicas tradicionales) y por separado para las medidas de electroencefalograma. Otras variables incluyeron resultados individuales de computadora, neuropsicológicos y electroencefalograma y eventos adversos. Los sujetos incluyeron 60 adultos sanos (57% mujeres, edad media: 34,4 años; 44 completaron ambos tratamientos; 41 fueron por sujetos del protocolo. La liberación inmediata de carbamazepina tuvo puntuaciones peores en comparación con lacosamida para el resultado neuropsicológico compuesto primario. Los análisis secundarios a través de las variables individuales revelaron que CBZ-IR fue estadísticamente peor que lacosamida en el 36% de las pruebas neuropsicológicas (computarizadas y no computadorizadas) y 0% de las cuatro medidas electroencefalograma; Ninguno favoreció CBZ-IR. Los antiepilepticos relacionados con fármacos ocurrieron más con CBZ-IR (49%) que con lacosamida (22%). La lacosamida tuvo menor efectos neuropsicológicos y a nivel electroencefalográfico.

Tatum, et al [38], concluyeron tras ensayos multicéntricos doble ciego, controlados con placebo, valorando los efectos potenciales en la cognición del topiramato. El grupo PADS, un grupo cooperativo de 14 centros de epilepsia que colaboran en la obtención de datos sobre nuevos fármacos antirretrovirales y

dispositivos recopiló prospectivamente los formularios de datos estandarizados antes y durante el tratamiento con topiramato para la epilepsia, Y analizó la experiencia post-comercialización de topiramato. Resultados obtenidos de 701 pacientes tratados muestran que las quejas cognitivas fueron la razón más común para interrumpir el uso de topiramato, cuya presencia de quejas incluso tenía un valor predictivo de la posible interrupción del tratamiento, aunque no era específico en cuanto a cuando ocurriría la interrupción. El espectro de quejas fue similar al observado en ensayos clínicos controlados. Se concluyó que la mayoría de los pacientes tratados con topiramato continuarán la terapia más allá de 6 meses. Las quejas cognitivas y no la eficacia reflejan la razón principal de la interrupción del tratamiento.

Situaciones especiales.

Impacto en la neurocognición y desarrollo de los fármacos antiepilépticos.

No es conocida aún la etiología de los efectos adversos in útero en fetos expuestos a fármacos antiepilépticos. Los estudios en animales sugieren como mecanismos las alteraciones en proliferación, migración neuronal, sinaptogénesis y apoptosis. Al contrario de las malformaciones congénitas asociadas a la exposición de estos fármacos en el primer trimestre, el daño del desarrollo funcional puede alterarse en cualquier momento del embarazo y es más susceptible en el tercer trimestre de gestación [58, 59].

Migración y Proliferación Neuronal: El principal mecanismo de acción es alteración en los sistemas de neurotransmisión. Los receptores de Glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) principalmente excitatorios y los gama-aminobutírico (GABA) tienen actividad inhibitoria. Múltiples fármacos antiepilépticos inhiben la acción del glutamato en los receptores NMDA incluyendo el felbamato y topiramato. Sin embargo agonistas GABA incluyen fenobarbital, benzodiacepinas y valproato. En estudios con animales el bloqueo de los receptores NMDA o estimulación de la inhibición de GABA afecta la neurogénesis y la migración celular, lo cual resulta en menor volumen cerebral y displasias corticales [60, 61].

Sinaptogénesis: Las redes neuronales normales se desarrollan por proliferación de las conexiones sinápticas seguidos de la poda neuronal para refinar la red. Este proceso está regulado por neurotransmisores. Hay evidencia que la inhibición inducida por medicamentos de los receptores NMDA o el aumento de la actividad GABA puede alterar este proceso [62, 63].

Apoptosis: Es la muerte celular programada, que reduce el número de neuronas para ayudar a la diferenciación de las redes neuronales útiles. Este proceso es mediado por factores de crecimiento, citocinas y neurotransmisores es crítica para la función cognitiva normal. Se ha reportado apoptosis excesiva en ratas luego del uso de benzodiacepinas, fenobarbital, fenitoína, vigabatrina y ácido valproico [60, 63]. Otros antiepilépticos como lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam y topiramato no se asociaron a estimular apoptosis, excepto si se usan en polifarmacia [58, 61].

Los reportes sobre la alteración de la cognición en niños que fueron expuestos a fármacos antiepilépticos in útero vienen desde finales de 1960, se establece la existencia de un riesgo aumentado [58, 64]. La mejor forma para evaluar los efectos de los fármacos antiepilépticos en humano previamente expuestos con las pruebas de coeficiente intelectual [59].

Algunos FAEs presentan mayor riesgo que otros, entre ellos fenobarbital y fenitoína [65]. Aunque algunos otros estudios no demuestran diferencias entre niños expuestos y no expuestos a fármacos antiepilépticos [66, 67]. Algunos de estos resultados tan diversos son en parte debido a limitaciones en la metodología de los estudios, tamaño de la muestra, edades y herramientas de medición para medir el neurodesarrollo. Otro de los factores a considerar es que hay otros factores a considerar además de los fármacos antiepilépticos entre ellos cabe destacar convulsiones de la madre durante el embarazo, edad materna, dosis del medicamento, uso de folatos, factores socioeconómicos entre otros [58].

El Coeficiente Intelectual en niños expuestos a carabamazepina, lamotrigina o fenitoína varía de 98-101 sin diferencia estadística entre cada uno de los medicamentos. En contraste el promedio de coeficiencia intelectual en pacientes expuestos a ácido valproico fue significativamente menor al de la población general [68]. Los medicamentos que reportan coeficiente intelectual más bajo son topiramato, gabapentina, vigabatrina, oxcarbazepina y politerapia, aunque no hay estudios muy grandes con estos agentes para alcanzar significancia estadística [58, 64].

De los medicamentos más estudiados y con suficiente evidencia para demostrar el retraso cognitivo en niños se encuentra el ácido valproico, el cual tiene tanta importancia como los efectos teratogénicos sobre el feto. Por ello se recomienda que si es posible se evite usar ácido valproico en mujeres en edad fértil con epilepsia [64, 69].

La exposición a Fenitoína intraútero se ha sospechado que causa un síndrome que consiste en anomalías craniofacioales, hipoplasia de falanges y uñas hipoplásicas, retraso en el crecimiento y retraso mental. Se ha demostrado que únicamente 1.9% de los pacientes con este síndrome tienen un coeficiente intelectual menor a 85 [64, 69].

La exposición fetal al ácido valproico se caracteriza por varias anomalías, entre ellas trigonocefalia, filtrum alargado y labio superior delgado, puente nasal ancho, defectos del tubo neural y de las extremidades. El coeficiente intelectual se ve alterado principalmente en el componente verbal [59].

Entre los efectos descritos en pacientes cuyas madres tenían monoterapia con valproato, en mono o politerapia son clasificados con menor adaptabilidad al medio que los rodea, especialmente en habilidades de la vida diaria y socialización, problemas de atención, también se ha encontrado tristeza y mayor estrés paterno secundario a estos problemas. Todos estos problemas eran independientes del coeficiente intelectual que tuviera el paciente [70].

No hay diferencias en pruebas de coeficiente intelectual en niños expuestos a carbamazepina, y se ha encontrado que únicamente el 2.5% presenta espectro del trastorno autista, lo cual no difiere de la población general [59].

La exposición a Fenobarbital en recién nacidos cuyas madres tomaban este medicamento es variable, varía según el tiempo de evolución (mayor si ha tomado por más de 10 días) y la dosis acumulativa (225-22,500mg). Las pruebas de coeficiente intelectual disminuyen 0.5 puntos con respecto a la población genera, aunque si la exposición es en el tercer trimestre tiene mayor afectación el coeficiente intelectual [59].

La politerapia conlleva a un riesgo aumentado de malformaciones y pobre desarrollo cognitivo. Por lo tanto, la politerapia en mujeres embarazadas debe evitarse, sin embargo, algunas crisis, dolor o desórdenes psiquiátricos hacen que necesiten más de un medicamento. Se observa principalmente disminución en el componente verbal del coeficiente intelectual [59].

Referencias bibliográficas.

1. Hirsh E, Schmitz B, Carreño M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDS) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 180:23-32. PMID: 14510817.
2. Iiff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol.* 2013; 111:707-18. PMID: 23622218.
3. Alvarez Carriles JC, Salas Puig J, Fernández Martínez JM, Lahoz CH. Functional reorganization of language in a case of cortical development disorder with continuous spikes and wave during sleep. *Neurologia.* 2006; 21(2):80-7. PMID: 16525913.
4. García-Peñas JJ, Fournier-Del Castillo MC, Domínguez-Carral J. Epilepsy and cognition:

the role of antiepileptic drugs. *Rev Neurol.* 2014; 58 Suppl 1:S37-42. PMID: 25252666.
5. Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD, Cramer JA. Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav.* 2010; 17(1):1-5. PMID: 19931492.
6. Aldekamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia.* 2001; 42 Suppl 1:46-9. Discussion 50-1. PMID: 11422358
7. Zhang LL, Zeng LN, Li YP. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord.* 2011; 13(4):349-65. PMID: 21926048.
8. McNamara JO. Farmacoterapia de las epilepsies. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** 12ª. Ed., México DF: Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2012. Pág. 501-25.
9. Calandre EP, Domíngez-Granados R, Gómez-Rubio M, Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand.* 1990; 81:504-6. PMID: 2220307.
10. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia.* 1988; 29:794-804. PMID: 3142761.
11. Bromley RL, Baker GA, Meador KJ. Cognitive abilities and behavior of children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22-162-6. PMID: 19532040. PMCID: PMC2743524.
12. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain.* 2011; 134:396-404. PMID: 21224309. PMCID: PMC3030767.
13. Salinsky MC, Spencer DC, Oken BS, Storzbach D. Effects of oxcarbazepine and phenytoin on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsy Behav.* 2004; 5:894-902. PMID: 15582838.
14. Burgeois BF. Combination of valproate and ethosuximide: antiepileptic and neurotoxic interaction. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 247:1128-32. PMID: 3144596.
15. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(Suppl 1):S60-5. PMID: 14725848.
16. Sobaniec W, Kulak W, Strzelecka J, Smigielska-Kuzia J, Bockowski LA. Comparative study of vigabatrin vs. carbamazepine in monotherapy of newly diagnosed partial seizures in children. *Pharmacol Rep.* 2005; 57:646-53. PMID: 16227648
17. Gerstner T, Buesing D, Longin E, et al. Valproic acid induced encephalopathy -19 new cases in Germany from 1994 to 2003- a side effect associated to VPA therapy not only in young children. *Seizure.* 2006; 15:443-8. PMID: 16787750.
18. Cheung E, Wong V, Fung CW. Topiramate-valproate-induced hyperammonemic encephalopathy syndrome: case report. *J Child Neurol.* 2005; 20:157-60. PMID: 15794187.
19. Pardoe HR, Berg AT, Jackson GD. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume. *Neurology.* 2013; 80(20):1895-900. PMID: 23616155. PMCID: PMC3908352.
20. Shankaran S, Woldt E, Nelson J, Bedard M, Delaney V. Antenatal phenobarbital therapy and neonatal outcome. II: Neorodevelopmental outcome at 36 months. *Pediatrics.* 1996; 97(5):649-52. PMID: 8628601.
21. Ding D, Zhang Q, Zhou D, et al. Cognitive and mood effects of phenobarbital treatment in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(12):1139-44. PMID: 22851607.
22. Aldenkamp AP, Vermeulen J. Phenytoin and carbamazepine: differential effects on cognitive function. *Seizure.* 1995; 4(2):95-104. PMID: 7670773.
23. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17(4):413-25. PMID: 17943448
24. Carballo R, Fejerman N. Principios generales del tratamiento de las epilepsias. en R Carballo & N Fejerman. **Tratamiento de las epilepsias.** 1ª Ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 2009. Pág. 1-20.
25. Bourgeois BF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol.* 2004; 19(Suppl 1):S15-24. PMID: 15526967.
26. Lagae L. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure.* 2006; 15:235-41. PMID: 16563808.
27. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology.* 2004; 62:872-7. PMID: 15037684.

28. Aldekamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia.* 2003; 44 Suppl 4:S21-9. PMID: 12823566.
29. Gil JA. Fármacos antiepilépticos. En FV Ortega. **Tratamiento de la epilepsia.** Madrid: Ediciones Días de Santos; 1998. Pag. 43-57.
30. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin K, Karim R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*. 2003; 60(9):1483-8. PMID: 12743236.
31. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized, double-blind styudy. *Neurology.* 2011; 76(2):131-7. PMID: 21148119. PMCID: PMC3271389.
32. Huang CW, Pai MC, Tsai JJ. Comparative cognitive effects of levetiracetam and topiramate in intractable epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62(5):548-53. PMID: 18950374.
33. Bootsma HP, Aldenkamp AP, Diepman L, et al. The effect of antiepileptic drugs on cognition: Patient perceived cognitive problems of topiramate versus levetiracetam in clinical practice. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:24-7. PMID: 17105455.
34. Jung DE, Yu R, Yoon JR, et al. Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy. *Neurology*. 2015; 84(23):2312-9. PMID: 25948717.
35. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology.* 2016; 87(18):1943-53. PMID: 27581218.
36. Lancman ME, Fertig EJ, Tribliger RW, et al. The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016; 61:27-33. PMID: 27315132.
37. Meador KJ, Loring DW, Boyd A, et al. Randomized doueble-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy Behav*. 2016; 62:267-75. PMID: 27517350.
38. Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Post-marketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia*. 42(9):1134-40. PMID: 11580760.
39. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. Lamictal vs. carbamazepine study group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001; 46:145-55. PMID: 11463516.
40. Micheli F, Nogues MA, Asconape JJ, Fernández MM, Biller J. Cap. 64: Tratamiento de la epilepsia. En F Micheli, MA Nogues, JJ Asconape, MM Fernández & J Biller. **Tratado de Neurología.** 1ª Ed., Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana. 2003. Pág. 832-63.
41. Pellock JM. Felbamate in epilepsy therapy: evaluating the risks. *Drug Saf.* 1999; 21:225-39. PMID: 10487399.
42. Herranz JL. Gabapentina en el tratamiento de niños y adolescents con epilepsia. *Rev Neurol.* 2002; 34:384-7. PMID: 12022057.
43. Medina G, Franch JI, Benavides MB. Antiepilépticos. En: Salazar M, Peranta C, Pastor FJ. **Tratado de Psicofarmacología.** 2ª Ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2009. Pág. 327-36.
44. Pellock JM. Tiagabine (Gabitril) experience in children. *Epilepsia.* 2001; 42 Suppl 3:49-51. PMID: 11520324.
45. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology.* 2005; 64:475-80. PMID: 15699378.
46. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27:205-13. PMID: 9237055.
47. Porter RJ, Meldrum BS. Fármacos anticonvulsivos. En Katzun BG, Masters SB, Trevor AJ. **Farmacología Básica y Clínica.** 13ª Ed., México DF: Editorial Mc Graw-Hill Panamericana. 2007. Pág. 396-420.
48. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate –evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. *Eur J Neurol.* 2013; 20:130-7. PMID: 22827489.
49. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J, N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009; 50(11):2377-89. MID: 19702752.
50. Park SB, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Longterm cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in

epilepsy patients. *Epilepsy Behav.* 2008; 12:102-8. PMID: 17945539.

51. Aldenkamp AP, Alphars WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia.* 2006; 47(7):1153-9. PMID: 16886978.
52. Ramírez OG. Inhibidores de los canals de sodio y su uso clínico en enfermedades epilépticas. En: JC Lara Girón, AA Jerez Magaña, OG Ramírez Samayoa & JM Pérez Córdova. **Clínicas de Epilepsia: Epilepsia, Enfoque Multidisciplinario.** 2ª Ed., Guatemala, Humana Eds; 2014. Pág. 97-214.
53. HelmstaedterC, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav.* 2013; 26:182-7, PMID: 23318473.
54. Chiron C. Stiripentol. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005; 14:905-11. PMID: 16022579.
55. Almeida L, Minciu I, Nunes T, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of ezlicarbazepine acetate in children and adolescents with epilepsy. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48:966-77. PMID: 18508949.
56. Krauss GL, Bar M, Biton V, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand.* 2012; 125(1):8-15. PMID: 21883097.
57. Meador KJ, Gevins A, Leese PT, Oyoul C, Loring DW. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam and lorazepam. *Epilepsia.* 2011; 52(2):264-72. PMID: 20887370.
58. Palac S, Meador KJ. Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11(4):423-7. PMID: 21465150.
59. Meador KJ, Baker G, Cohen MJ, Gaily E, Westerveld M. CCognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2007; 11(3):292-302. PMID: 17996637.
60. Stefovska VG, Uckermann O, Czuczwar M, et al. Sedative and anticonvulsant drugs suppress postnatal neurogenesis. *Ann Neurol.* 2008; 64:434-45. PMID: 18991352.
61. Manent JB, Jorquera I, Mazzucchelli I, et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2007; 48(4):684–93. PMID: 17437411.
62. Ogura H, Yasuda M, Nakamura S, et al. Neurotoxic damage of granule cells in the dentate gyrus and the cerebellum and cognitive deficit following neonatal administration of phenytoin in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(11):956–67. PMID: 12430712.
63. Wong WT, Wong RO. Changing specificity of neurotransmitter regulation of rapid dendritic remodeling during synaptogenesis. *Nat Neurosci*. 2001; 4(4):351–2. PMID: 11276221.
64. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*. 1968; 2(7581):1296. PMID: 4177489.
65. Majewski F, Steger M, Richter B, et al. The teratogenicity of hydantoins and barbiturates in humans, with considerations on the etiology of malformations and cerebral disturbances in the children of epileptic parents. *Int J Biol Res Pregnancy*. 1981; 2:37–45. PMID: 7341494.
66. Wide K, Henning E, Tomson T, et al. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr*. 2002; 91:409–14. PMID. 12061356.
67. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999; 40:1237–43. PMID. 10487186.
68. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010; 51:2058–65. PMID. 20633039.
69. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granstrom ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 113:677–84. PMID. 24599362.
70. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav.* 2009; 14:197–2001. PMID: 18992367.

Capítulo 12

Cirugía de Epilepsia: Impacto Sobre la Neurocognición.

Abreviaturas:

AHSe: Amigdalohipocampectomía selectiva.
ENV: Estimulación del nervio vago.
IQ: Coeficiente intelectual.
LG: LEnnox-Gastaut.
LTE: Lobectomía temporal estándar.
NAT: Núcleo anterior del tálamo.
NCMT: Núcleo centromedial del tálamo.
NTA: Neocorteza temporal anterior.
RNS: Estimulación sensible.

Juan Carlos Lara [1]

Walter Duarte [1, 2]

1. **Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA", Guatemala, Guatemala.**
2. **Departamento de Investigación, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA".**

✉ *juancarlos.lara@humanagt.org*

Efectos de la cirugía de epilepsia.

Desde hace décadas ha habido interés en conocer las consecuencias cognitivas de la cirugía de epilepsia, en especial la lobectomía temporal, que es el procedimiento más frecuente. Ya en 1975, Milner, y posteriormente Augustine, en 1981, y Leonard, en 1991, demostraron que una mejoría mayor al 75% en reducción de crisis, se correlaciona con un incremento en el IQ [1 – 3]; otros estudios documentan mejoría en todas las áreas cognitivas [4 – 6]. Sin embargo, cuando se analiza aisladamente el dominio "memoria verbal" se observan pérdidas en dicha función [1, 2, 7, 8].

Si la intervención interesa el lóbulo no dominante se reportan alteraciones en el dominio "memoria visual" [5, 6]. Sin embargo, la mejoría de la memoria se describe en aquéllos pacientes que obtienen una reducción de crisis mayor al 75% [2, 8, 9].

Elliott y cols. Estudiaron los cambios estructurales post lobectomía temporal encontrando reducción volumétrica en hipocampo contralateral, fornix y cuerpos mamilares pero sin poder correlacionar estos cambios con los cambios cognitivos postquirúrgicos [10].

Hermann, en 1995, y Helmstaedter, en 1996, demostraron que a mayor tiempo transcurrido desde el inicio de la epilepsia y el momento en que se realiza la cirugía, se produce un efecto negativo en la memoria post-quirúrgica [7, 11].

En la cirugía del lóbulo frontal se ha demostrado que, luego de las resecciones frontales, también hay pérdida de funciones ejecutivas y de memoria [1, 12, 13], mientras que Helmstaedter documentó que en los en quienes se lograba el control total de las crisis tras la lobectomía frontal, había mejoría en la memoria de corto plazo [14].

En el estudio de Göteborg, Engman comparó 70 adultos que fueron estudiados, sometidos a lobectomía temporal, 26 del lado dominante y 28 del lado no dominante, y 12 con epilepsia del lóbulo frontal que fueron comparados con un grupo control. En la fase pre-operatoria los grupos del lóbulo temporal tenían mayor deterioro en 2 variables de memoria, y en la evaluación post-operatoria no se documentó deterioro de las mismas y hubo incremento en la escala total de IQ y en el rendimiento del IQ en todos los grupos quirúrgicos, mientras en el grupo de epilepsia del lóbulo frontal, sólo se incrementó el rendimiento del IQ [15].

Moosa y Wyllie consideran que "El efecto directo de la cirugía de la epilepsia en el resultado cognitivo depende de dos factores clave: la función que está presente en la zona epileptogénica que debe eliminarse y la disfunción fuera de la zona epileptogénica causada por la epilepsia. Los estudios sobre el resultado cognitivo en niños después de varios tipos de cirugía de epilepsia estiman "ningún cambio significativo" en aproximadamente 70% de los niños, la mejora en la cognición en 10% -15% y la disminución en 10% -15%. En los niños pequeños con encefalopatía epiléptica, la disfunción reversible fuera de la zona epileptógena es más grande y, por lo tanto, tienen mejores posibilidades de mejorar el resultado después de una cirugía exitosa. Si la zona epileptogénica alberga una función cognitiva significativa (memoria, lenguaje u otra función), puede producirse una disminución de la función con su resección. Comprender la base fisiopatológica de los cambios cognitivos después de la cirugía de la epilepsia ayuda a aconsejar a los pacientes y sus familias antes de la cirugía" [16].

Mansouri y cols, en 2014, realizaron un estudio retrospectivo comparando pacientes sometidos a lobectomía temporal anterior y amigdalihipocampectomía selectiva, encontrando que no había diferencia significativa en la evolución comparada de ambas técnicas [17].

Krzysztof A. y colaboradores presentan en 2013 un estudio realizado en el Dartmouth-Hitchcock Medical Center, donde se evaluaron retrospectivamente 69 pacientes con epilepsia secundaria a esclerosis mesial. El análisis subdividió el universo en dos grupos, uno en el que a los pacientes se les realizó lobectomía temporal estándar (LTE), y al otro al que se le hizo amigdalo-

hipocampectomia selectiva (AHSe) con una media de seguimiento de 9.7 años (grupo LTE) y otro 6.85 años (grupo AHSe) y se evaluó el control de crisis, evolución cognitiva y psiquiátrica con mediciones de IQ, lenguaje, memoria verbal, atención. Los resultados demostraron, asi como en otras revisiones [21, 22, 25, 28, 29], que no existe diferencia significativa en el control de crisis. Sin embargo, cuando se intentó retirar los anticonvulsivantes hubo más crisis en el grupo AHSe [31].

No hay diferencia en beneficio cognitivo en los pacientes a los que no se les resecó la neocorteza temporal anterior (NTA), sin embargo es importante considerar que la NTA en el humano sano juega un rol menor en memoria episódica y lenguaje [19, 20, 23, 26, 30] y tiene un rol más fuerte en los dominios cognitivos social y emocional [18, 24, 27].

Hay mayor frecuencia de paranoia posquirúrgica (p =0.048) en el grupo de LTE sugiriendo que en los pacientes con enfermedad psiquiátrica prequirúrgica es preferible la AHSe, lo que se explica si se considera que la NTA es considerada corteza paralimbica y anatómicamente está situada entre las regiones límbicas de la amigdala (importante en el procesamiento de estados emocionales con valencia negativa) y la neocorteza temporal (es importante en el procesamiento de información sensorial del medioambiente de índole auditiva, visual y olfatoria) [24, 30]. La disfunción de la NTA puede provocar la activación inapropiada del sistema límbico por experiencias diarias y producir paranoia [31].

La función que se altera de forma más notable en las epilepsias temporales es la memoria declarativa de tipo episódico [32] y en las epilepsias frontales, la memoria de trabajo y funciones ejecutivas [33-35].

Aunque se ha demostrado los impactos a la baja en las diferentes pruebas cognitivas en los pacientes operados, es necesario notar que estos están relacionados a tres factores según Maestu: tiempo de duración de la epilepsia, la frecuencia y el tipo de crisis, además la presencia de lesión contralateral [35]. Mientras que en niños la disfunción cognitiva se debe principalmente a la etiología, las convulsiones, la frecuencia de las descargas epileptiformes interictales y los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos [16].

El proceso de deterioro continua en los pacientes que tienen indicación y no llegan cirugía. Por lo que hay que seleccionar bien al paciente y la técnica más apropiada para lograr el mayor control de crisis y prevenir el avance del deterioro cognitivo inherente a la enfermedad y el uso de medicamentos.

<u>Efectos neurocognitivos de la neuromodulación cerebral.</u>

La epilepsia refractaria a tratamiento médico puede ser devastadora para los pacientes en términos de calidad de vida, causando desde problemas físicos hasta problemas psicológicos y neurocognitivos. Es por ello que en aquellos pacientes que no logran controlar su enfermedad con medicamentos se puede optar por opciones no farmacológicas como la cirugía de epilepsia. Sin embargo hay un grupo de estos pacientes que no son candidatos a tratamientos quirúrgicos resectivos en quienes se puede considerar cirugías paliativas como la estimulación cerebral profunda, estimulación del nervio vago (ENV), y sistemas de neuroestimulación sensible. Dichas técnicas y sus repercusiones en la neurocognición serán descritas en los siguientes apartados.

La neuromodulación es una modalidad terapéutica que utiliza estimulación eléctrica o magnética para inducir modificaciones en los circuitos del sistema nervioso a corto y largo plazo. Los dispositivos para neuroestimulación actualmente aprobados son la estimulación cerebral profunda, estimulación del nervio vago y sistemas de neuroestimulación sensible [(1)].

La neuromodulación puede ser aplicada en regiones específicas o en sus circuitos y conexiones nerviosas [(37)].

En los últimos años el uso de la estimulación cerebral se ha incrementado en pacientes con epilepsia con respuesta insuficiente a los tratamientos farmacológicos. Sin embargo, los mecanismos que contribuyen a la respuesta antiepiléptica de la neuroestimulación no se entienden aún por completo y aún están siendo estudiados [(37)].

La estimulación a alta frecuencia puede causar inactivación de zonas cerebrales mediante la activación de neuronas GABA-ergicas inhibitorias, alterar las concentraciones de potasio extracelular y disminuir el reclutamiento de neuronas a señales epileptógenas. La estimulación de baja frecuencia podría reducir la excitabilidad neuronal mediante la inducción de depresión a largo plazo de estas células gracias a la plasticidad neuronal y cambios en la expresión de genes y proteínas [(37-39)]. La estimulación podría hiperpolarizar las membranas neuronales y alterar sus potenciales de acción para disminuir la actividad epiléptica [(37)].

Estimulación vagal.

Este dispositivo estimula de manera intermitente o crónica el nervio vago izquierdo, reduciendo la intensidad y el número de las crisis. Adicional a su efecto sobre las crisis, se ha observado mejoría en el ánimo y estado de alerta de los pacientes, así como en sus habilidades verbales, memoria y actividades

académicas y profesionales [36]. Los efectos de ENV en la neurocognición pueden ser independientes del control de crisis, pues se ha observado mejoría en este aspecto incluso en los pacientes que no tienen control de sus convulsiones [40 - 42].

El mecanismo de acción no es completamente conocido. Sin embargo se cree que desincroniza la actividad eléctrica del tálamo y la neocorteza cerebral. Eleva el umbral de crisis mediante el incremento de la actividad de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, activando redes neuronales en el locus coeruleus, tálamo, núcleos hipotalámicos y estructuras límbicas [43]. Por otro lado se cree podría modular la excitabilidad cortical al normalizar los niveles de receptores de GABA (tipo A) [44].

Algunas de las razones para colocar ENV son: si el foco de origen epiléptico no se conoce, paciente con depresión como comorbilidad, y pacientes con efectos adversos cognitivos de los fármacos [37]. Algunas situaciones especiales donde se puede considerar son: epilepsia idiopática generalizada sin respuesta a tratamiento médico, mioclonica progresiva, genética/metabólica, estatus epilepticus super refractarios [36].

Es bien conocido que su eficacia en el control de las crisis mejora luego de varios años. Se conoce que durante la fase ictal logra cortar la propagación de la convulsión o disminuir la severidad de la misma [37].

Los pacientes que tienen estimulador vagal con 20-30 Hz tuvieron casi 2 veces mejor respuesta que los grupos control [45, 46].

Según Klinkenberg et al., la ENV no produce ningún efecto adverso en la cognición. En el estudio randomizado de Klinkemberg, 41 niños (4-18 años) con epilepsia refractaria fueron divididos en 2 grupos. El primer grupo, según protocolo, se elevó el voltaje hasta 1.75 mA, mientras que el grupo control permaneció con 0.25 mA. Se realizaron estudios de cognición (test de vocabulario Peabody, prueba de Beery VMI, Coeficiente intelectual) y comportamiento (perfil del estado de ánimo, escala de restricción en epilepsia infantil de Hague y cuestionario PARS III) al principio del estudio (previo a colocar el ENV) y luego controles a los 20 y 39 meses de estar bajo tratamiento. Al final no se encontró ningún efecto negativo en la cognición y adaptación psicosocial. A los 20 meses de seguimiento, el primer grupo (voltaje de 1.75 mA) reportó un aumento de 7.3 puntos en el promedio de Coeficiente Intelectual (CI). Añadido a esto, 26% de los pacientes tuvo una reducción de ≥50% en cuanto al número de crisis, y se observó mejoría en el estado de ánimo en

general. Mientras que en el grupo control no hubo cambios significativos en el aspecto cognitivo [41].

El impacto de ENV ha sido poco estudiado en la población pediatrica. Zamponi estudió a 11 pacientes entre 2 y 35 años con epilepsia de difícil control a quienes se le colocó un ENV. Dicho estudio sugiere que los pacientes implantados antes de los 6 años tienen una mejoría cognitiva y neuropsicológica mayor que pacientes en edades más avanzadas. Las pruebas de cognición utilizadas fueron: escala de Stanford-Binet, escala de Weschler para niños y adultos según la edad; las pruebas de comportamiento (comunicación, habilidades de diario vivir, socialización y habilidades motoras) se midieron con la escala de conducta adaptativa Vinelad. Luego de 1 año de seguimiento, 2 pacientes menores de 6 años tuvieron un incremento de 5 puntos en su nivel de cognición. También se observó un aumento significativo en la capacidad de comportamiento adapatativo, especialmente en el área de comunicación y socialización. Estos beneficios fueron una pequeña parte de la gran mejoría en cuanto a calidad de vida que tuvieron los 11 pacientes según se reportó por ellos mismos y sus familiares [47].

El efecto del tratamiento con el ENV está relacionado a la severidad de la discapacidad mental, con los efectos más positivos en los pacientes con menor incapacidad [48].

Además del dispositivo para estimular el nervio vago de forma convencional existen otros nuevos modelos más recientes, como la ENV inducida por la taquicardia (detecta cambios en ritmo cardiaco) que regularmente precede a los eventos epilépticos, en estos casos el aparato automáticamente emite una descarga extra al ciclo normal con el fin de abortar el evento epiléptico; la estimulación transcutánea del nervio vago (usa la rama auricular del NV), estimulación del trigémino (ramas aferentes terminan en el núcleo solitario del tallo cerebral)[37].

Según el Comité de Neuromodulación de la Liga de Epilepsia Brasileña y el Departamento de Epilepsia de la Academia de Neurología de Brasil sugieren que la estimulación cerebral y la ENV pueden ser considerados como una opción para pacientes con epilepsia refractaria a cualquier edad, incluyendo niños o adultos [36].

Estimulación intracraneal.

La estimulación cerebral consiste en la descarga de corriente al parénquima cerebral a través de electrodos profundos. Puede dirigirse a diferentes lugares dentro del cerebro, tanto a regiones epilépticas o circuitos de propagación. La

estimulación intracraneal puede ir dirigida a los siguientes sitios: tálamo, cerebelo, hipocampo, núcleo caudado y núcleo subtalámico [36, 37, 49].

Estimulación del tálamo.

La estimulación del tálamo se realiza durante la fase ictal para cortar la propagación de la convulsión o disminuir la severidad de la misma.

La estimulación del núcleo anterior del tálamo (NAT) puede disminuir la frecuencia de las crisis en un 20% si se hace con alta frecuencia (>100 Hz) y de forma bilateral, o hasta un 40% si se usa >145 Hz. Estos resultados fueron comparados con un grupo control (no estimulados), en los cuales las crisis disminuyeron sólo un 14% [50]. A pesar de estos hallazgos la FDA no ha aprobado su uso en Estados Unidos, pero sí están siendo utilizados en Europa, Australia y Sur América [37].

La estimulación del tálamo es particularmente efectiva cuando la zona generadora de las convulsiones es en el núcleo anterior del tálamo o si éste núcleo es crucial para la propagación de las crisis [37].

La estimulaciondel NAT es particularmente efectiva en la reducción de crisis en convulsiones tónico-clónicas generalizadas y complejas parciales secundariamente generalizadas [51]. Según el grupo SANTE, quien estudió la estimulación bilateral del NTA a alta frecuencia en 110 pacientes con epilepsia refractaria, concluyeron que la reducción media de crisis fue de 49% en el 1er año y 69% a los 5 años de seguimiento. Los resultados fueron mejores para aquellos pacientes con epilepsia de inicio temporal [50, 52].

En cuanto a neurocognición se refiere, Oh et al. describieron los resultados neuro-psicológicos de 9 pacientes a quienes se les practicó estimulación bilateral del NAT por epilepsia refractaria. Luego de un seguimiento de 34.6 meses en promedio, se documentó una mejoría significativa en la fluencia de palabras y en memoria verbal luego del procedimiento [53]. Adicionalmente, el grupo SANTE reportó mejorías significativas en neurocognición luego de un seguimiento de 5 años también en pacientes quienes fueron sometidos a estimulación del NAT. Los aspectos con mejoría incluyeron: atención, funciones ejecutivas, depresión, ansiedad, cambios de ánimo y funciones cognitivas subjetivas. Sin embargo, cabe mencionar que este último grupo si reportó problemas de memoria en 6.4% de los pacientes estudiados. Estos relacionados directamente con la descarga/estimulación del núcleo y no con la implantación del mismo [52].

En cuanto a los efectos adversos de este procedimiento se recalca el deterioro del estado del ánimo (14%) y en la memoria (13%) [37].

Existe otro núcleo del tálamo que está siendo estudiado para la neuromodulación. Este núcleo es el centromedial (NCMT), y podría estar indicado para en epilepsia generalizada refractaria, particularmente en el Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndromes tipo Lennox y la epilepsia generalizada idiopática [51]. Hay reportes en pacientes con epilepsia tónico-clónica generalizada donde hubo un 50% de pacientes que respondieron al tratamiento, con una reducción ≥ 50% de convulsiones [54]. Mejores resultados se han reportado en el Síndrome de Lennox-Gastaut [55, 56]. Velasco reportó aumento en los puntajes de las escalas de habilidad en pacientes con LG quienes respondieron favorablemente a la estimulación del NCMT. Los pacientes con mejores resultados fueron los que tenían desarrollo normal previo al inicio del síndrome epiléptico [56]. Cuckiert et al reportó mejoría en el nivel de atención en pacientes con estimulación crónica del NCMT que tenían epilepsia generalizada [57].

Estimulación del hipocampo.

Es importante reconocer la importancia que juega el hipocampo en las epilepsias refractarias, siendo la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo la causa más común de este tipo de epilepsias. Por otro lado, esta epilepsia del lóbulo temporal es la que tiene mejores resultados luego de la cirugía resectiva [58, 59].

Velasco et al. documentaron que 55% de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal respondieron a la estimulación crónica del hipocampo luego de un seguimiento en promedio de 18 meses. La reducción media de crisis es este grupo fue de 80% [60, 61].

En ese mismo estudio de Velasco se reportó mejoría con respecto a la memoria verbal y no verbal de los pacientes estudiados. Por el contrario, Boex et al documentaron problemas de memoria transitoria en 2 pacientes de 8 estudiados que tenían epilepsia mesial del lóbulo temporal, a quienes se les realizó estimulación amigdalo-hipocampal [62]. Sin embargo, de forma interesante, la mayoría de series no han mostrado un impacto adverso significativo en las funciones neuropsicológicas y cognitivas [51] a pesar que el hipocampo está sumamente implicado en los procesos de la memoria.

Estimulación cerebelosa

El cerebelo provee una carga importante de estímulos y señales al tálamo, razón por la cual se ha estudiado la estimulación cerebelosa como mecanismo para inhibir o detener las descargas repetitivas que se observan en las epilepsies generalizadas y que se desplazan por el eje cortico-talámico [63].

La estimulación de la corteza cerebelosa no ha arrojado resultados consistentes. Esto posiblemente debido a la localización y sitio de la estimulación cerebelar, y el tipo y severidad de las convulsiones [63].

Sin embargo, la estimulación de los núcleos cerebelosos se ve como una opción potencial para detener las convulsiones generalizadas, según reportes de estudios realizados en animales [63]. La estimulación eléctrica del núcleo dentado del cerebelo en pacientes epilépticos se ha reportado como altamente efectiva. Chkhenkeli estudió un grupo de 150 pacientes con epilepsia que tenían electrodos intracerebrales implantados, y concluyó que la estimulación del núcleo dentado del cerebelo a alta frecuencia (50-100 Hz) suprime tanto la actividade epiléptica cortical como subcortical supratentorial [64].

Cooper y sus colaboradores fueron los primeros en realizer lose studios clínicos en humanos con estimulación cerebelosa en la década de los 70's. Se evalauron 32 pacientes con epilepsia refracctaria a tratamiento médico. 56.2% de los pacientes tuvo una reducción en el número de crisis > 50%. Adicionalmente se reportó majoría en la concentración y en la habilidad para realizer actividades del diario vivir, además de su funcionamiento verbal y memoria [65]. En las series de Cooper no fueron reportados efectos adversos neurológicos ni psicológicos [49, 65].

Por su parte, Van Buren et al. no mostró cambios significativos en inteligencia y memoria luego de la estimulación de la corteza cerebelosa en 5 pacientes con epilepsia refractaria [66].

Estudios más recientes como el de Velasco en 2005, realizado con 5 pacientes con estimulación de la corteza superomedial del cerebelo, reportó una disminución promedio de 59% en el número de crisis luego de un seguimiento de 6 meses [67].

La estimulación cerebelosa permanece como una opción factible para el control de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento, debido al control inhibitorio del cerebelo sobre las funciones talámicas y cerebrales. Sin embargo, estudios de mayor escala deben ser realizados para definir de manera más precisa los resultados [49, 68].

Estimulación sensible (responsive neuro-stimulation):

Es un abordaje de estimulación intracraneal diferente, donde el dispositivo detecta patrones electroencefalográficos e interfiere con la propagación de la actividad epiléptica. El generador se coloca en el cráneo, y funciona mediante bandas o electrodos colocados en las zonas epileptogenas. El generador es

programado para reconocer patrones electroencefalográficos pre-ictales y soltar la descarga en respuesta a la actividad epiléptica [37, 68].

RNS fue aprobada por la FDA en 2013 para epilepsias parciales discapacitantes, en pacientes con epilepsia refractaria mayores de 18 años y con 2 o menos focos epilépticos [51].

Esta técnica es importante en aquellos pacientes que tiene un foco epileptógeno localizado pero la cirugía resectiva de epilepsia no es posible, como en los pacientes donde el foco está en un área elocuente de la corteza [37].

Una serie mostró una reducción de la frecuencia de crisis en 38% en el grupo estimulado, versus 17% en el grupo control [69].

Heck et al no reportaron un impacto negativo en las funciones cognitivas luego de 2 años de seguimiento a pacientes adultos con RNS. Mejoría en el aprendizaje verbal y habilidades visuales espaciales también fueron reportadas en pacientes con epilepsia temporal mesial, mientras que mejorías en el lenguaje y habilidad verbal en general se encontraron en pacientes con focos neo-corticales [70].

Además se ha observado mejoría en la calidad de vida y mejoría en el aspecto cognitivo, específicamente en el aprendizaje con estimulación mesotemporal, y en la capacidad para nombrar objetos o personas con estimulación neocortical luego de 2 años de tratamiento [71].

Los principales efectos adversos de este procedimiento son la cefalea y dolor en el sitio de implantación. No se ha visto alteraciones o cambios en el estado de ánimo o deterioro de cognición [37].

CONCLUSION

La cirugía de epilepsia es una opción que debe considerarse en el paciente epiléptico refractario lo más pronto posible, su eficacia en el control de crisis no está en discusión, los estudios neuropsicológicos ayudan a determinar el daño cognitivo preoperatorio y han demostrado que con la presencia de factores de riesgo perdida funcional como el tiempo de la epilepsia muy prolongado, el tipo de crisis y la frecuencia de crisis, además de la presencia de lesión contralateral deben ser cuidadosamente considerados para definir candidatos quirúrgicos y el tipo de procedimiento a realizar. Porque el proceso de deterioro continua en los pacientes que tienen indicación y no llegan cirugía. Por lo que hay que seleccionar bien al paciente y la técnica más apropiada para lograr el mayor control de crisis y prevenir el avance del deterioro cognitivo inherente a la enfermedad y el uso de medicamentos.

La neuromodulación es una modalidad terapéutica que utiliza estimulación eléctrica o magnética para inducir modificaciones en los circuitos del sistema nervioso a corto y largo plazo. Los dispositivos para neuroestimulación actualmente aprobados son la estimulación cerebral profunda, estimulación del nervio vago y sistemas de neuroestimulación sensible [(36)].

Dentro de la gama de opciones de la estimulación cerebral profunda, cada vez son más los nuevos abordajes de estimulación que se proponen como lo es el núcleo subtalámico, caudado, tracto mamilo-talámico, hipotálamo posterior, globus pallidium, etc. [(51)].

Esta modalidad terapéutica se presenta como una opción terapéutica/paliativa para aquellos pacientes que tienen epilepsia refractaria a tratamiento médico y que tampoco son candidatos para cirugías resectivas de epilepsia.

Las técnicas de neuromodulación aún no se pueden comparar con la cirugía resectiva de epilepsia en cuanto al control de crisis [(72)]. Y es por ello que estas técnicas se deben utilizar como tratamientos complementarios mas no alternativos. Además es importante esperar más y mejores estudios clínicos para poder convertir estas técnicas de neuroestimulación en opciones terapéuticas bien establecidas.

Las ventajas de la estimulación cerebral son: ausencia de efectos adversos sistémicos, interacciones farmacológicas, problemas de apego a tratamiento y teratogenicidad. Además de la intervención inmediata cuando se activa una convulsión. También ofrece ventajas en términos de tolerancia cognitiva, como lo muestra el uso de ENV [(37)].

Por el otro lado, las desventajas que se han visto son: Limitada eficacia en regiones epilépticas extensas o si hay una propagación muy rápida de la actividad epiléptica. Y en la actualidad únicamente se pueden considerar como tratamientos paliativos, para reducir la carga de crisis y mejorar la calidad de vida de los pacientes [(37)].

Referencias bibliográficas:

1. Milner B. Psychological aspects of focal epilepsy and its neurosurgical management. *Adv Neurol.* 1975; 8:299-321.
2. Augustine EA, Novelly RA. Memory and IQ. correlates of seizure control following anterior temporal lobectomy. *Epilepsia.* 1981; 48:317-26.
3. Leonard G. Temporal lobe surgery for epilepsy: Neuropsychological variables related to surgical outcome. *Can J Neurol Sci*. 1991; 18:593–7.
4. Hermann BP, Wyler AR. Neuropsychological outcome of anterior temporal lobectomy. *J Epilepsy*. 1988; 1:35–45.

5. Chelune GJ, Naugle RI, Luders H, Sedlak J, Awad IA. Individual change after epilepsy surgery. Practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*. 1993; 7(1):41–52.
6. Phillips NA, McGlone J. Grouped data do not tell the whole story: Individual analysis and cognitive change after temporal lobectomy. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1995; 17(5): 713–24.
7. Hermann BP, Seidenberg M, Altiner A, Wyler AR. Relationship of age at onset, chronological age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1995; 36(2): 137–45.
8. Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol*. 1984; 15(1):64–7.
9. Rausch R, Crandall PH. Psychosocial status related to surgery and control of temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1982; 23:191–202.
10. Elliot CA, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C, Sankar T. Longitudinal hippocampal and extra-hippocampal microstructural and macrostructural changesfollowing temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2018: 140:128-137.
11. Helmstaedter C, Elger CE. Cognitive consequences of two third anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. *Epilepsia*. 1996; 37(2):171–80.
12. Hebb DO. Man's frontal lobes. *Archives of Neurology and Psychiatry.* 1945; 103:1024.
13. Milner B. Some cognitive effects of frontal lobe lesions in man. *Philos Trans R Soc Lond*. 1982; B298:211–26.
14. Helmsteadter C, Gleissner U, Zentner J, Elger CE. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 1998; 36(7):681–9.
15. Engman E, Andersson-Roswall L, Malmgren K. Pre- and postoperative general neurocognitive status and memory in 70 epilepsy surgery patients. *Acta Neurol Scand*. 2001: 103:351-9.
16. Moosa ANV, Wyllie E. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2017; 24(4):331-9.
17. Mansouri A, Fallah A, McAndrews MP, et al. Neurocognitive and seizure outcomes of selective amygdalohyppocampectomy versus anterior temporal lobectomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2014; 306382.
18. Cacioppo JT, Berntson GG. Social neuroscience. Psychology Press; New York: 2005. 45.
19. Casanto DJ, Killgore WD, Maldjian JA et al. Neural correlates of successful and unsuccessful verbal memory encoding. *Brain Lang* 2002; 80:287-95.
20. Cheung MC, Chan AS. Memory impairment in humans after bilateral damage to lateral temporal neocortex. *Neuroreport* 2003; 14:371-4.
21. Clusman H, Schramm J, Kral T et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97:1131-41.
22. Helmstaedter C, Elger CE, Hufnagel A, et al. Different effects of left anterior temporal lobectomy, selective amygdalohippocapectomy, temporal cortical lesionectomy on verbal learning, memory, and recognition. *J Epilepsy* 1996; 9:39–45.
23. Kirchhoff BA, Wagner AD, Maril A, et al. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci*. 2000; 20:6173–80.
24. Mesulman MM. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. ed 2. Oxford University Press; New York: 2000. 81
25. Morino M, Uda T, Naito K et al. Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav*. 2006; 9:95–100.
26. Ojemann GA, Dodrill CB. Intraoperative techniques for reducing language and memory déficits with left temporal lobectomy. *Adv Epileptol* 1987; 16:327–30.
27. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007; 130:1718–31.
28. Paglioli E, Palmini A, Paglioli E et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45:1383–91.
29. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N et al. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: corticalamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2008; 108:517–24.
30. Wong C, Gallate J. The function of the anterior temporal lobe: a review of the empirical evidence. *Brain Res* 2012; 1449:94–116.
31. Bujarski KA, Hirashima F, Roberts DW et al. Long-term seizure, cognitive, and psychiatric

outcome following trans-middle temporal gyrus amigdalohippocampectomy and standar temporal lobectomy. J Neurosurge 2013; 119(1): 16-23.
32. Thomson PJ, Corcoran R. Everyday failures in people with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S1820.
33. Martin P, Maestu F, Koronis E et al. Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Estudio de seguimiento pre-postquirúrgico. *Rev Neurol* 1997; 25: 2057.
34. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 46776.
35. Maestu F, Martin P, Sola RG, et al. Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Neurol* 1999; 28 (8): 793-8.
36. Terra VC, D'Andrea-Meira I, Amorim R, et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74:1031-34.
37. Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. *Seizure* 2017; 44:169-75.
38. Boon P, Raedt R, De Herdt V, Wyckhuys T, Vonck K. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009; 6:218-27.
39. Johanshahi A, Mirnajafi-Zadeh J, Javan M, Mohammad-Zadeh M, Rohani R. The antiepileptogenic effect of electrical stimulation at different low frequencies is accompanied with change in adenosine receptors gene expression in rats. *Epilepsia* 2009; 50:1768-79.
40. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42:203-10.
41. Klinkenberg S, Van den Bosch CN, Majoie HJ, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy – a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17:82-90.
42. McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, et al. Quality of lige after vagus nerve simulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Euro Neurol* 2003; 50:16-9.
43. Lara JC, Duarte WR, Rodenas G. Cirugía de epilepsia en pediatría: ¿Por qué?, ¿Cuándo?, ¿Cómo? En: Jerez Magaña AA & Lara Girón JC. Clínicas de Neurociencias: Apuntes de epilepsia en la infancia y adolescencia. 1ª Ed. Guatemala: Humana Editores; 2016. pp. 175-213.
44. Marrosu F, Serra A, Melecia A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABAa receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 55:59-70.
45. Amar AP, Degiorgio CM, Tarver WB, Apuzzo ML. Long term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73:104-108.
46. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson A. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4.
47. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010; 43:29-34).
48. Halbook T, Lundgren J, Stjerniqvist K, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behavior and mood. *Seizure* 2005; 14:504-13.
49. Fountas KN, Kapsalaki E, Hadjigeorgiou G. Cerebellar stimulation in the management of medically intractable epilepsy: a systematic and critical review. *Neurosurg Focus* 2010; 29:E8.
50. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:899-908.
51. Morace R, Di Gennaro G, Quarato P, et al. Deep brain stimulation for intractabile epilepsy. *J Neurosurg Sci* 2016; 60:189-198.
52. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. SANT Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84:1017-25.
53. Oh YS, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim SC, Shom YM. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure* 2012; 21:183-187.
54. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizure. *Epilepsia* 1992; 33:841-851.
55. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control

seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47:295-304.

56. Velasco AL, Velasco F, Jeménez F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47:1203-12.
57. Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM, et al. Centro- median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. Seizure 2009; 18:588-92.
58. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311-318.
59. Engel J Jr. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr* 2013; 13:198-204.
60. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable complex partial seizures of the temporal lobe. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97:329-32.
61. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48:1895-1903.
62. Boex C, Seeck M, Vulliemoz S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2011; 20:485-90.
63. Kros L, Rooda OH, De Zeeuw C, Hoebeek F. Controlling cerebellar output to treat refractory epilepsy. *Trends Neurosci* 2015; 38:787-799.
64. Chkenkeli SA, Sramka M, Lortkipanizde GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106:318-29
65. Cooper IS, Amin, I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98:192-96.
66. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48:407-16.
67. Velasco F, Carrilo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46:1071-1081.
68. Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 140:11-25.
69. Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77:1295-304
70. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results in the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 55:432-41.
71. Loring DW, Kapur R, Meador KJ, Morrell MJ. Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56:1836-44.
72. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79:345-353.

Capítulo 13

Plasticidad cognitiva y rehabilitación postquirúrgica..

David Andrés González PhD[1]

Jason R Soble PhD[2]

Alicia Kruzelock BS[1]

1. University of Texas Health Science Center at San Antonio, Department of Neurology, San Antonio, Texas, EEUU.
2. University of Illinois at Chicago, Department of Psychiatry, Chicago, Illonois, EEUU.

✉ *gonzalezd15@uthscsa.edu*

Abreviaturas:

AE: Ataque(s) epiléptico(s).
ATL: Lobectomía temporal anterior.
fMRI: Resonancia magnética funcional.
RNS: Neuro estimulación responsiva.
TBI: Lesión cerebral traumática.
TLE: Epilepsia del lóbulo temporal.
VNS: Estimulación vagal.

Como se ha descrito a largo en este volumen, la epilepsia no tratada puede causar deterioro significativo en la cognición, la cual es una causa independiente de limitaciones funcionales. Entre las personas que han fallado dos o más ensayos de medicamentos antiepilépticos, la cirugía resectiva es una intervención eficaz para reducir la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, la cirugía cerebral puede crear a déficits cognitivos. Este capítulo revisará brevemente el impacto típico de la cirugía en la cognición, la plasticidad cognitiva en el contexto de la cirugía de epilepsia y las estrategias de rehabilitación cognitiva en la cirugía de epilepsia.

Intervenciones auirúrgicas

Aproximadamente el 50% -73% de los casos sometidos a cirugía de epilepsia tienen un ataque epiléptico de origen temporal [(1)]. Aproximadamente el 68% de las lobectomías temporales anteriores (ATL) quedan libres de ataques epilépticos (AE) un año después de la cirugía, aunque esta libertad de AE puede disminuir con el tiempo [(2)].

Sherman y colegas [(3)] realizaron un meta-análisis de estudios donde evaluaron la cognición antes y un año después de ATL. Para ser incluidos en este análisis, los estudios tenían que tener más de 20 pacientes y usar índices de cambio confiables o basados en regresión al evaluar la cognición. Veintitrés estudios

cumplieron los criterios de inclusión, que incluyeron 2012 pacientes, y aproximadamente el 70% de los pacientes obtuvieron libertad de AE (no todos los estudios tenían información sobre todos los dominios cognitivos). Con respecto a la memoria verbal, el 44% de los pacientes ATL izquierdo y el 20% de los pacientes con ATL derecha tuvieron disminución significativa. La disminución de memoria visual fue aproximadamente equivalente para ATL izquierdo y derecho (23% y 21%, respectivamente). Mejoramiento en la memoria verbal se encontró en el 7% de la ATL izquierda y en el 14% de los casos ATL de la derecha. Aumentación en memoria visual se encontró en el 15% de ATL izquierdo y en el 10% de ATL derecho. El cambio de lenguaje sólo se evaluó en los casos de ATL izquierda, donde mejoramiento fue poco frecuente y aproximadamente el 34% de los pacientes tuvieron una disminución significativa en la denominación. El 10% de casos con ATL izquierda y el 21% de los casos ATL derecho tuvieron una disminución en la fluidez verbal. Por el contrario, el 27% de ATL izquierda y el 16% de casos ATL derecha tuvieron aumentos significativos en la fluidez verbal.

Más allá de la disminución significativa de la memoria verbal, la amnesia catastrófica es un resultado raro, pero posible, de ATL. El caso del paciente H.M. [4, 5] es un ejemplo de la profunda amnesia anterógrada que puede ocurrir cuando se eliminan ambas estructuras mesiales temporales o se eliminan estructuras temporales de un lado y las estructuras contralaterales son disfuncionales [6]. Además de cambios prominentes en la memoria y en el lenguaje después de ATL, pueden producirse cambios visuales. El más común es un déficit de campo visual cuadrático debido al impacto en las radiaciones ópticas a través del lóbulo temporal. Pueden ocurrir cambios cognitivos agudos tales como inhabilidad de denominación y disfasia global, pero estos resultados suelen ocurrir a corto plazo y resolverse dentro de semanas [2].

La lobectomía frontal puede resultar en afasias expresivas o déficits motores, aunque éstos se minimizan con el tiempo y los déficits motores gruesos prolongados son raros [2]. Cirugía en los lóbulos parietales u occipitales pueden resultar en secuelas neuropsicológicas, como deficiencias sensoriales o visuales, pero estas secuelas son menos bien caracterizadas que con ATL. No se ha demostrado que otras intervenciones quirúrgicas, como la neuroestimulación responsiva (RNS) o la estimulación del nervio vago (VNS), tengan un impacto negativo en la cognición [7, 8].

Plasticidad en el Cerebro

Aunque el enfoque es a menudo en las pérdidas cognitivas que pueden ocurrir después de la intervención quirúrgica, el meta-análisis de Sherman y colegas [(3)] señaló que una mejora significativa en diferentes dominios cognitivos también puede ocurrir. Algunas de estas mejoras pueden ser mantenidas por la neuroplasticidad. Neuroplasticidad se refiere a la maleabilidad de las neuronas y sus conexiones en el cerebro, apoyando cambios cognitivos a través de la vida. Antes se pensaba que la neurogénesis sólo era posible durante un "período crítico" y subsecuentes conexiones neuronales eran inmutables, sin embargo, hay ahora mucha evidencia a lo contrario. Se ha descubierto que factores externos influyen en la integración de nuevas neuronas en el giro dentado, conocido particularmente para la neurogénesis a lo largo de la edad adulta [(9)]. Este concepto de la reestructuración de la conectividad neural en el cerebro tiene una variedad de aplicaciones clínicas, particularmente en pacientes con déficits neurológicos.

En los pacientes con epilepsia, la reorganización neural puede ocurrir con el tiempo sin tener cirugía, lo que se atribuye a cambios plásticos compensatorios en respuesta a la disfunción del foco del AE [(10, 11)]. Además, la reorganización neural después de la cirugía ha sido documentada en tareas de lenguaje y memoria [(10, 11, 12)]. Bonelli y colegas [(10)] estudiaron a 44 pacientes dominantes del hemisferio izquierdo que se sometieron a ATL y se les administró tareas de lenguaje (es decir, denominación, fluidez verbal) como pruebas neuropsicológicas tradicionales y tareas de fMRI. En comparación con los cambios esperados de los controles, los autores encontraron que la reorganización preoperatoria de los pacientes ATL izquierdos al hipocampo posterior izquierdo se correlacionó con mejoras postoperatorias, mientras que la reorganización postoperatoria al lóbulo frontal contralateral estuvo positivamente correlacionada con déficit. La plasticidad de la red lingüística no se encontró en los pacientes con resección derecha, probablemente debido a la menor necesidad de reorganización con lateralización izquierdo para lenguaje [(10)].

La plasticidad también se ha observado para el funcionamiento de la memoria. En un estudio de 46 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (TLE) cuya memoria se evaluó con fMRI y las tareas neuropsicológicas tradicionales antes y 4 meses después de la operación, ciertas activaciones del hipocampo se asociaron con cambios en la memoria. En particular, la reorganización preoperatoria al lóbulo temporal medial posterior ipsolateral en pacientes con resección izquierda se correlacionó con funciones postoperatorias positivas de memoria, mientras que la misma reorganización postoperatoria se correlacionó

con la disminución de la memoria [11]. Sidhu y colegas [12] examinaron la plasticidad a lo largo de 12 meses, evaluando la memoria verbal y visual en 36 pacientes con TLE izquierdo y derecho preoperatorio ya los 3 y 12 meses postoperatorios - los cambios se compararon con un grupo de controles sanos. Los resultados a los 12 meses mostraron que las mejoras en la memoria verbal y visual después de ATL izquierda se asociaron con una mayor activación contralateral (hipocampo anterior derecho, cingulado anterior derecho, lóbulo parietal derecho). La disminución de la memoria después de la ATL izquierda no se puede predecir con fiabilidad usando fMRI. Las mejoras de memoria después de ATL derecha también se asociaron con activaciones contralaterales (estructuras mesiales temporales izquierda anterior, corteza orbitofrontal, giro frontal inferior e injerto). La principal excepción fue que la activación del hipocampo posterior izquierdo a los 3 meses se asoció con disminución posquirúrgica de la memoria. En particular, los cambios de plástico fueron dinámicos de 3 a 12 meses, y la activación del hipocampo posterior izquierda disminuyó a los 12 meses, lo que sugiere una mayor eficiencia en la memoria con el tiempo después de la resección [12].

Además del funcionamiento de la materia gris y la plasticidad en el lenguaje y la memoria, también se han observado cambios en la integridad de la materia blanca en pacientes con epilepsia focal. En una muestra de 26 pacientes con epilepsia, un volumen mayor de corpus callosum preoperatorio -particularmente en la región posterior- fue predictivo de mejoría postoperatoria en la memoria de trabajo, pero no en otra memoria [13]. Estos resultados pueden aplicarse para refinar la evaluación del riesgo de disminución postoperatoria en la memoria y el lenguaje.

Rehabilitación Cognitiva

Aunque cambios positivos pueden ocurrir después de la cirugía, los déficits ocurren regularmente. Sin embargo, la magnitud de los déficits y su impacto funcional no necesitan permanecer presentes. Las estrategias de rehabilitación cognitiva pueden usarse para fomentar la plasticidad y generar cambios positivos, o para compensar por los déficits para mejorar el funcionamiento. Mientras que la rehabilitación cognitiva se ha investigado extensamente en el contexto de la lesión cerebral traumática (TBI) y ataques cerebrales [14], hay un escasez de estudios de alta calidad que investigan su efectividad en pacientes con epilepsia [15, 16]. Aunque un resumen reciente [17] sugiere que la rehabilitación cognitiva puede ser beneficiosa para la atención y la memoria en pacientes con epilepsia, los autores notaron limitaciones como la falta de estudios

controlados (por ejemplo, sólo 2 estudios emplearon asignación alaleatoria), la variabilidad en los grupos de pacientes y la falta de normalización de los protocolos de rehabilitación cognitiva.

Con respecto a los estudios individuales, uno encontró que la rehabilitación después de ATL tuvo efectos beneficiosos. La rehabilitación se caracterizó por 30 días de educación individualizada; atención individualizada, memoria y entrenamiento de funciones ejecutivas; terapia ocupacional; psicoterapia; y, actividades sociales. Se observaron efectos tres meses después de la cirugía en el aprendizaje verbal y el reconocimiento entre los pacientes con TLE (N = 112) que habían sido sometidos a resección, de modo que estas medidas se mantuvieron estables o mejoradas, mientras que las que no recibieron rehabilitación tuvieron cuatro veces más riesgo de disminución. Sin embargo, la rehabilitación no afectó el recuerdo verbal retardado ni la memoria figural, y se encontró que aquellos con TLE izquierda se beneficiaron menos en comparación con aquellos con TLE derecha [(18)]. Otro estudio con un grupo mixto (N = 44) notó que un curso de 6 semanas con educación y estrategias cognitivas produjo mejoras tres meses después de la cirugía en el aprendizaje y memoria verbal y memoria subjetiva, aunque los resultados también parecían estar influenciados por varios factores demográficos (edad más joven, menos educación) y clínicos (memoria más baja al principio del estudio y los síntomas depresivos) [(19)]. Otro estudio (N = 42) encontró que estrategias de compensación para la memoria mejoró la memoria verbal y la percepción subjetiva de la memoria en los candidatos quirúrgicos de TLE izquierda evaluados 1 mes después de la intervención [(20)].

Con respecto a estrategias de memoria específicas, un estudio (N = 38) encontró que las estrategias de visualización ayudaron un año después de la cirugía en la memoria verbal inmediata y tardía para los pacientes ATL izquierdos pero no derechas; pero el estudio no comparó diferentes estrategias de memoria [(21)]. Más allá de la cognición, otro estudio retrospectivo (N = 139) mostró que tres semanas de terapia cognitiva, ocupacional, de salud mental y de lenguaje después de la cirugía se asoció positivamente con el estatus laboral dos años después. En particular, este efecto fue más robusto para individuos que fueron empleados antes de la cirugía, estaban sin AE después de la cirugía, eran más jóvenes en el momento de la cirugía y no tenían un trastorno de personalidad [(22)]. Colectivamente, estos estudios individuales sugieren algunas promesas potenciales para las estrategias de rehabilitación cognitiva después de la cirugía de epilepsia; Sin embargo, se necesita una investigación sistemática futura utilizando protocolos estandarizados y estudios de control aleatorizado para mejor entender su eficacia [(16)].

Existen otras estrategias de rehabilitación, aunque no se han investigado en la cirugía de epilepsia. El Congreso Americano de Medicina de Rehabilitación revisó la literatura y actualizó guías de práctica para la rehabilitación de déficits en memoria después de una lesión cerebral [14]. Estos incluyen instrucción individual o grupal en estrategias de memoria "interna" y "externa", y técnicas de aprendizaje sin errores para aquellos con problemas de memoria profundos. Las estrategias de memoria interna incluyen técnicas tales como asociaciones visuales y verbales (por ejemplo, método de loci), o uso de técnicas de organización y elaboración (por ejemplo, agrupación semántica). Las estrategias de memoria externa incluyen aprender cómo utilizar eficazmente portátiles o dispositivos electrónicos para compensar la codificación defectuosa de la memoria. El aprendizaje sin errores se basa en que la memoria procesal está intacta aunque hay deterioro de la memoria declarativa. Usa la enseñanza repetitiva de una habilidad o un hecho hasta que un paciente puede realizarlo sin error. Aunque ha sido demostrado ser eficaz para aprender una habilidad o un hecho particular, no suele transferir a las situaciones nuevas. Dado que está fuera del alcance de este capítulo, el lector interesado es referido a varios manuales creados para facilitar la implementación y optimización de la rehabilitación cognitiva en lesiones cerebrales (por ejemplo: Haskins et al, 2012 [23]; Powell, 2013 [24]; Sohlberg & Turkstra, 2011 [25]). Además, otras especialidades, como la terapia ocupacional y terapia de hablanza, pueden ayudar en la rehabilitación de otros déficits quirúrgicos, como las habilidades motoras o del lenguaje.

Conclusiones

En conclusión, la cirugía de epilepsia puede resultar en cambios cognitivos significativos. La fMRI ha demostrado que la reorganización funcional ocurre tanto antes como después de la cirugía, y diferentes activaciones en el cerebro predicen la presencia de mejoras o déficits cognitivos posquirúrgicos. Relativamente pocos estudios se han centrado en la rehabilitación cognitiva después de la cirugía de epilepsia, pero aquellos que se han centrado en la memoria encontraron resultados prometedores con respecto a la memoria en sí y el funcionamiento en general (por ejemplo, la situación laboral). Las investigaciones están limitadas por pequeñas muestras de conveniencia, estandarización limitada y falta de control aleatorio. Estudios en el futuro pueden abordar estas limitaciones, y tratar de cerrar la brecha entre la plasticidad funcional y la investigación de rehabilitación. Por ejemplo, ¿existen ciertas estrategias de rehabilitación que fomenten la reorganización funcional asociada con cambios

posquirúrgicos positivos? Un enfoque que promueve nuestra comprensión teórica de la rehabilitación, y que aplica estrategias cognitivas eficaces, mejorará las vidas de aquellos que sufren de limitaciones cognitivas después de la cirugía de epilepsia.

Referencias bibliográficas:

1. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; 630853. http://doi.org/10.1155/2012/630853.
2. Jehi L, Gonzalez-Martinez JA, Bingaman WE. Outcome and complications of epilepsy surgery. In E. Wyllie (Ed.) *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice (6th ed.)*. Wolters Kluwer. 2015.
3. Sherman y cols (2011).
4. Dossani RH, Missios S, Nanda A. The Legacy of Henry Molaison (1926–2008) and the Impact of His Bilateral Mesial Temporal Lobe Surgery on the Study of Human Memory. *World Neurosurgery*. 2015; *84*(4):1127–35. http://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.04.031.
5. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1957; *20*(1):11–21. http://doi.org/10.1136/JNNP.20.1.11.
6. Kapur N, Prevett M. Unexpected amnesia: Are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery? *Brain*. 2003; 126(12):2573–85. http://doi.org/10.1093/brain/awg275.
7. Loring DW, Kapur R, Meador KJ, Morrell MJ. Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(11):1836–44. http://doi.org/10.1111/epi.13191.
8. Vonck K, Raedt R, Naulaerts J, et al. Vagus nerve stimulation…25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014; 45:63–71. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.005.
9. Shaffer J. Neuroplasticity and Clinical Practice: Building Brain Power for Health. *Frontiers in Psychology*. 2016; 7:1118. http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01118.
10. Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, et al. Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia*. 2012; 53(4):639–50. http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03433.x.
11. Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, et al. Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study. *Brain : A Journal of Neurology*. 2013; 136(Pt 6):1889–900. http://doi.org/10.1093/brain/awt105.
12. Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, et al. Memory network plasticity after temporal lobe resection: a longitudinal functional imaging study. *Brain: A Journal of Neurology*. 2016; 139(Pt 2):415–30. http://doi.org/10.1093/brain/awv365.
13. Blackmon K, Pardoe HR, Barr WB, et al. The corpus callosum and recovery of working memory after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015; 56(4):527–34. http://doi.org/10.1111/epi.12931.
14. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Updated Review of the Literature From 2003 Through 2008. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011; 92(4):519–30. http://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.015.
15. Barr W. (2016). Cognitive Rehabilitation for Epilepsy: What Do We Really Know? *Epilepsy Currents*. 2016; 16(2):87–8. http://doi.org/10.5698/1535-7511-16.2.87.
16. Mazur-Mosiewicz A, Carlson HL, Hartwick C, et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: Current state of knowledge. *Epilepsia*. 2015; 56(5):735–44. http://doi.org/10.1111/epi.12963.
17. Farina E, Raglio A, Giovagnoli AR. Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Research*. 2015;

109:210–8. http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.017.

18. Helmstaedter C, Loer B, Wohlfahrt R, et al. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 2008; 12(3), 402–9. http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.11.010.

19. Radford K, Lah S, Thayer Z, Miller LA. Effective group-based memory training for patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 22(2), 272–8. http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.021.

20. Koorenhof L, Baxendale S, Smith N, Thompson P. Memory rehabilitation and brain training for surgical temporal lobe epilepsy patients: A preliminary report. *Seizure*. 2012; 21(3), 178–82. http://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.001.

21. Jones MK. Imagery as a mnemonic aid after left temporal lobectomy: Contrast between material-specific and generalized memory disorders. *Neuropsychologia*. 1974; 12(1), 21–30. http://doi.org/10.1016/0028-3932(74)90023-2.

22. Thorbecke R, May TW, Koch-Stoecker S, Ebner A, Bien CG, Specht U. Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment 2 years after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2014; 55(5), 725–33. http://doi.org/10.1111/epi.12573.

23. Haskins EC, Cicerone K, Dams-O'Connor, K, Eberle R, Langenbahm D, Shapiro-Rosenbaum A. (2012). *Cognitive Rehabilitation Manual: Translating Evidence-based Recommendations into Practice.* ACRM Publishing.

24. Powell T. (2013). *The Brain Injury Workbook: Exercise for Cognitive Rehabilitation (2nd ed.).* Speechmark.

25. Sohlberg, M.M. & Turkstra, L.S. (2011). *Optimizing Cognitive Rehabilitation: Effective Instructional Methods.* Guilford Press.

Capítulo 14

Rehabilitación neuropsicológica en epilepsia.

Abreviaturas:

CI: Coeficiente intelectual.
ELT: Epilepsia del lóbulo temporal.
fRM: Resonancia magnética funcional.
MMPI: Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnesotta.
SMA: Área motora suplementaria.

Ana Ruth Díaz Victoria MSc [1].

1. Jefe de la Unidad de Cognición y Conducta. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". México

✉ anaruthdv@hotmail.com

Introducción, Epilepsia y Neuropsicología

La neuropsicología es una especialidad de la psicología que estudia las relaciones entre el cerebro y el comportamiento [(1)], e incluye el estudio de los procesos psicológicos y su relación con el cerebro en condiciones normales, patológicas y evolutivas. La epilepsia es un trastorno paroxístico del sistema nervioso central, recurrente, con manifestaciones estereotipadas, resultado de una descarga neuronal excesiva, hipersincrónica y autolimitada; se explica como una descarga electrofisiológica anormal que involucra a un grupo neuronal y su origen es multifactorial [(2)]. El síndrome epiléptico se asocia con diversos cambios cognoscitivos, conductuales y de personalidad, y ello obliga a generar estrategias de intervención para este tipo de pacientes [(3)].

La neuropsicología tiene un rol esencial en el abordaje de la epilepsia, ya que proporciona información acerca de los efectos que tienen las crisis en las funciones corticales superiores a través de la medición de las habilidades conductuales y cognitivas, así como de sus alteraciones. Además, la participación de esta disciplina no sólo se representa por el diseño, la administración e interpretación de los instrumentos neuropsicológicos de evaluación, sino que también incluye actividades de neuroimagen funcional (fRM), mapeo cortical o procedimientos anestésicos intracarotídeos, como lo son las pruebas provocativas supraselectivas [(4)].

Manifestaciones cognoscitivas en la epilepsia.

Se ha documentado en reiteradas ocasiones que la epilepsia produce alteraciones en los procesos cognoscitivos, y que dicho deterioro puede deberse a múltiples factores, tales como la etiología del daño, la edad de inicio, tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento, frecuencia y tipo de las crisis, así como fármacos utilizados para su control [5, 6].

Dentro de los procesos cognitivos afectados por la epilepsia, la memoria es, sin duda, el que más se ha estudiado. Temple (2004) [7] realizó un análisis de la naturaleza de las alteraciones mnésicas en la epilepsia del lóbulo temporal, y considera que la naturaleza de éstas se debe a que los lóbulos temporales tienen una participación activa en los procesos de codificación y almacenamiento de la información, a que las descargas que no tienen una manifestación clínica en la fase interictal pueden afectar a la memoria, a que la utilización de algunos medicamentos antiepilépticos pueden agravar los problemas de memoria y, finalmente, que la presencia de status epilépticos puede causar daños estructurales a las regiones responsables de los procesos mnésicos [8].

La memoria presenta alteraciones en diversas modalidades, a saber [5, 9]:

- Dificultades en tareas puras de memoria a corto plazo (aunque en ocasiones se puede deber a los problemas de atención que produce la politerapia farmacológica).
- Hallazgos diferenciados en las tareas de memoria episódica. Mientras los pacientes que responden a la terapia farmacológica suelen ubicarse dentro de los percentiles superiores en las pruebas de recuerdo moderado, los pacientes que son resistentes al tratamiento farmacológico muestran un patrón inverso.
- Alteraciones selectivas a un determinado tipo de material en función de la localización del foco epileptogénico, esto es, las lesiones izquierdas se relacionan con alteraciones de la memoria verbal y, en contraparte, las lesiones derechas se asocian con alteraciones de la modalidad no verbal de la memoria.

También se han documentado alteraciones del lenguaje en pacientes con ELT izquierda [10, 11], y en las funciones ejecutivas [12, 13].

Con relación al rendimiento intelectual existen evidencias no consensuadas. Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal presentan un

CI más cercano a la media. Sin embargo, Adam y colaboradores (1996) [14], reportaron 30 pacientes epilépticos que fueron evaluados, incluso después del tratamiento quirúrgico, mostrando una media de CI global de 88 (rango de 51 a 113). Maestú y colaboradores (2000) [9] evaluaron a un grupo de pacientes epilépticos farmacorresistentes y otro grupo de casos controlados farmacológicamente. Si bien es cierto que el grupo de pacientes resistentes a tratamiento farmacológico puntuó más bajo, esta diferencia no fue significativa con respecto al desempeño del grupo contrario. Dentro del ámbito forense, Díaz Victoria y cols. (2005) [15] realizaron un estudio para conocer las características de rendimiento intelectual y personalidad en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que hubieran cometido algún delito penal, en comparación con epilépticos no delincuentes, delincuentes no epilépticos y sujetos control sanos, todos pareados por edad y escolaridad. Aunque la muestra fue pequeña, se encontraron datos significativos interesantes. En la evaluación de la inteligencia, los dos grupos de epilépticos (delincuentes y no delincuentes) coincidieron en tener las puntuaciones más bajas en la subprueba de retención de dígitos (relacionada con funciones de la memoria verbal), mientras que en los resultados sobre personalidad a través del MMPI, se destacó la elevación de las escalas 2 (Depresión) y 8 (Esquizofrenia) como una combinación constante en todos los sujetos epilépticos. No hay resultados concluyentes acerca de que la presencia de la epilepsia del lóbulo temporal tenga alguna relación con la comisión de actos delictivos.

En el caso de la población infantil y adolescente, se ha documentado que el cociente intelectual tiende a estar por debajo de 70 (cociente límite o ya con discapacidad intelectual), además de alteraciones en la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y dificultades en el aprendizaje [16, 17, 18].

Manifestaciones psicológicas y conductuales en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT).

La ELT requiere de una atención especial, debido a sus manifestaciones clínicas neuropsicológicas. En este tipo de epilepsia, se pueden observar momentos diferentes en su expresión: preictal, ictal e interictal.

En la fase preictal, que ocurre varias horas antes de la presencia del ictus (crisis), los pacientes refieren cambios en el estado de ánimo que suelen ser de tipo depresivo, de manera que estas manifestaciones se consideran como síndromes prodrómicos [19].

La fase ictal, que inicia objetivamente con los trazos electroencefalográficos correspondientes, puede debutar con el aura. Si éste es el caso, los pacientes refieren la presencia de: a) sensaciones viscerales (abdominales o torácicas, sensaciones epigástricas, ansiedad o miedo), b) síntomas que acompañan a las sensaciones viscerales (*déja-vu*, *jamais-vu*, alucinaciones visuales complejas, taquicardia, taquipnea, micropsia, macropsia, pensamientos forzados, alucinaciones olfativas, gustativas, auditivas, sensación de levitación, despersonalización, recuerdos súbitos, representación peculiar consciente de experiencias psíquicas, etc.), y c) aura sin sensaciones viscerales (pánico, experiencias no descriptibles).

El segundo momento de la fase ictal, está representado por la presencia de las crisis parciales complejas, en las que se observa alteración de la conciencia (el paciente se desconecta del medio), así como sintomatología intelectual (afasia, distorsiones mnésicas como *déja-vu* o *jamais vu*, despersonalización, disociación, pensamientos forzados, bloqueos del pensamiento y períodos de ensoñación, entre otros). Asimismo, también puede observarse sintomatología afectiva (miedo, depresión, experiencias placenteras y displacenteras, ansiedad, enojo, etc.), sintomatología psicosensorial (ilusiones y alucinaciones de diversa índole) y sintomatología psicomotora (desde automatismos simples hasta formas complejas de actividad) [20].

Hasta este momento, las posibilidades del abordaje neuropsicológico son obviamente nulas en los períodos previos y durante el ictus. Sin embargo, en el estado propiamente interictal existen características psicológicas y conductuales específicas que deben considerarse con más detalle. En 1977, Bear y Fedio determinaron diferencias entre los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierda, en comparación con pacientes cuyo foco epileptógeno era contralateral [21]. Así, los pacientes con ELT derecha mostraban tendencias emocionales y negación de sus dificultades, mientras que los pacientes con ELT contralateral exhibieron una tendencia a la racionalización, con un énfasis excesivo de sus rasgos conductuales. También se describieron rasgos tales como dependencia, alteraciones en el comportamiento sexual, viscosidad, religiosidad, hipergrafia, depresión y agresividad, entre otros [21, 22], llegando incluso, en ocasiones excepcionales, a una extrema condición de psicosis interictal. Blumer (1999) plantea la existencia de una entidad específica que denomina "síndrome de personalidad de la epilepsia del lóbulo tem-

poral" [23]. Devinsky y Najjar (1999) hacen controversia sobre la existencia de este síndrome, aludiendo a la heterogeneidad de las condiciones entre las personas con ELT, aunque reconocen que este tipo de pacientes presenta frecuentemente alteraciones de conducta y personalidad [24]. Actualmente, en el DSM-5 se reconoce la existencia del cambio de personalidad debido a otra afección médica, en la que se especifica que puede ser debido debido a epilepsia del lóbulo temporal [25].

Rehabilitación neuropsicológica y rehabilitación cognitiva.

La rehabilitación neuropsicológica consiste en "la aplicación de un conjunto organizado de métodos, tareas y procedimientos dirigidos a la reorganización de los sistemas funcionales, con el fin de restablecer los procesos psicológicos alterados. Está orientada a la recuperación de los aspectos cognitivos, conductuales, emocionales y psicosociales que facilitan la reintegración del paciente a su entorno" [26].

En este sentido, y considerando que la epilepsia es un padecimiento que afecta no sólo a los procesos cognitivos de la persona, sino también las esferas conductual, afectiva y psicosocial, resulta imperativo abordar las alternativas de atención neuropsicológica. A partir de ello, es importante mencionar que, como se revisará posteriormente, la mayor parte de los reportes está dedicado a la rehabilitación cognitiva, no así a la intervención neuropsicológica. ¿En dónde reside la diferencia?

La rehabilitación cognitiva tiene como único fin la atención o remediación de los procesos cognitivos que son afectados por el daño neurológico. La rehabilitación neuropsicológica, por otra parte, implica a la esfera cognitiva, pero también incluye a los procesos conductuales, emocionales y psicosociales que ocasiona el mismo daño [27].

Prigatano (1999) plantea 13 principios en la rehabilitación neuropsicológica que están orientados a abordar de forma integral los déficits en personas con daño cerebral [28]. Si aplicamos tales principios a la intervención de los pacientes con epilepsia, debemos destacar su interés por conocer la experiencia subjetiva de la persona, por comprender que el cuadro sintomático (además de los problemas propiamente neurológicos y farmacológicos) es también una mezcla de características cognoscitivas y de personalidad premórbidas y, por tanto, se debe conocer su propia interacción y dinámica.

Sohlberg y Mateer (2001), por otra parte, enfatizan la alianza terapéutica entre todos los actores que participan en la vida del paciente con

afección cerebral [29]. En este modelo se incluye, por tanto, la participación activa no sólo del paciente, sino también la familia, los cuidadores y el personal de salud involucrado. Asimismo, expresan especial interés en el conocimiento y comprensión del estilo de vida del paciente, incluyendo habilidades, objetivos, valores, relaciones, roles, personalidad y patrones de conducta. Por lo anterior, y para prácticamente todos los casos, la atención debe ser individualizada [30].

Evidencia de la rehabilitación cognitiva en pacientes epilépticos postquirúrgicos.

Queda claro entonces que los déficits cognitivos en la epilepsia pueden tener efectos negativos en el funcionamiento diario de los pacientes. Por tal motivo, una de las tareas esenciales de la neuropsicología es conocer la evolución de las alteraciones cognitivas, así como formular e implementar metodologías rehabilitatorias, con el fin de elevar los recursos cognitivos del paciente para desenvolverse satisfactoriamente frente a todas las exigencias del medio.

Existe vasta literatura relacionada con los efectos postquirúrgicos en pacientes con epilepsia primaria o secundaria. Los hallazgos son variados, aunque, estrictamente hablando, la clínica neuropsicológica está obligada a ofrecer rehabilitación cognitiva en todos los casos en los que exista evidencia de dificultades, ya que los resultados impactan directamente en la vida de los pacientes.

Aunque ya se había reportado previamente un caso parecido [31], Bulteau y cols. (2015) [32] presentaron una serie de 6 casos de niños, entre 8 y 14 años, a los que se les practicó hemisferectomía izquierda debido a encefalitis de Rassmussen. A pesar de que cuatro de los seis niños presentaban afasia prequirúrgica, dos de ellos empeoraron su cuadro después de la intervención. Los autores discuten la participación de la plasticidad cerebral en la reorganización funcional del lenguaje e indican que, con los resultados expuestos, los procesos lingüísticos tienen momentos críticos en su desarrollo; por ejemplo, mientras que la sintaxis y la fonología muestran una especialización temprana y por tal motivo estuvo más afectada en estos pacientes después de la cirugía, los procesos léxico-semánticos mostraron una mayor recuperación, debido a la participación del hemisferio derecho en su desarrollo, sugiriendo un potencial pre-existente de ambos hemisferios para este proceso. Estos datos serían especialmente importantes para considerarse en el trabajo de rehabilitación cognitiva durante la infancia.

En este sentido, debe considerarse que cuando existe una lesión cerebral temprana, los efectos de ésta impactan sobre el desarrollo de los procesos psíquicos, y no necesariamente sobre su alteración (este aspecto depende directamente de la edad en la que se presenta la lesión). El desarrollo psicológico es un proceso dinámico y, por ello, el diagnóstico y la intervención neuropsicológicos deben estar basados en el conocimiento de que las funciones psicológicas se encuentran en desarrollo y que este desarrollo muestra una relación directa con la maduración del sistema nervioso central y con los aspectos psicosociales que rodean la experiencia de vida del niño.

La rehabilitación cognitiva en los pacientes adultos, por otra parte, sigue lineamientos diferentes. Muñoz Céspedes y Tirapu Ustárroz (2001) plantean que en el caso de la población adulta, la intervención debe estar dirigida a la restauración de la función dañada, a la compensación de la función perdida y a la optimización de las funciones residuales [(33)]. Para Tsvetkova [(34 - 38)], la enseñanza rehabilitatoria tiene dos vías para su realización: la utilización del fondo de reserva (es decir, una función se desarrolló a lo largo de la vida a través de múltiples aferentaciones y, aunque en la adultez no se utilizan todas, éstas se van a un fondo de reserva que se actualiza cuando existe una lesión) y la creación de nuevos sistemas funcionales (se refiere a la incorporación de nuevos componentes a una función, mismos que no formaron parte del desarrollo de dicho proceso). Con base esto, la autora desarrolla una serie de principios psicofisiológicos, psicológicos y psicopedagógicos que orientan la metodología rehabilitatoria. Estos planteamientos son útiles no sólo para el trabajo con pacientes epilépticos, sino que son aplicables en casos de daño cerebral en general.

Witt y Helmstaedter (2015) indican que existen dos tipos de factores que influyen en el curso de la enfermedad y, por tanto, en su tratamiento [(13)]. Los primeros son factores estáticos, que son variables que no sufren cambios a lo largo de la vida, como puede ser la instalación de una lesión durante la infancia. El segundo tipo de factores son los dinámicos, que sufren variaciones a lo largo de la vida. En este grupo se encuentra la epilepsia activa (presencia de crisis y descargas interictales), el tratamiento farmacológico (que puede variar en función de sus resultados) y la comorbilidad psiquiátrica. En su conjunto, tales aspectos generan cuadros complejos y variados de la misma entidad nosológica.

En el estricto campo de la rehabilitación cognitiva, uno de los primeros estudios sistematizados fue el de M.K. Jones (1974) [39], en la Universidad de McGill. Ella documentó 38 pacientes con resección por esclerosis mesial temporal (18 con daño izquierdo, 18 con daño derecho y 2 amnésicos con daño bilateral), comparados con sujetos controles. Trabajó con métodos de imaginería visual en la elaboración de estrategias para recordar tres listas de pares asociados de palabras, incluyendo concretas y abstractas. Los resultados demostraron que los pacientes con daño izquierdo se beneficiaron parcialmente de la rehabilitación, los pacientes amnésicos no obtuvieron ningún beneficio de la actividad y los pacientes con lesión derecha se desempeñaron igual que los sujetos controles. Todos tuvieron seguimiento a un año.

Mosca y cols. (2014) [40] documentaron el caso de una paciente de 57 años de edad, con esclerosis mesial temporal izquierda y epilepsia refractaria a tratamiento. Fue atendida para su rehabilitación un año después de la cirugía por presentar problemas de memoria. Refieren que se atendió sólo durante doce semanas, con una frecuencia de dos veces por semana. La evaluación de resultados la realizan a través de la re-aplicación de los instrumentos de evaluación clínica y la realización de resonancia funcional pre y post-tratamiento, en la que se reflejan los cambios en la organización funcional del cerebro. Este reporte evidencia ventajas importantes en el tratamiento de este tipo de pacientes: se realizó un programa de rehabilitación corto e intensivo, basado en un perfil cognitivo que consideraba las funciones conservadas, fue aplicado un año después de la instalación de la lesión postquirúrgica, fue sometido a prueba con instrumentos tecnológicos diferentes a la clínica (fRM) y produjo efectos positivos que se mantuvieron a lo largo del tiempo.

No se ha determinado si la edad avanzada sea un factor importante en el posible empeoramiento postquirúrgico en este tipo de pacientes. Dewar y cols. (2016) [41] presentaron una serie de 12 pacientes mayores de 60 años de edad, de los cuales, 11 refirieron mejoría, ocho mencionaron una satisfacción excelente al tratamiento y el 50% resultaron totalmente libres de crisis.

Ha habido otros intentos de intervención menos exitosos. Koorenhof et.al. (2012) [42] trabajaron con pacientes postquirúrgicos de ELT comparados con sujetos controles. Además de la valoración cognitiva, su intervención consistió en cuatro horas de rehabilitación de la memoria

repartidas en tres sesiones, que incluyeron estrategias para la manipulación mental de nueva información y tareas de memoria visual, principalmente. De manera adicional se realizaron 40 sesiones de entrenamiento cerebral con la plataforma computarizada Lumosity. Los resultados no fueron consistentes. La mejoría cognitiva reportada por los pacientes estaba asociada con la mejoría en el estado de ánimo, y no con los efectos terapéuticos. Los sujetos sanos mostraron un mejor desempeño en la plataforma. Llama la atención el programa extremadamente breve de intervención clínica dirigida, otorgando mayor importancia a un programa virtual invariable. Los efectos de este tipo de entrenamiento, en todo caso, muestran poca relación con las actividades de la vida diaria de los pacientes que tienen daño cerebral.

Ljunggren y cols. (2015) [43], realizaron un seguimiento a dos años de pacientes con resección frontal debido a epilepsia del lóbulo frontal, la segunda más frecuente en las epilepsias focales, formando tres grupos (lateral, premotor/SMA y mesial/orbital). Los hallazgos más importantes se encontraron en el grupo de resección lateral, en el que, a pesar de haber tenido menos mejoría en las pruebas de inteligencia, a nivel individual los cambios se reflejaron en puntajes dentro de lo normal en casi todas las variables, excepto la referente al razonamiento verbal. A pesar de tales hallazgos, llama la atención que no se documente si los pacientes recibieron alguna forma de terapia, lo cual dificulta el análisis de los resultados a la luz de los avances en rehabilitación neuropsicológica.

Como puede observarse, los documentos son de naturaleza variable. Mazur-Mosiewicz y cols. (2015) [44] realizaron una revisión acerca de la efectividad de la rehabilitación cognitiva después de una cirugía de epilepsia. Documentaron que las técnicas más comúnmente utilizadas en la rehabilitación cognitiva de pacientes con epilepsia se relacionaban con la formación de estrategias compensatorias internas, uso de aditamentos de memoria externa, psicoeducación, entrenamiento de la memoria verbal y visual, y ejercicios para el mejoramiento de la atención y las funciones ejecutivas. En dicha revisión se clasifican indicadores de calidad para el análisis de los artículos publicados. Con relación a los indicadores relacionados con la intervención, destacan que no existe un consenso para definir claramente las intervenciones quirúrgicas, lo cual complica la comparación de resultados derivados de tales procedimientos. Un segundo indicador se relacionó con la falta de una definición clara de las intervenciones rehabilitatorias. Como se ha visto a lo largo del presente capítulo, las descripciones de las metodologías de

rehabilitación suelen ser escasas o con falta de rigor. Cuando esto ocurre, resulta prácticamente imposible duplicar, poner a prueba o transferir tales metodologías, lo cual constituye el tercer indicador, relacionado con la falta de rehabilitación estandarizada entre los pacientes. Finalmente, poca utilización de instrumentos neuropsicológicos válidos y estandarizados representa el cuarto indicador. Adicionalmente señalan las deficiencias en el uso de criterios validados para evaluar la efectividad de la rehabilitación, así como el seguimiento a mediano o largo plazo (mayor a seis meses).

Desde otra perspectiva, además de documentar el mejoramiento en las funciones cognitivas en pacientes sometidos a cirugía de ELT, también se han reportado nuevos déficits. Algunos de ellos se relacionan con disminución en la memoria verbal y en las tareas de denominación, especialmente en los sujetos focos epileptógenos lateralizados izquierdos [(44)], aunque este aspecto no ha sido suficientemente estudiado.

Aspectos psicosociales de la epilepsia y su intervención.

A pesar del extenso conocimiento que se tiene acerca de la enfermedad que ahora nos ocupa, es frecuente que los pacientes comenten acerca de las limitaciones que sufren por el estigma social. En las escuelas, en los trabajos o en los lugares públicos, presenciar una crisis convulsiva de alguna persona aún resulta un evento que genera curiosidad, incertidumbre o, en el peor de los casos, temor. Las personas con epilepsia se ven obligadas a ocultar esta información para evitar discriminación de quienes los rodean.

Sin embargo, también existen otras formas de preocupaciones frecuentes que limitan a los pacientes en diferentes actividades cotidianas, como manejar, hacerse cargo del cuidado de hijos muy pequeños, etc., por lo que la frecuencia de las crisis, así como la mala adherencia al tratamiento, pueden agravar esta situación. De manera que no es raro que, además de que la epilepsia se asocia con alteraciones conductuales y de personalidad como se mencionó previamente, las nuevas condiciones psicosociales favorecen la presencia de cuadros afectivos, como por ejemplo la depresión, y ello afecta su calidad de vida.

La calidad de vida es un concepto que se ha desarrollado en los últimos años. Incluye aspectos relacionados con la adaptación del paciente a su condición específica, y considera, entre otras cosas, el apoyo familiar y social, el desempeño laboral, el impacto que tiene la presencia de déficit

cognitivo o psiquiátrico en la vida, el uso de medicamentos, la autoestima y la percepción que tiene el paciente acerca del apoyo que recibe [45 - 48].

Desafortunadamente, los pacientes con epilepsia son portadores de un padecimiento crónico, y además muestran la incertidumbre acerca del posible agravamiento de su condición, o de la próxima aparición de la crisis y su probable repercusión (por ejemplo, una caída que implique lesiones corporales más o menos graves).

Es por ello que, desde el punto de vista psicosocial, se identifican varias dimensiones de análisis en los pacientes epilépticos que afectan la calidad de vida, y que requieren de especial énfasis. Sin ser las únicas, se pueden destacar las siguientes:

Estigma social.

Hace algunos años, durante la evaluación neuropsicológica, un paciente candidato a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal comentó acerca de su brillante trayectoria académica y sus logros, mostrando como resultado un alto rendimiento intelectual. Se desempeñaba como gerente de una cadena de restaurantes importante en su ciudad natal. En una ocasión tuvo una crisis parcial compleja que incluyó no sólo automatismos y desconexión del medio, sino también realizó actos muy complejos (se sentó en una mesa con comensales y empezó a comer del plato de uno de ellos). Este hecho generó una profunda queja por parte de los clientes que tuvo como resultado el despido del paciente, independientemente de su excelente eficiencia laboral. En el momento de la evaluación, él estaba desempleado.

Villa Rodríguez (2017) [1] menciona que es de suma importancia que la familia cuente con la información necesaria para la atención de este tipo de pacientes. Con ello se entiende que el diagnóstico oportuno y profesional ofrece, por sí mismo, información y relativa certidumbre acerca del curso del padecimiento. La familia se involucra en un proceso psicoeducativo para la atención de su paciente, conociendo las formas de manifestación de las crisis y llevando un registro diario y preciso de la frecuencia, duración y tipo de éstas. Estos datos, que son proporcionados al médico que atiende, enriquecen el conocimiento de la semiología del paciente, por lo que favorece su adecuado manejo farmacológico. Asimismo, es importante que la familia sepa exactamente qué hacer y qué no hacer cuando ocurre una crisis. Moreno-Moreno y cols. (2014)

plantean que las familias y cuidadores de los pacientes con afección cerebral tienen necesidades específicas relacionadas también con el padecimiento, y que su satisfacción repercute en menor o mayor medida en la atención del familiar [49]. Las más comúnmente reportadas se relacionan con: la necesidad de recibir información, de recibir apoyo emocional, instrumental, comunitario, profesional y de integración en el proceso del tratamiento.

Estado afectivo-emocional del paciente con epilepsia.

El estado afectivo-emocional de los pacientes con alguna afectación cerebral, presenta una triple condición. La primera condición se relaciona con el desarrollo afectivo de su historia natural, es decir, las condiciones familiares, sociales, su historia de vida, etc., aspectos que son relativamente similares a las personas que viven con él. La segunda condición se relaciona con los efectos adaptativos que tienen los pacientes al instalarse la lesión, o al ser diagnosticado el padecimiento. Con ello, los pacientes tienen una reacción afectiva a la noticia y a la nueva forma de vida, que puede manifestarse como ira, enojo, depresión, etc. La tercera y última condición está relacionada directamente con la zona cerebral afectada, esto es, pacientes con lesiones en el sistema límbico, lóbulos frontales o hemisferio derecho, principalmente, desarrollan alteraciones afectivas ampliamente documentadas. En el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, como se comentó previamente, ésta es una condición recurrente. Prigatano [28] plantea que el paciente con alguna patología neurológica central presenta comportamientos que son resultado de varios factores: el daño cerebral que le subyace, el tipo de afectación o discapacidad que éste provoca, el impacto que tienen tales limitaciones en la vida del paciente con respecto a su condición premórbida y el medio en el que el comportamiento del paciente se expresa. En dependencia de estas características, es posible ofrecer diferentes formas de abordaje terapéutico, por ejemplo, técnicas conductuales, cognitivo-conductuales, cognitivas e intrapersonales [50].

En este sentido, es muy importante proporcionar el apoyo necesario a los pacientes de este tipo, ya que el propio estado emocional muestra una honda repercusión en su calidad de vida.

Crail-Meléndez y cols. (2012) [51] realizaron un estudio piloto con pacientes diagnosticados con epilepsia del lóbulo temporal y depresión, a los que se les proporcionó un programa de terapia cognitivo-conductual. Se hicieron dos grupos de 12 y 11 pacientes respectivamente (los

grupos se hicieron en función de la participación de dos terapeutas entrenados en este tipo de terapia, ambos dirigidos por un terapeuta experto líder). A todos los pacientes se les realizó una evaluación de depresión y de calidad de vida antes, a la mitad y al final del tratamiento, y recibieron un total de 16 sesiones semanales de terapia. El tratamiento lo terminaron únicamente 16 de los 23 pacientes iniciales, de los cuales, 15 eran mujeres, con un promedio de edad de 34 años, 62% desempleados, 62% solteros y el 87% con una escolaridad mínima de preparatoria (12 años de escolaridad). Todos los pacientes estaban diagnosticados con ELT y depresión, mientras que 10 de ellos 16 (62%) cumplieron criterios para trastorno de ansiedad. Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la medición de la depresión, así como en la calidad de vida (uso de medicamentos, control de las crisis, comorbilidad psiquiátrica). Las únicas escalas que no mostraron una mejoría significativa se relacionaron con el funcionamiento social y el funcionamiento cognitivo. Cabe señalar que no se les proporcionó ninguna terapia cognitiva y, por otro lado, la mayor parte de ellos dependían de la presencia permanente de un cuidador por el riesgo de las crisis, lo que afectaba severamente este indicador.

Por tales razones es fundamental proporcionar al paciente herramientas que le permitan desarrollar habilidades adaptativas que le permitan enfrentar los desajustes emocionales provocados por la enfermedad.

Envejecimiento cognitivo acelerado.

Basado en el concepto "demencia epiléptica" acuñado por Gowers en 1889, Breuer y cols. analizaron el envejecimiento cognitivo acelerado que ocurre en la epilepsia [52]. Originalmente, la demencia epiléptica fue descrita como parte de la evolución de pacientes que habían tenido un inicio de la enfermedad durante la infancia, habían sido resistentes a tratamiento, y la acumulación de medicamento, además de la presencia de crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas durante décadas, favorecían el declive gradual de las funciones cognitivas. El resultado final era, por lo tanto, un "modelo crónico de acumulación" de deterioro que podía ser similar al de algunas formas de demencia.

Siguiendo esta línea, Breuer y cols [53] plantean que el deterioro cognitivo se puede explicar a través del "modelo del segundo golpe" (*"second-hit model"*). Para estos autores, el envejecimiento normal muestra de forma inherente una pérdida de plasticidad cerebral. Adicional-

mente, la reserva cognitiva del paciente puede sufrir una pérdida irreversible debido a un primer golpe (por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico), en el que existe un deterioro cognitivo, pero también una potencial recuperación de estas funciones, al menos parcialmente. Un segundo golpe (por ejemplo, la epilepsia), produciría entonces un deterioro cognitivo en cascada que no podría tener recuperación debido a la reserva cognitiva disminuida. En combinación e interacción con los cambios esperados en el envejecimiento normal, el envejecimiento cognitivo se presenta de forma acelerada, por lo que el perfil cognitivo de los pacientes en esta situación es semejante al de personas de mayor edad.

Evidentemente, este deterioro cognitivo acelerado puede impactar directamente en el funcionamiento familiar, laboral y social en general, lo que repercute en la calidad de vida de los pacientes.

Costos del cuidado en la epilepsia.

No existen estudios detallados en América Latina acerca de lo que cuesta mantener una enfermedad crónica como lo es la epilepsia. Sin embargo, en la consulta resulta cotidiano escuchar que los pacientes han perdido su adherencia al tratamiento farmacológico debido a los altos costos de los medicamentos que, en países como los nuestros, si la persona afectada no pertenece a un sistema de salud pública, cubrir los gastos de este tópico puede resultar francamente insostenible.

Independientemente del método que se utilice para la medición de costos que implica este padecimiento, Frost y cols. (2000) [(54)] señalan varios criterios que se deben considerar. Por ejemplo, cuando el paciente es ambulatorio, los gastos que pueden generar costo son los relacionados con consultas médicas (medicina interna, pediatría, ginecología/obstetricia, neurología, salud mental), urgencias, cirugía ambulatoria, laboratorio y radiología, entre otros. En el paciente hospitalizado, aunque no definen los rubros, deben considerarse las consultas médicas emergentes, cirugías, dispositivos, equipo y los cargos por la estancia intrahospitalaria.

Adicionalmente a la atención realizada con facultativo, se encuentra también el rubro relacionado con la adquisición de las prescripciones médicas, cuyo costo puede ser variable, pero casi nunca mínimo. Además, los efectos cognitivos de los medicamentos antiepilépticos están asociados con su eficacia en el control de las crisis (a mayor eficacia,

más problemas cognitivos). Los efectos adversos de los fármacos constituyen el mayor factor en el incumplimiento de las prescripciones médicas, así que las quejas cognitivas son razones comunes para discontinuar la medicación [4]. Si se suman los costos de los medicamentos consumidos en mono y politerapia, así como los efectos cognitivos adversos que producen, es comprensible por qué los pacientes suelen tener una pobre adherencia al tratamiento, lo que aumenta el riesgo para presentar nuevas crisis.

Por lo tanto, el costo del cuidado de la salud en los pacientes con epilepsia debe conocerse con detalle, saber cómo afecta su calidad de vida y predecir posibles complicaciones de índole económica en la atención.

Conclusiones

La neuropsicología juega un papel determinante en el estudio y abordaje de las personas con epilepsia. En la tarea de diagnóstico, se ha desarrollado la instrumentación necesaria para el conocimiento de los procesos cognitivos, afectivos y conductuales, no sólo en la valoración tradicional, sino también a partir de la utilización de nuevas tecnologías, como ocurre con la resonancia magnética funcional. El monitoreo neuropsicológico transquirúrgico, cuando el caso lo amerita, es fundamental para la preservación de las funciones motoras y cognitivas de los pacientes, principalmente lenguaje y memoria. Su ejercicio requiere de un entrenamiento meticuloso que permite evaluar, en poco tiempo, el funcionamiento del sujeto, mientras el neurocirujano estimula eléctricamente y mapea las regiones elocuentes y no sintomáticas, favoreciendo así un mejor pronóstico funcional del paciente.

Por otra parte, la neuropsicología también se encarga de la intervención neuropsicológica en este tipo de pacientes. La rehabilitación cognitiva (que se encuentra incluida en la rehabilitación neuropsicológica global) está justificada en los pacientes epilépticos, ya que la propia patología se asocia con alteraciones en la cognición. Se considera también que la epilepsia es una entidad nosológica que puede tener diferentes variables que se combinan dinámicamente, tales como la naturaleza de le lesión, el uso y variación de los medicamentos utilizados, la comorbilidad psiquiátrica y las alternativas de tratamiento (por ejemplo, el quirúrgico).

A pesar de que se han hecho grandes esfuerzos para tratar los defectos cognitivos de los pacientes epilépticos, no se han logrado establecer los lineamientos generales que permitan la elaboración de programas en

rehabilitación sólidos. Las técnicas que más se han utilizado para la rehabilitación cognitiva de estos pacientes, son las relacionadas con la formulación de estrategias internas, el uso de aditamentos de memoria, entrenamiento de las diferentes modalidades de la memoria (verbal y no verbal), ejercicios para el mejoramiento de otros procesos y la psicoeducación. Sin embargo, no se ha visto una aplicación sistemática de técnicas que pueda generar resultados confiables y transferibles a otros pacientes de las mismas características. La etiología y localización de la lesión, el número de sesiones ejercidas en el plan rehabilitatorio, los métodos y técnicas utilizados, los procesos psicológicos que se enfatizan, la utilización de programas computarizados comparados con procedimientos clínicos, el seguimiento a largo plazo, la evaluación de resultados y el mantenimiento y aplicación de tales resultados en las actividades de la vida diaria son sólo algunos puntos que requieren de mayor consenso, lo que permitiría otorgarle mayor validez al uso efectivo y oportuno de las herramientas rehabilitatorias.

El aspecto cognitivo no es el único punto de interés de la neuropsicología. Para cubrir las necesidades de la rehabilitación neuropsicológica global, se requiere también de identificar los aspectos psicosociales del paciente y su enfermedad. Estos aspectos incluyen, en primer término, la calidad de vida. De esta forma, la psicoeducación a la familia y la comunidad acerca de este problema nos acerca cada más a la ablación del estigma social, que tantas limitaciones funcionales causa. Adicionalmente, hay que considerar las alteraciones neuropsiquiátricas que se incluyen en el padecimiento, sino también su abordaje a través de la canalización correcta a los especialistas formados específicamente para atender patologías comórbidas como la depresión, la ansiedad, el envejecimiento cognitivo acelerado, y otras. Finalmente, la sensibilidad hacia las condiciones económicas del paciente y de los costos de la propia enfermedad, también deben estar presentes, ya que puede dañar el proceso de tratamiento.

Con todo esto, se observa que, a pesar de que la epilepsia se explica por un malfuncionamiento cerebral, sus alcances rebasan y extralimitan el contenido del cráneo. La condición dinámica –y a veces inestable- de los pacientes con epilepsia, sus limitaciones sociales y su comorbilidad psiquiátrica atentan contra la calidad de vida ideal de la persona que la padece.

Por lo tanto, siempre es buen momento para convocar a manos nuevas, jóvenes y de alta especialización que se involucren en el cuidado y atención de los pacientes con epilepsia, en la generación de una instrumentación diagnóstica sólida, en la formulación de metodologías rehabilitatorias confiables y en el ámbito de la investigación, para que se desarrollen líneas de conocimiento que permitan conocer de forma profunda y certera, los aspectos más específicos de la enfermedad.

Referencias bibliográficas:

1. Villa-Rodríguez MA, Navarro Calvillo ME, Villaseñor-Cabrera TJ. (eds.). (2017). *Neuropsicología clínica hospitalaria*. Ciudad de México: Manual moderno.
2. Feria-Velasco A, Martínez de Muñoz D, Rubio-Donnadieu F. (1997) *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales.* México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
3. Trimble M, Schmitz B. (eds.) (2002) *The neuropsychiatry of epilepsy.* New York: Cambridge University Press.
4. Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assesment in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010; 18(1-2):3-12. PMID: 20471914. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.02.019.
5. Maestú F, Martín P, Sola RG, Ortiz T. Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Revista de Neurología.* 1999; 28(8):793-8. PMID: 10363325.
6. Dodrill CB. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual neuropsychological, emotional and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1986; 27(4):399-411. PMID: 3087744.
7. Temple CM. (2004) Developmental amnesias and acquired amnesias of childhood. En A.D. Baddeley, M. Kopelman y B.Wilson (eds.) *The essential handbook of memory disorders for clinicians*. Inglaterra: John Wiley & Sons.
8. Téllez-Alanís MCB. (2017). Alteraciones de la memoria en las enfermedades neurológicas. En M.A. Villa-Rodríguez, M.E. Navarro Calvillo y T.J. Villaseñor-Cabrera (eds.), Neuropsicología clínica hospitalaria. Ciudad de México: Manual moderno
9. Maestú F, Martín P, de Sola RG, et al. Neuropsicología de la epilepsia parcial temporal: comparación entre pacientes farmacorresistentes y pacientes controlados farmacológicamente. *Rev Neurol*. 2000; 31(9):817-21. PMID: 11127081.
10. Caciagli L, Bernhardt B, Hong SJ, Bernasconi A, Bernasconi N. Functional network alterations and their structural substrate in drug-resistant epilepsy. *Front Neurosci.* 2014; 8:411. PMID: 25565942. PMCID: PMC4263093. DOI: 10.3389/fnins.2014.00411.
11. Nakai Y, Jeong JW, Brown EC, et al. Three- and four-dimensional mapping of speech and language in patients with epilepsy. *Brain*. 2017; 140(5):1351-70. PMID: 28334963. PMCID: PMC5405238. DOI: 10.1093/brain/awx051.
12. Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012; 98(1):1-13. PMID: 22100147. PMCID: PMC3398387. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.10.009
13. Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure.* 2015; 26:65-68. PMID: 25799904. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.018.
14. Adam C, Clemenceau S, Semah F, et al. Variability of presentation in medial temporal lobe epilepsy: a study of 30 operated cases. *Acta Neurol Scand.* 1996. 94(1):1-11. PMID: 8874586.
15. Díaz-Victoria AR, Balbuena-Basaldúa LL, Trujillo-Granados I, Idrovo-Velandia AJ. Personalidad y rendimiento intelectual en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), delincuentes y no-delincuentes. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2005; 6(4):297-304.

16. Sherman EM, Brooks BL, Fay-McClymont TB, et.al. Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: is the WISC-IV a useful tool? *Epilepsia.* 2012; 53(6):1060-6. PMID: 22554239. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03493.x
17. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM., et.al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia.* 2008; 49(4):608-14. PMID: 18070088. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x
18. Lhatoo SD, Sander JW. The epidemiology of epilepsy and learning disability. *Epilepsia*. 2001; 42 Suppl 1:6-9; discussion 19-20. PMID: 11422344.
19. Devinsky O, Vázquez B. (1993). Behavioral changes associated with epilepsy. *Neurol Clinics.* 1993; 11(1):127-49. PMID: 8441366.
20. Cummings J. (1985) Epilepsy: ictal and interictal behavioral alterations. In: Clinical Neuropsychiatry. Orlando: Grune & Stratton.
21. Bear D, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurology.* 1977; 34(8):454-67. PMID: 889477.
22. Wuerfel J, Krishnamoorthy ES, Brown RJ, et al. Religiosity is associated with hippocampal but not amygdale volumes in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(4):640-2. PMID: 15026516. PMCID: PMC1739034.
23. Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*. 1999; 53(Suppl 2):S9-S12.
24. Devinsky O, Najjar S. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology.* 1999; 53(Suppl 2):S13-S25.
25. American Psychiatric Association. (2014). DSM-5 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5a Edición. México: Editorial Médica Panamericana.
26. Díaz-Victoria AR (2017). Intervención neuropsicológica. En M.A. Villa-Rodríguez, M.E. Navarro Calvillo y T.J. Villaseñor-Cabrera (eds.), *Neuropsicología clínica hospitalaria*. Ciudad de México: Manual moderno.
27. Wilson, B. (2008). Neuropsychological rehabilitation. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008; 4:141-62. PMID: 17716045. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141212.
28. Prigatano G (1999) *Principles of neuropsychological rehabilitation.* New York: Oxford University Press.
29. Sohlberg M, Mateer C. (2001) *Cognitive rehabilitation. An integrative neuropsychological approach.* New York: The Guilford Press.
30. Mateer C. (2006) Introducción a la rehabilitación cognitiva. En J.C. Arango-Lasprilla Rehabilitación neuropsicológica (pp. 1-14). México: Manual Moderno.
31. Borgstein J, Grootendorst C. (2002) Clinical picture. Half a brain. *Lancet.* 2002; 359(9305):473-9. PMID: 11853792. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07676-6.
32. Bulteau C, Grosmaitre C, Save-Pédebos J, et al. Language recovery after left hemisferectomy for Rassmussen encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2015; 53:51-7. PMID: 26519666. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.07.044.
33. Muñoz-Céspedes JM, Tirapu-Ustárroz J. (2001) *Rehabilittación neuropsicológica*. Madrid: Editorial Síntesis.
34. Tsvetkova LS. (1985). Rehabilitación en casos de lesiones focales del cerebro. La Habana: Editorial Pueblo y Educación.
35. Tsvetkova LS. (1998). Hacia una teoría de la enseñanza rehabilitatoria. En Quintanar L. (Ed.), Problemas teóricos y metodológicos de la rehabilitación neuropsicológica. México: Universidad Autónoma de Tlaxcala.
36. Tsvetkova LS. (1998). Bases teóricas, objetivos y principios de la enseñanza rehabilitatoria. En Quintanar L. (Ed.), Problemas teóricos y metodológicos de la rehabilitación neuropsicológica. México: Universidad Autónoma de Tlaxcala.
37. Tsvetkova LS. (1999) Neuropsicología del intelecto. Análisis neuropsicológico de la alteración y el restablecimiento de la actividad intelectual y del pensa-

miento lógico-verbal en casos de lesiones locales del cerebro. México: Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
38. Luria AR, Tsvetkova LS. (1981). La resolución de problemas y sus trastornos. (M. Cerverda, trad.). Barcelona: Fontanella.
39. Jones MK. (1974). Imagery as a mnemonic aid after lest temporal lobectomy: contrast between material-specific and generalized memory disorders. *Neuropsychologia*. 12(1):21-30. PMID: 4821186.
40. Mosca C, Zoubrinetsky R, Baciu M, et al. Rehabilitation of verbal memoria by means of preserved nonverbal memoriy abilities after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav case reports.* 2014; 2:167-73.
41. Dewar S, Eliashiv D, Walshaw PD, Engel Jr. J, Fried I, Moseley BD. Safety, efficacy, and life satisfaction following epilepsy surgery in patients aged 60 years and older. *J Neurosurg*. 2016; 124(4): 945–51. PMID: 26381254. PMCID: PMC5003535. DOI: 10.3171/2015.3.JNS142317.
42. Koorenhof L, Baxendale S, Smith N, Thompson P. Memory rehabilitation and brain training for surgical temporal lobe epilepsy patients: A preliminary report. *Seizure.* 2012; 21(3):178-82. PMID: 22197200. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.12.001.
43. Ljunggren S, Andersson-Roswall L, Rydenhag B, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome two years after frontal lobe resection for epilepsy- A prospective, longitudinal study. *Seizure.* 2015; 30:50-6. PMID: 26216685. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.05.014.
44. Mazur-Mosiewicz A, Carlson HL, Hartwick C, et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: Current state of knowledge. *Epilepsia*. 2015; 56(5):735-44. PMID: 25809562. DOI: 10.1111/epi.12963.
45. Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study. *Epilepsia.* 2004; 45(7):838-43. PMID: 15230710. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.56903.x.
46. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, et al. Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid. Seizure. 2010; 19(7):432-8. PMID: 20663691. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.06.014.
47. Rossiñol A, Molina I, Rossiñol T, Garcia-Mas A. Calidad de vida y percepción de salud general de personas con epilepsia en función de las crisis, la afectación neurocognitiva, la electroencefalografía, su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. *Rev Neurol.* 2013; 57(1):17-24. PMID: 23799597.
48. Mula M, Sander JW. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open.* 2(4):270–4. PMID: 27703786. PMCID: PMC4995176. DOI: 10.1192/bjpo.bp.115.002345.
49. Moreno-Moreno A, Flores-Stevens L, Villaseñor TJ, Arango-Lasprilla JC. (2014). El papel de la familia en la recuperación del paciente con trauma de cráneo. En Dotor-Llerena AL y Arango-Lasprilla JC. (eds.), Rehabilitación cognitiva de personas con lesión cerebral. Ciudad de México: Trillas.
50. González-Ramírez V. (2017). Neuropsicología y psicoterapia. En MA Villa-Rodríguez, ME Navarro Calvillo y TJ Villaseñor-Cabrera (eds.), Neuropsicología clínica hospitalaria. Ciudad de México: Manual moderno.
51. Crail-Meléndez D, Herrera-Melo A, Martínez-Juárez IE, Ramírez-Bermúdez J. Cognitive-behavioral therapy for depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2012; 23(1):52-6. PMID: 22154515. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.11.001.
52. Breuer LEM, Grevers E, Boon P. et al. Cognitive deterioration in adult epilepsy: clinical characteristics of "Accelerated Cognitive Ageing". *Acta Neurol Scand.* 2017; 136(1):47–53. PMID: 27790700. DOI: 10.1111/ane.12700.
53. Breuer LEM, Boon P, Bergmans JWM, et al. Cognitive deterioration in adult epilepsy; does Accelerated Cognitive Ageing exist? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 64:1-11. PMID: 26900650. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.004.
54. Frost FJ, Hurley JS, Petersen HV, Gunter MJ, Game D. (2000) A Comparison of Two Methods for Estimating the

Health Care Costs of Epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(8):1020-1026. PMID: 10961630.

View publication stats