

1 | 2013

1 | 2013



Clínicas Mexicanas de Neurología

Demencias

Editora Huésped
Marisela C. Parra Bernal

Editor en Jefe
Carlos Cuevas García

Demencias

Marisela Parra Bernal



Código: AKA-71201

ISBN: 978-607-8151-03-5 COLECCIÓN
ISBN: 978-607-8151-17-2 VOLUMEN 1





Clínicas Mexicanas de Neurología

ACADEMIA MEXICANA DE NEUROLOGÍA

Editor en Jefe

Dr. Carlos Cuevas García

Neurólogo egresado del Centro Médico Nacional "La Raza",
Instituto Mexicano del Seguro Social
Presidente de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.
Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE)
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda",
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social
Jefe del Servicio de Neurología
Hospital Ángeles del Pedregal
Miembro correspondiente de la *American Academy of Neurology*
México, D.F.

Comité editorial

Mtro. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá

Neurólogo egresado del Centro Médico
de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.
Profesor de Tiempo Completo Titular A
Centro Universitario de los Altos de la
Universidad de Guadalajara
Tepatitlán, Jal.
Reconocimiento Perfil PROMEP, SEP
Secretario de la Academia Mexicana de
Neurología, A.C.

Dr. Salvador Bueno Valenzuela

Neurólogo egresado del Centro Médico
Nacional Siglo XXI, IMSS
Egresado del Curso de Profesionalización en
Alta Dirección, IPADE
Ex director de Servicios de Salud, Instituto
de Salud del Estado de Aguascalientes
Tesorero de la Academia
Mexicana de Neurología, A.C.
México, D.F.



Presentación

Clínicas Mexicanas de Neurología es un proyecto que nace como una necesidad de la Academia Mexicana de Neurología, A.C. y de sus miembros. Un concepto editorial que consiste en una serie de publicaciones que ofrece a la comunidad neurológica nacional y regional temas y revisiones de actualidad e interés de la Neurología contemporánea.

Estas clínicas son una realidad actual y vigente para el neurólogo mexicano; prueba de esto es que en el año 2011 se publicaron los primeros números: *Enfermedad de Parkinson* y *Esclerosis Múltiple*, los cuales tuvieron una gran aceptación y crítica por parte de nuestra comunidad médica.

La Academia Mexicana de Neurología cumplió con el objetivo de difundir, en forma colegiada y sistematizada, información actualizada sobre los temas neurológicos de mayor controversia en el medio, de una manera sencilla, profunda y bien dirigida.

Estas publicaciones continúan en el 2012 con cinco temas prioritarios de la Neurología nacional y mundial como: *Enfermedad Vascul ar Cerebral*, *Neuroepidemiología*, *Trastornos del Neurodesarrollo*, *Cefaleas* y *Demencias*.

Enfermedad Vascul ar Cerebral, un tema que representa uno de los mayores desafíos de salud a los que se enfrenta la práctica clínica moderna. Los capítulos se exponen en forma integral y actualizada sobre prevención y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares.

El número sobre *Neuroepidemiología* representa un gran reto y una gran área de oportunidad para quienes lo escriben, ya que es el momento de acercar a nuestros agremiados hacia temas de los cuales se tiene poca experiencia.

En *Trastornos del neurodesarrollo* se proporcionan temas sobre neuropediatría con aspectos relevantes e importantes en el devenir del trabajo diario para la comunidad neurológica general.

En *Cefaleas* y *Demencias* se exponen problemas de diagnóstico, diagnóstico diferencial y vanguardia en relación al tratamiento, la investigación actual y los consensos en el manejo de estos temas tan comunes en la especialidad.

Todas las publicaciones están escritas por reconocidos expertos, a nivel nacional e internacional. Los temas se tratan de una forma multidisciplinaria e incluyen todos los aspectos más sobresalientes, entre ellos: enseñanza e investigación.

Los académicos que participan en el proyecto de las clínicas, están interesados y motivados con la idea de lograr una gran difusión de su experiencia clínica en la especialidad y contribuir a la actualización de nuestros compañeros.

Clínicas Mexicanas de Neurología representa un ejemplo de que sumando voluntades y experiencia académica se pueden tener grandes logros que traducen mejoras en la atención diaria de los pacientes y en la adquisición de información.

Clínicas Mexicanas de Neurología pretende ser un referente obligado, dada su aceptación, como parte de la actividad académica y científica de la Academia Mexicana de Neurología, independientemente de los cambios de mesas directivas y programas, para beneficio de sus miembros, pero sobre todo de los pacientes.

Dr. Carlos Cuevas García
Editor en Jefe
Presidente de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.



Temas de la colección

PUBLICADOS:

Enfermedad de Parkinson

Dr. Gabriel Adolfo Neri Nani
Editor Huésped

Esclerosis múltiple

Dr. Carlos Cuevas García
Editor Huésped

Enfermedad vascular cerebral

Dr. Carlos G. Cantú Brito
Editor Huésped

Neuroepidemiología

DMC Rebeca O. Millán Guerrero
Editora Huésped

Trastornos del neurodesarrollo

Dr. Jorge Malagón Valdez
Editor Huésped

Cefaleas

Dra. María Karina Velez Jimenez
Editora Huésped

PRÓXIMOS A PUBLICAR:

Epilepsia

Dr. Salvador Bueno Valenzuela
Editor Huésped

Enfermedad de Alzheimer

Dr. Guillermo Albert Meza
Editor Huésped

Neuropatías

Dr. Juan de Dios García Rosales
Editor Huésped

1/2013

Clínicas Mexicanas de Neurología

Demencias

Editora Huésped

Dra. Marisela Concepción Parra Bernal

Medico Universidad de Guadalajara

Neurología en Centro Médico de Occidente, IMSS

Maestría en Gerontología

Maestría en Neurociencias y Biología del Comportamiento

Sevilla, España

Presidenta de la Asociación Nacional de Neurólogos del

Instituto Mexicano del Seguro Social (ANNIMSS)

Coordinadora del Grupo de Estudio de Demencias

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Docente de la Universidad de Guadalajara

Presidenta Fundadora del Colegio de Neurólogos de Jalisco, A.C.

Guadalajara, Jal.

 PyDESA

Planeación y Desarrollo Editorial, S. A. de C. V.

NOTA

Como toda ciencia, la medicina está en desarrollo continuo. En este libro el(los) autor(es) y editor(es) buscaron cuidadosamente que los cuadros de dosificación de los medicamentos estuvieran correctos de acuerdo con lo que se establece en los estándares médicos en el momento en el que se editó esta obra. No obstante, ni los editores ni todas las personas que participaron en la edición de esta obra pueden, ante la posibilidad de algún error involuntario, garantizar que la información presente en la obra esté completa y sea precisa; asimismo, tampoco se les puede imputar algún error por los resultados que a partir de esta información se obtengan. A fin de tener la seguridad de que la información aquí publicada es precisa, sería conveniente que se recurriera a otras fuentes, por ejemplo a los laboratorios o consultar la hoja de información que se adjunta a cada medicamento y verificar que no hay cambios en la dosis indicada o en las contraindicaciones, lo cual es muy importante en los fármacos que no son de uso frecuente o en los de reciente aparición.

Clínicas Mexicanas de Neurología Demencias

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita de PLANEACIÓN Y DESARROLLO EDITORIAL, S.A. DE C.V.

DERECHOS RESERVADOS © 2013, respecto a la primera edición en español, Desarrollada, editada y publicada por PLANEACIÓN Y DESARROLLO EDITORIAL, S.A. DE C.V.

Boulevard Adolfo López Mateos 1803-702
Col. Merced Gómez
Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01600
México, D. F.

www.pydesa.com.mx

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 3423.

ISBN 978-607-8151-03-5 (Colección)
ISBN 978-607-8151-17-2 (Vol. 1)

1234567890

9876540123

Impreso en México

Printed in Mexico

Esta obra se terminó de imprimir en noviembre 2012 y consta de 3000 ejemplares

Contenido

Prólogo	xv
<i>Dr. Ramón Cacabelos</i>	
Prefacio	xix
<i>Dra. Marisela Concepción Parra Bernal</i>	
Capítulo 1. Epidemiología	1
<i>Mtro. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá</i>	
Capítulo 2. Fisiología de la cognición	17
<i>Mtro. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá</i>	
Capítulo 3. Factores de riesgo	31
<i>Dr. Guillermo Albert Meza</i>	
Capítulo 4. Deterioro cognitivo en el adulto: prevenir es posible	43
<i>Dra. María Elena Aguilar Aldrete, Dra. Rosa Elena Navarro Hernández</i>	
Capítulo 5. Demencias en Pediatría	51
<i>Dra. Edith Alva Moncayo</i>	
Capítulo 6. Etapas clínicas de la enfermedad de Alzheimer	67
<i>Dr. Hugo Navarrete Báez</i>	
Capítulo 7. Identificación y manejo de los síntomas conductuales asociados a demencia	73
<i>Dr. Bernardo Ng</i>	
Capítulo 8. Trastornos del sueño	89
<i>Dra. Guadalupe Bonilla Mejía</i>	
Capítulo 9. Demencia vascular (deterioro cognitivo vascular)	99
<i>Dr. Francisco Javier Mena Barranco</i>	

Capítulo 10. Demencia en enfermedad de Parkinson.....	125
<i>Dra. Alejandra Calderón Vallejo, Dr. Raúl Carrera Pineda</i>	
Capítulo 11. Demencia y esclerosis múltiple	133
<i>Dr. Miguel Ángel Macías Islas, Dra. Adriana Aguayo Arelis, Dra. Brenda Viridiana Rábago</i>	
Capítulo 12. Demencia y esclerosis lateral amiotrófica	151
<i>Dr. Salvador Bueno Valenzuela</i>	
Capítulo 13. Demencia por alcoholismo	159
<i>Dra. María Karina Velez Jimenez</i>	
Capítulo 14. Demencia por priones.....	165
<i>Dr. Paul Carrillo Mora</i>	
Capítulo 15. Demencia en enfermedad de Huntington	183
<i>Dra. Elizabeth Soto Cabrera, Dr. Raúl Carrera Pineda</i>	
Capítulo 16. Diagnóstico diferencial de las demencias	199
<i>Dra. Lilia Núñez Orozco</i>	
Capítulo 17. Tratamiento médico de las demencias	213
<i>Dra. Marisela Concepción Parra Bernal, Dra. Brenda Bertado Cortés, Dra. Esmeralda Cobos Alfaro</i>	
Capítulo 18. Cuidadores de pacientes con demanda	223
<i>Dra. Rosa Carbajal García</i>	
Síglario	237
Índice alfabético	239
Sección a color	249



Colaboradores

Dra. Adriana Aguayo Arelis

Departamento de Neurociencias, CUCS,
Universidad de Guadalajara
Departamento de Psicología,
Universidad Enrique Díaz de León
Guadalajara, Jal.

Dra. María Elena Aguilar Aldrete

Maestría en Gerontología
Doctorado en Medicina
Especialidad en Ergonomía
Profesora e Investigadora del
Departamento de Salud Pública del
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
de la Universidad de Guadalajara
Presidenta del Colegio de Geriatría,
Psicogeriatría y Gerontología del Estado
de Jalisco
Miembro de la Asociación Americana de Gerontología
Miembro de la Asociación Española de Geriatría
y Gerontología
Guadalajara, Jal.

Dr. Guillermo Albert Meza

Médico Neurólogo
Jefe del Servicio de Neurología,
Coordinador de la Clínica de la Memoria,
Hospital Español de México
Presidente de la Asociación Mexicana de Especialistas en Demencia de México

Miembro de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.
Miembro de la *American Academy of Neurology*
Ex Presidente del Consejo Mexicano de Neurología
Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Demencias de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.
México, D.F.

Dra. Brenda Bertado Cortés

Neuróloga
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Dr. Salvador Bueno Valenzuela

Neurólogo egresado del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Egresado del Curso de Profesionalización en Alta Dirección, IPADE
Ex Director de Servicios de Salud del Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes
Tesorero de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.
México, D.F.

Dra. Guadalupe Bonilla Mejía

Neuróloga egresada del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS
Neurofisióloga egresada de la Unidad Universitaria, UNAM

Subespecialista en Trastornos del Sueño,
Hospital "La Ribera", Valencia, España
Encargada de la Unidad del Sueño,
Hospital Sta. Inés, Cuenca, Ecuador
Neuróloga-Neurofisióloga,
Hospital Militar III D,
Cuenca, Ecuador

Dra. Alejandra Calderón Vallejo

Neuróloga
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Dra. Rosa Carbajal García

Geriatra y Gerontóloga
Barcelona, España
Fundadora y Directora Médica del Centro Geriátrico SINANKAY (pacientes con Demencia)
Querétaro, Qro.

Dr. Raúl Carrera Pineda

Neurólogo-Neurofisiólogo
Jefe del Servicio de Neurología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Diplomado en Docencia
Presidente de la Titulación en Docencia en Línea
Maestría en Alta Dirección Médica
México, D.F.

Dr. Paul Carrillo Mora

Neurólogo
Doctor en Ciencias, UNAM
Investigador en Ciencias Médicas
Servicio de Rehabilitación Neurológica del Instituto Nacional de Rehabilitación
Sistema Nacional de Investigadores Nivel I, CONACYT
Certificado por el Consejo Mexicano de Neurología, A.C.
Grupo de Estudio de Demencias de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Dra. Esmeralda Cobos Alfaro

Servicio de Neurología
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Mtro. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá

Neurólogo egresado del Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.
Profesor de Tiempo Completo Titular A
Centro Universitario de los Altos de la Universidad de Guadalajara,
Tepatitlán, Jal.
Reconocimiento Perfil PROMEP, SEP
Secretario de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Dr. Miguel Ángel Macías Islas

Profesor Titular
Departamento de Neurociencias, CUCS
Universidad de Guadalajara
Departamento de Neurología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS
Asociación Médica Mexicana para el Estudio de la Esclerosis Múltiple, A.C. (AMMEEM)
Guadalajara, Jal.

Dr. Francisco Javier Mena Barranco

Neurólogo
Hospital General de México
Miembro del Grupo de Estudio de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.
México, D.F.

Dra. Edith Alva Moncayo

Neuróloga Pediatra
Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS
México, D.F.

Dr. Hugo Navarrete Báez

Neurólogo egresado del Centro Médico de Occidente, IMSS
Fundador del Grupo de Demencias de la Academia Mexicana de Neurología
Miembro de la Academia Americana de Neurología
Guadalajara, Jal.

Dra. Rosa Elena Navarro Hernández

Doctora en Ciencias Biomédicas
Profesora e Investigadora
Sistema Nacional de Investigadores Nivel I
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jal.

Dr. Bernardo Ng

Psiquiatra
Director de la Clínica de Demencias,
Hospital Baja California
Profesor de la Universidad de San Diego
San Diego, California

Dra. Marisela Concepción Parra Bernal

Médico Universidad de Guadalajara
Neurología en Centro Médico de Occidente, IMSS

Maestría en Gerontología
Maestría en Neurociencias y Biología del Comportamiento
Sevilla, España
Presidenta de la Asociación Nacional de Neurólogos del Instituto Mexicano del Seguro Social (ANNIMSS)
Coordinadora del Grupo de Estudio de Demencias
Academia Mexicana de Neurología, A.C.
Docente de la Universidad de Guadalajara
Presidenta Fundadora del Colegio de Neurólogos de Jalisco, A.C.
Guadalajara, Jal.

Dra. Elizabeth Soto Cabrera

Neuróloga
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Dra. María Karina Velez Jimenez

Neuróloga
Miembro de la *International Headache Society*
Grupo de Cefaleas, Academia Mexicana de Neurología, A.C.
Miembro de la *American Academy of Neurology*
México, D.F.



Prólogo

Demencia: La quiebra de la identidad personal

Decía mi maestro, el Prof. Tsuyoshi Nishimura, catedrático de Psiquiatría en la Universidad de Osaka, Japón, donde me educó, que las dos enfermedades más terribles que podían afligir al ser humano eran la demencia y la esquizofrenia; la demencia, porque supone la quiebra de nuestra identidad personal al dejar de saber quienes somos, de donde venimos y hacia donde vamos; y la esquizofrenia, porque la pérdida del pensamiento objetivo nos desvincula de la realidad y nos convierte en extraños dentro de un mundo irreal.

Ya ha pasado un siglo desde que Alois Alzheimer caracterizó a la forma más común de demencia degenerativa que hoy lleva su nombre, y seguimos debatiéndonos en dudas sobre su etiopatogenia, su diagnóstico de certeza, y la calamidad de soluciones terapéuticas de que disponemos en la actualidad; pero a pesar de la modesta situación en la que nos encontramos, se ha avanzado mucho gracias al esfuerzo colectivo de la comunidad científica, la creciente concienciación social sobre la importancia de la demencia en nuestra sociedad, y la necesidad de optimizar nuestros recursos sociosanitarios para lograr una asistencia integral a los enfermos.

Desde el punto de vista epidemiológico, la demencia se ha convertido en un problema prioritario de salud en los países desarrollados, detrás de los accidentes cardiovasculares, el cáncer, y el *ictus*. Su prevalencia, con tasas de un 1% a los 60 a 65 años y más del 30% a partir de los 80 años, amenaza a una sociedad envejecida donde más del 20% de la población ya es mayor de 65 años. La historia también nos ha enseñado que aunque la enfermedad de Alzheimer, por imperativos de la moda, represente la forma más prevalente de demencia (50 a 60% de los casos), la demencia vascular (30%), las demencias mixtas (más del 70% en mayores de 80 años), y otras formas de demencia (priónicas, tipo Lewy, Parkinson-demencia, Huntington, metabólicas, carenciales), son obligadas referencias de diagnóstico diferencial en la extensa constelación del concepto de demencia.

La oscuridad de su etiopatogenia sigue confundiendo a expertos y laicos, creando confusión y proyectando dudas sobre sus causas. La evidencia de los últimos 20 años apunta claramente a un componente genómico, con más de 200 genes potencialmente involu-

crados en la vulnerabilidad del cerebro para degenerar prematuramente. Estos defectos genómicos epoliados por factores externos de diversa naturaleza, déficits cerebrovasculares y factores epigenéticos, desde el momento en que el cerebro deja de madurar a partir de los 30 a 35 años, van minando gradualmente el metabolismo neuronal hasta desembocar en el inicio clínico de la enfermedad 30 a 40 años después. La expresión fenotípica del Alzheimer, representada por los depósitos de proteína β -amiloide en las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, por hiperfosforilación de la proteína *tau*, no son más que el resultado de la manifestación neuropatológica de una enfermedad poligénica, multifactorial y compleja que sigue la regla de oro de la genómica: cuantos más genes defectuosos existan en el genoma, antes se manifestará la enfermedad (formas precoces), más rápido será su curso y peor respuesta tendrá a tratamientos convencionales; y cuantos menos genes deficientes estén presentes en el genoma, más tardía será su aparición clínica (formas tardías), más lento será su curso y mejor respuesta terapéutica tendrá al pobre *armamentarium* farmacológico del que hoy disponemos. La interacción del binomio amiloidopatía-tauopatía en la etiopatogenia de la demencia será explicado algún día por la genómica funcional, la transcriptómica y la proteómica, quizá para mostrarnos que el Alzheimer es algo más que ambas cosas juntas, y que defectos en determinados elementos pleiotrópicos (APOE) y cerebrovasculares pueden ser enormemente relevantes en el programa de muerte neuronal prematura que define la neurodegeneración genuina de la demencia.

Desde el plano diagnóstico, el trinomio análisis-neuroimagen-psicometría nos ha permitido mejorar nuestros criterios diagnósticos *antemortem* acercándonos a una fiabilidad diagnóstica próxima al 80% en la mayoría de los países. La neuroimagen funcional y los biomarcadores nos ayudarán en un futuro no lejano a lograr un diagnóstico precoz.

El gran caballo de Troya, que avanza a paso lento, es el de la terapéutica. Desde la introducción de tacrina en 1993 y la posterior incorporación de donepezilo en 1995, rivastigmina, galantamina y memantina en años posteriores, nuestro bagaje farmacológico sigue siendo deficiente, con una muy pobre relación coste-beneficio. Los inhibidores de β y α -secretasa, los análogos de α -secretasa, los β -breakers, las vacunas anti-Alzheimer se divisan en un dudoso horizonte lejano. Lo más próximo para optimizar nuestros escasos recursos terapéuticos es la implantación de la farmacogenómica, que nos permite personalizar el tratamiento; y éste está siendo un logro relevante, sobre todo teniendo en cuenta que los pacientes con demencia reciben de 6 a 12 fármacos distintos diariamente y cuyas interacciones farmacológicas, en no pocas ocasiones, hacen más daño que bien. Hoy la farmacogenómica ya nos permite poder dar el fármaco adecuado a la persona adecuada en la dosis óptima, reduciendo con ello complicaciones derivadas de problemas de seguridad y eficacia. En la sociedad occidental, sólo un 25% de las personas son buenas metabolizadoras de fármacos convencionales en base a su perfil farmacogenético (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5); ello quiere decir que, por ensayo y error (al azar), en un 75% de los pacientes los fármacos que administramos o no hacen efecto o generan algún perjuicio. Ante

la fragilidad de la población senil que tenemos que tratar, polimedcada por razones médicas evidentes (cardiopatías, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, artrosis, accidentes cerebrovasculares, tromboflebitis, etc), la incorporación de la farmacogenómica a nuestro protocolo terapéutico debiera ser un imperativo formal impulsado por los gobiernos y las agencias reguladoras (FDA, EMEA, Ministerios de Sanidad).

Al final, lo más importante es siempre el enfermo; y la mejor estrategia es la que procede del conocimiento. Desgraciadamente, el conocimiento muchas veces está influido por las modas y la presión de la mercadotecnia; pero lo bueno del conocimiento es su permanente evolución, haciendo que las verdades absolutas de hoy sean sólo verdades relativas de mañana. Por ello, el médico, el científico, el agente sanitario, el cuidador, los administradores de la salud, deben tener en su ideario la vocación del conocimiento, para que el servicio médico que ofrecemos a nuestros pacientes esté adornado por la cordura, el sentido común, la sensibilidad, la ternura y la deontología que requiere el abordaje global de la demencia, con la finalidad de servir eficientemente al paciente y a su entorno familiar y social.

Esta es la labor entrañable que preveo detrás del esfuerzo colectivo de la Academia Mexicana de Neurología en la elaboración de esta obra. La educación es siempre un mandamiento que precede a la praxis. En la intención de esta obra se perfila un fondo educativo idiosincrático necesario para que todo el entorno sanitario que rodea a la demencia tenga conciencia de la importancia y trascendencia que tiene para un país y para el colectivo médico asistencial manejar con eficiencia y conocimiento la compleja problemática de la demencia.

Felicito a la Academia Mexicana de Neurología por esta iniciativa; felicito a los promotores, editores y autores de la obra por su esfuerzo vocacional; y me siento muy honrado de tener la oportunidad de abrir estas páginas con la esperanza de que México y la Academia Mexicana de Neurología diseñen el marco sobre el que se trace un sendero por el que avancemos para mejorar el bienestar de las personas con demencia y sus familias.

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sc.
 Director & Chairman
 Centro de Investigación Biomédica EuroEspes
 Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso
 Central y Medicina Genómica
 Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica
 Universidad Camilo José Cela
 Coruña, España;
 Presidente
 World Association of Genomic Medicine



Prefacio

En la actualidad las enfermedades demenciales están consideradas como *la segunda causa de incapacidad y la cuarta causa de muerte a nivel mundial*. Existe una gran incidencia y prevalencia de estas enfermedades demenciales con una pobre calidad de vida de los pacientes que no reciben tratamiento médico y los problemas a los que se enfrentan los familiares y cuidadores.

La demencia, como enfermedad neurodegenerativa limita la actividad personal, ocasionando disfunción en la familia, el trabajo, la sociedad y mermando así, la economía de todos los involucrados. Actualmente es considerada como un problema de salud pública.

El diagnóstico oportuno del padecimiento conforme a la sintomatología y apoyo de estudios de gabinete; es importante y necesario, poder disminuir los factores de riesgo que conducen a padecer “demencia” y cambiar el estilo de vida del paciente, familiares y cuidadores; por ello la información debe de difundirse no solo al sector de medicina general, sino a todos los médicos especialistas que atienden pacientes con demencias como psicólogos, geriatras, gerontólogos, internistas, neurólogos, psiquiatras, pediatras, etc., para que en forma interdisciplinaria puedan tomar las decisiones sobre el tratamiento de sus pacientes.

Es importante hacer énfasis en la población, que sí existen medicamentos que modifican la evolución de estas enfermedades, ayudando al paciente para que tenga una vida independiente más duradera; además, el modificar las enfermedades comorbidas como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y los factores de riesgo como: obesidad, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, etc., evitando la presencia de enfermedad vascular cerebral que puede desencadenar en *demencia vascular*.

Concientizar el ámbito médico como a la población sobre el concepto antiguo “*Demencia, significaba el no poder hacer nada por ese enfermo, en la actualidad es obsoleto*”. El desconocimiento de los mecanismo que se sucedían en el cerebro en esta enfermedad, y el observar los cambios de conducta que se presentaban en la demencia, fueron llevando a ingresar a las “*demencias*” a la *Clasificación de las Enfermedades Mentales (DSM)*, cuando todavía no se conocía a detalle esta enfermedad denominada *Demencia de Alzheimer*. En la

actualidad, la demencia de Alzheimer está demostrado que existen cambios en las células cerebrales, como son la falla de neurotransmisores o exceso de glutamato que ocasionan la muerte celular cerebral, así como depósitos de proteínas anormales, lo que provocaba defectos en la memoria, en los conocimientos, ejecución de pensamientos y movimientos.

Desde hace 20 años, fueron surgiendo medicamentos con comprobación científica no solo en la literatura, sino con evidencias clínicas, por lo que actualmente todos aquellos que nos dedicamos a ver día a día enfermos con demencias lo hemos comprobado, ya que se han tenido muy buenos resultados con los pacientes y de alguna forma se extiende a sus familiares, cuidadores como a la sociedad misma.

Todos los que aquí participamos tenemos la intención de aportar un pequeño grano de arena para el manejo holístico de estos padecimientos demenciales.

Agradezco al Dr. Carlos Cuevas García la invitación que me hizo para fungir como Editora Huésped en esta clínica, quien depositó en una servidora su confianza para coordinar tan interesante proyecto editorial.

Dra. Marisela Concepción Parra Bernal
Editora Huésped

Fisiología de la cognición

Mtro. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá

INTRODUCCIÓN

Como se sabe, la neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso. El cerebro consta de un gran número de neuronas (aproximadamente 10^{11}), las cuales se encuentran altamente interconectadas (alrededor de 10^4 conexiones por elemento). Estas neuronas tienen tres componentes principales: las dendritas, el cuerpo de la célula o soma y el axón.¹

Las *dendritas* son el árbol receptor de la red, son como fibras nerviosas que cargan de señales eléctricas el cuerpo de la célula. El *cuerpo de la célula* realiza la suma de esas señales de entrada. El *axón* es una fibra larga que lleva la señal desde el cuerpo de la célula hacia otras neuronas.

Las neuronas están limitadas por membranas que consisten en una bicapa de lipoproteínas; estas membranas celulares conservan una carga eléctrica a través de las superficies internas y externas de las células. En reposo, las neuronas tienen carga positiva sobre la superficie externa, y negativa en el interior; esta carga eléctrica se denomina *potencial de reposo de la membrana*, el cual se encuentra entre -40 y -75 milivoltios (mV). El aumento en el potencial de reposo de la membrana que lo hace más negativo, se denomina *hiperpolarización*, y una disminución, que lo hace más positivo, se denomina *despolarización*, lo que genera un potencial de acción.

El potencial de reposo de la membrana resulta de diferencias en la distribución de los iones negativos (aniones) y positivos (cationes) en las superficies intracelular y extracelular de la membrana celular.

Los iones que rigen principalmente el potencial de reposo de la membrana y que dan la carga negativa intracelular, son el potasio (K^+) y aniones orgánicos (A^-); fuera de la célula, y los que dan la carga positiva son el sodio (Na^+) y cloro (Cl^-). Las células nerviosas son variablemente permeables a Na^+ , Cl^- y K^+ , pero son impermeables a los A^- (aminoácidos y proteínas). Para que las células conserven constante un potencial de reposo de la membrana, la separación de las cargas a través de la membrana debe ser también constante.

Para que haya un potencial de acción, debe existir un intercambio iónico (despolarización), en el cual a través de los canales iónicos sale K^+ y entra Na^+ , situación que se revierte mediante la bomba sodio-potasio, la cual requiere de gasto de energía a partir del trifosfato de adenosina (ATP) y provoca la repolarización celular.²

El punto de contacto entre el axón de una célula y una dendrita de otra célula se llama *sinapsis*. Existen dos tipos de sinapsis: eléctricas y químicas.

En las *sinapsis eléctricas*, la terminal presináptica y la célula postsináptica no están completamente separadas, y la corriente generada por un potencial de acción en la neurona presináptica fluye directamente a través de unos canales especializados llamados *uniones intercelulares comunicantes*.

El agente que media la transmisión en la sinapsis eléctrica es una corriente iónica, de manera que existe poco retardo sináptico. Las sinapsis eléctricas pueden conducir en ambas direcciones; además, los canales iónicos entre dos neuronas permiten el intercambio directo de moléculas entre las células. En las *sinapsis químicas* existe una hendidura que separa ambas células y éstas no se comunican a través de canales puente.

Cuando un potencial de acción se desplaza por un axón y entra a la terminal del axón en el lado presináptico de la sinapsis, la abertura de los canales para el Ca^{++} dependientes del voltaje permiten la entrada de iones de Ca^{++} que inician la liberación del neuro-

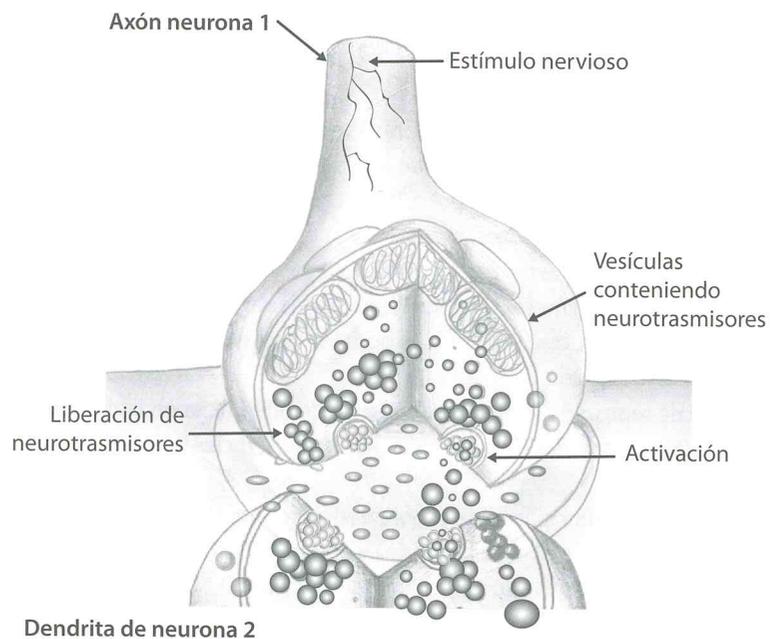


Figura 2-1. Esquema de la sinapsis química. (Modificado de: ciencias cognitivas.blogspot.com).

transmisor, el cual difunde a través de la hendidura y se enlaza a moléculas receptoras ubicadas a nivel postsináptico (fig. 2-1).

RECEPTORES

Se sabe que hay dos tipos de receptores:

1. Receptor ionotrópico: un canal iónico que se abre cuando el transmisor se une a él.
2. Receptor metabotrópico: actúa indirectamente sobre los canales iónicos activando un sistema de segundo mensajero dentro de la célula postsináptica. Ambos tipos de receptores pueden producir excitación o inhibición (apertura o cierre de canales iónicos).³

Los *receptores de neurotransmisores* son proteínas que abarcan todo el espesor de la membrana. La región externa de la célula reconoce y enlaza al transmisor de la célula presináptica. Las funciones de los receptores son el reconocimiento de transmisores específicos y la activación de efectores. Los efectores llevan a cabo una función activa dentro de la célula diana. Los receptores normalmente influyen en la apertura o cierre de los canales iónicos.

Los *receptores metabotrópicos*, a su vez, están constituidos por dos familias:

- A. Los receptores acoplados a la proteína G, los cuales están unidos a un componente efector por una proteína fijadora de nucleótido guanina, dentro de estos receptores se encuentran los alfa (α) y beta (β) adrenérgicos, los muscarínicos de acetilcolina, los GABA, ciertos receptores glutamato y de serotonina, receptores para neuropéptidos, receptores odoríferos y la rodopsina (proteína que reacciona a la luz).
- B. Los receptores de cinasa de tirosina, los cuales normalmente son activados por hormonas, factores de crecimiento y neuropéptidos.

La activación del componente efector de los receptores acoplados a la proteína G requiere de proteínas diferentes. Generalmente, el efector es una enzima que produce un segundo mensajero difusible. El segundo mensajero inicia una cascada bioquímica, misma que consiste en que activan las cinasas de proteínas específicas, se fosforilizan diversas proteínas celulares y movilizan Ca^{2+} , iniciándose así las reacciones que modifican el estado bioquímico de la célula; en otras ocasiones, el segundo mensajero actúa directamente sobre el canal iónico.

SEGUNDOS MENSAJEROS

Aproximadamente existen 100 sustancias que actúan como transmisores; en cambio, hay pocos segundos mensajeros, los cuales se dividen en:

- No gaseosos: AMPc, inositol polifosfato, diacilglicerol, ácido araquidónico y el Ca²⁺.
- Gaseosos: óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono.

Las acciones de los segundos mensajeros suelen durar entre segundos y minutos, por lo que no gobiernan conductas rápidas. Sirven para modular la potencia y eficacia de la transmisión sináptica rápida, al regular la liberación de transmisores, así como la sensibilidad de los receptores o la excitabilidad eléctrica postsináptica.

Dichas acciones están implicadas en los estados emocionales, en el estado de ánimo, en el despertar y en ciertas formas sencillas de aprendizaje y memoria.

Los segundos mensajeros no sólo abren canales iónicos, también los pueden cerrar.

Hay un tercer tipo de acción sináptica: los transmisores actúan a través de segundos mensajeros para producir la fosforilación de proteínas transcripcionales y, por lo tanto, alterar la expresión génica de la célula. Esto se lleva a cabo en días o más tiempo. Son importantes para el desarrollo neuronal y para la memoria a largo plazo (fig. 2-2).¹

La longitud de la sinapsis se determina por la complejidad del proceso químico que estabiliza la función de la red neuronal.

DESARROLLO NEUROLÓGICO

Algunas de las estructuras neuronales se determinan al nacimiento; otra parte se desarrolla a través del aprendizaje, proceso en que nuevas conexiones neuronales tienen lugar y otras se pierden por completo.

El desarrollo neurológico se hace crítico durante los primeros años de vida. Las estructuras neuronales continúan cambiando durante toda la vida; estos cambios consisten en el refuerzo o debilitamiento de las uniones sinápticas. Por ejemplo, se cree que nuevas memorias son formadas por la modificación de esta intensidad entre sinapsis, así el proceso de recordar el rostro de un nuevo amigo consiste en alterar varias sinapsis.

Como consecuencia de los primeros estudios sobre la base neural de los sistemas mnésicos (relacionados con la memoria), se creía que el almacenamiento de la memoria asociativa, tanto implícita como explícita, requería de un circuito neuronal muy complejo.

Entre quienes comenzaron a oponerse a este enfoque se hallaba Donald O. Hebb, profesor de la Universidad de Milner. Hebb sugirió que el aprendizaje asociativo podría ser producido por un mecanismo celular sencillo, y propuso que las asociaciones podrían formarse por una actividad neuronal coincidente: "cuando un axón de la célula A excita la célula B y participa en su activación, se produce algún proceso de desarrollo o cambio metabólico en una o en ambas células, de suerte que la eficacia de A, como célula excitadora de B, se intensifica". Según la regla hebbiana de aprendizaje, el que coincida la actividad de las neuronas presinápticas (suministran el impulso de entrada) con la de las postsinápticas (re-

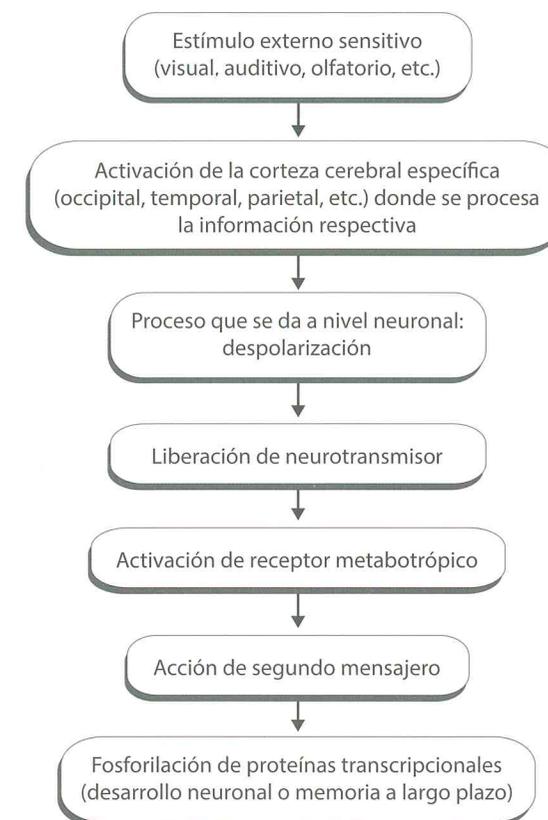


Figura 2-2. Esquema de activación de segundos mensajeros

ciben el impulso) es muy importante para que se refuerce la conexión entre ellas, este mecanismo se llama *pre-posociativo*.

En 1966, en el laboratorio de Per Andersen, en Oslo, el noruego Terje Lomo observó por primera vez que breves secuencias de estímulos incrementaban la eficacia de la transmisión en las sinapsis entre la vía perforante y las células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo, en conejos anestesiados. En 1973 y en el mismo laboratorio, Lomo y el británico Timothy Bliss descubrieron que una estimulación de frecuencia moderadamente alta en la misma vía producía incrementos estables y duraderos de la respuesta postsináptica, lo que se denominó *potenciación sináptica a largo plazo* (PLP). Estudios posteriores *in vitro* confirmaron que se trataba de un fenómeno no sólo duradero, sino también de inducción rápida y con características asociativas y de especificidad de estímulos, lo que convertía a la PLP en un buen candidato a mecanismo celular del aprendizaje y la memoria. Diferentes trabajos actuales sobre iniciación y mantenimiento de la plasticidad sináptica

ca en el hipocampo muestran que tanto el aprendizaje como la PLP artificialmente inducida producen cambios morfológicos en las espinas dendríticas, que podrían constituir la base estructural de la memoria. Se ha demostrado que, en milisegundos (mseg), la activación de las sinapsis pertinentes da lugar a una liberación de glutamato que activa receptores alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA) y, en segundos, la despolarización postsináptica local consecuente libera a los canales de los receptores de coincidencia asociativa N-metil-D-aspartato (NMDA) de los iones Mg^{2+} que los bloquean, permitiendo un gran influjo postsináptico de Ca^{2+} a través de los canales de esos receptores y de otros ligados a receptores de glutamato dependientes de voltaje. Ello, a su vez, origina la activación de cinasas que, modulando determinados sustratos, por un lado, inducen cambios en el citoesqueleto de la neurona en el plazo de minutos y, por otro, activan factores de transcripción de RNAm y síntesis de proteínas receptoras AMPA, las cuales migran hacia los lugares modificados y, en el plazo de horas, se insertan en la membrana y contribuyen a la estabilización de los cambios habidos en el citoesqueleto de la neurona postsináptica.⁴ En todo este proceso llama especialmente la atención la celeridad (minutos) con la que el aprendizaje es capaz de producir cambios morfológicos en el sistema nervioso.

Trabajos recientes muestran que en los cambios del citoesqueleto que se acaban de mencionar, parecen desempeñar un papel crítico las Rho GTPasas, enzimas también implicadas en los cambios morfológicos de dendritas y axones durante el desarrollo embrionario del sistema nervioso (SN). Estas enzimas se sitúan en el centro de la compleja cascada molecular postsináptica que se desencadena durante la PLP. Pueden activarse o desactivarse por las diferentes señales moleculares que tienen su origen en la membrana postsináptica; a su vez, mediante otras señales moleculares activadoras y desactivadoras, controlan la polimerización de la actina, proteína esta última implicada críticamente en los cambios estructurales del citoesqueleto. La actina, además de proporcionar un andamiaje para las sinapsis, presenta un equilibrio entre dos formas moleculares (F y G), que determinan el tamaño de las espinas dendríticas.

En el hipocampo de la rata, las frecuencias altas de estimulación (tetánicas) derivan el equilibrio hacia la forma F, lo que alarga las dendritas e incrementa la zona de ligamiento postsináptico. Las bajas frecuencias de estimulación tienen el efecto contrario, derivando el equilibrio hacia la forma G y disminuyendo la longitud de las espinas, por lo que el mecanismo de plasticidad parece ser bidireccional.⁵ En definitiva, para establecer el aprendizaje, el SN utiliza parte de los mismos mecanismos que conforman la estructura básica de las neuronas durante el desarrollo embrionario. La activación de los receptores NMDA promueve la dinámica de la actina y los consecuentes cambios morfológicos en el citoesqueleto que, estabilizados posteriormente por la inducción de nuevos receptores AMPA que se insertan en la membrana, mantienen la PLP y hacen posible la consolidación de la memoria.

La memoria a corto plazo o retención consciente de una información durante un tiempo breve se basa en cambios efímeros, eléctricos o moleculares, en las redes neurales im-

plicadas. Pero, si como consecuencia de la repetición de la experiencia tales cambios persisten, pueden activar la "maquinaria" anteriormente descrita y dar lugar a síntesis de nuevas proteínas y cambios estructurales.

Un diálogo, en definitiva, entre genes y sinapsis,⁶ se denomina *proceso de consolidación de la memoria*. Su resultado es el establecimiento de una memoria a largo plazo basada en cambios estructurales persistentes, como las nuevas espinas dendríticas ya visualizadas.⁷ Más aún, en un trabajo específico con preparaciones de CA1 del hipocampo, en las que se estimula una única espina dendrítica, recientemente se ha demostrado que la estimulación sináptica, mediante la activación de receptores NMDA y la cascada de eventos moleculares que conduce a la polimerización de la actina, puede agrandar las espinas pequeñas, que expresan pocos receptores AMPA y son lugares donde se obtiene PLP con relativa facilidad. Como, por el contrario, las espinas grandes expresan abundantes receptores AMPA –estabilizadores de los cambios en el citoesqueleto, según se ha observado anteriormente– y duran meses en la corteza cerebral del ratón *in vivo*, los autores han sugerido que las grandes espinas podrían representar indicios o datos físicos de la memoria a largo plazo.

Es decir, al estimularse por el aprendizaje, las espinas pequeñas, susceptibles de PLP, se agrandarían y perderían plasticidad, convirtiéndose en un soporte estructural y persistente de la memoria. Ello se apoya, además, por el hecho de que las espinas grandes son resistentes a la PLP, lo que resulta conveniente para preservar la información almacenada en ellas de ulterior potenciación debida a su relectura y la formación de nuevas memorias.

En 1967, Neisser¹ mencionó que el término cognición alude a todos los procesos disponibles a los cuales las entradas de información sensitiva se transforman, reducen, elaboran, almacenan, recuperan y utilizan.

Por lo tanto, la *cognición* es la capacidad de sentir, juzgar, responder y recordar, lo cual se considera como uno de los posibles estados funcionales del cerebro.

Algunos científicos consideran que es necesario un enfoque celular para comprender cómo trabaja el cerebro, pero también están convencidos de que este enfoque por sí solo no basta. Para comprender cómo piensan, se comportan, sienten y actúan las personas, también es esencial entender cómo la acción integradora del cerebro, la actividad simultánea de conjuntos diferenciados de neuronas, produce la cognición.

Como el cerebro es un órgano físico, una representación interna de un acto perceptivo o motor debe tener la forma de un patrón característico de actividad nerviosa en un conjunto específico de neuronas conectadas entre sí, que codifican lo percibido o la acción. Una representación interna es una representación de actividad nerviosa.

El término *representación nerviosa* se aplica de dos maneras. Primero, el término puede aludir simplemente a la organización anatómica de las vías aferentes sensitivas en la corteza cerebral, mismas que están dispuestas en forma de mapas topográficos de la superficie receptora, y segundo, el término puede referirse al caso más complejo y conceptual de la representación cortical del espacio que rodea al cuerpo. Aquí, la representación no es to-

pográfica sino dinámica y está codificada en el patrón de activación de células que no precisan tener alguna relación topográfica entre sí, con respecto a la superficie receptora.

Los estudios de lesiones han demostrado que la cognición no es un proceso unitario, sino que existen varios sistemas cognitivos; cada uno de los cuales posee muchos módulos independientes de procesamiento de la información. Por ejemplo, el sistema visual, un prototipo de sistema cognitivo relacionado con la percepción sensorial, posee vías específicas para procesar la información sobre el color, la forma y el movimiento.

Sin embargo, el SN no es y no funciona como la adición de una serie de unidades aisladas. La información que le llega constantemente, los mensajes de impulsos organizados significativamente según el número de impulsos y según su dispersión espacial y temporal, mantiene una interconexión constante, base de una unidad funcional superior y en cierto sentido primordial.

Por lo tanto, se consideran dos propuestas cruciales que vinculan la cognición a la función cerebral global. Primera, que el estado cognitivo es tan solo uno de los diversos estados funcionales globales que el cerebro puede generar, y segunda, que tal estado se relaciona estrechamente con la actividad intrínseca que con la actividad sensorial (p. ej., soy consciente de la implicación futura de mis presentes actos).

De hecho, hace más de 10 años, se sugirió que la conciencia es un estado funcional de tipo onírico, el cual, más que ser generado, es modulado por los sentidos. Según este punto de vista, los eventos internos (como el pensamiento, la imaginación o la memoria) se hallan estrictamente confinados a la actividad neuronal intrínseca que transita por los circuitos neuronales del ser humano de un modo recurrente. Esta propuesta se apoya en el hecho de que un alto porcentaje de la conectividad cerebral es de naturaleza recurrente y que no es tanto la entrada sensorial, como la actividad neuronal intrínseca, la que la impulsa.

Así pues, la cognición (la capacidad de sentir, juzgar, responder y recordar) es uno de los posibles estados funcionales del cerebro. Otros, como el dormir sin ensueños, el estado de coma o el estado epiléptico, no generan tal cognición, ni el sentimiento de la autoconciencia. Tal vez, la diferencia más notable entre los diversos estados cerebrales globales es la que existe entre la vigilia y el sueño delta sin ensueños.

Es bien sabido que el sueño ocurre sin cambios anatómicos que pudieran explicar la disparidad entre estos dos estados, indicando con ello que la diferencia debe ser funcional. Esto es evidente si se considera la rapidez con que se despierta ante un estímulo sensorial intenso (p. ej., reloj despertador). También resulta claro que, dado el gran número de elementos neuronales involucrados, el único sustrato capaz de generar cambios tan veloces entre estados tan profundamente diferentes debe ser de naturaleza eléctrica y sustentarse en la coherencia temporal. En otras palabras, la actividad eléctrica neuronal organizada de manera global, junto con sus interacciones sinápticas, son el único mecanismo

suficientemente rápido para iniciar o terminar de modo abrupto la vigilia desde el estado de ensueño.

Estos datos, junto con la velocidad con que el hombre puede percibir y responder al ambiente, están entre las claves más importantes sobre la naturaleza de la conciencia.

FUNCIONES DE ÁREAS CORTICALES

Respecto a la localización de tal actividad, la neurología clásica dice que las lesiones en la corteza cerebral del mamífero pueden ocasionar diversas situaciones disfuncionales bien definidas que modifican o reducen la conciencia. El daño a la corteza del polo occipital se acompaña de ceguera de diversos tipos, según la localización de la lesión cortical. Similares hallazgos también se encuentran en otras estructuras corticales; así, lesiones en la corteza auditiva, somatosensorial, motora o premotora se acompañan de trastornos bien definidos. De hecho, la primera lesión neurológica que dio a conocer la localización de la función cortical fue la afasia motora producida por daño en el área de Broca (áreas 44 y 45 de Brodman). Por ello, se aceptó históricamente que la cognición puede equipararse con la función cortical.

Sin embargo, esta perspectiva ignora el hecho que el sistema nervioso es profundamente reentrante en su conectividad. Como tal, es más factible que se trate de una organización córtico-subcortical, dinámicamente recurrente, que resulte en una organización estricta jerárquica que termine en la corteza como punto final.

Si por el contrario, las categorías se generan mediante un mapeo espacio/temporal en el sistema tálamo-cortical, una representación dinámica basada en la coherencia temporal tendría la rapidez necesaria para sustentar las constantes de tiempo de la cognición.

Así, es posible considerar que un mapeo simultáneo aprovecharía la organización paralela y sincrónica de las redes cerebrales, para generar la cognición.

Las hipótesis que se han discutido derivan de dos áreas de investigación: 1) registros electrofisiológicos de células únicas y de redes celulares realizados en animales tanto *in vivo* como *in vitro*, y 2) mediciones de la función cerebral humana con imágenes obtenidas con técnicas no invasivas, particularmente con la magnetoencefalografía (MEG). La discusión gira en torno de la suposición de que las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas y los eventos dinámicos derivados de su conectividad, resultan en estados resonantes globales conocidos como *conciencia*.

A la luz de este enfoque, la literatura actual se interesa por dos perspectivas relacionadas, alusivas al mecanismo real de esta condición funcional. Una de ellas postula que los eventos coherentes que resultan en cognición, ocurren a nivel cortical, y que tales eventos corticales son el sustrato primario de la conjunción. Una segunda perspectiva propone que el sustrato debe ser tálamo-cortical y no puramente cortical. Alguna de las razones que apoyan esta segunda propuesta, pese a que la corteza recibe un gran número de aferentes

no talámicas, el daño al tálamo es cognitivamente equivalente al daño a la corteza a la que proyecta.⁸

Resultados experimentales con técnicas no invasivas como la MEG en seres humanos y la investigación con registros extracelulares e intracelulares en animales *in vivo*, indican que la cognición es sustentada por la actividad eléctrica resonante que recorre entre las estructuras talámicas y corticales en la banda de frecuencia gamma (es decir, en frecuencias de oscilación de 20 a 50 Hz agrupadas en torno a los 40 Hz). Tales hallazgos favorecen la hipótesis de que los eventos cognitivos dependen de un tipo de actividad que requiere columnas de actividad recurrente tálamo-corticales. De hecho, ya comienzan a dilucidarse los mecanismos neuronales de las oscilaciones talámicas de alta frecuencia, capaces de sustentar la sincronización y la coherencia tálamo-cortical.

Como ya se mencionó, diversas líneas de investigación sugieren que el cerebro es, en esencia, un sistema cerrado capaz de autogenerar actividad en virtud de las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas que lo componen y de su conectividad.

Dicha hipótesis considera que el SNC es un sistema emulador de la "realidad". La entrada sensorial determina los parámetros que definen tal "realidad"; sin embargo, es la *actividad iterativa tálamo-cortical* la que provee el mecanismo para colocar tal entrada en un contexto coherente que genere la cognición.

Esto concuerda con la observación de que las proyecciones córtico-talámicas que son más numerosas que las del sistema sensorial periférico.

Además, las neuronas con capacidades oscilatorias intrínsecas que residen en el entramado sináptico del complejo tálamo-cortical, permiten que el cerebro genere estados dinámicos oscilatorios que configuran los eventos funcionales desencadenados por la estimulación sensorial. En este contexto, estados funcionales tales como la vigilia, el sueño MOR (REM), u otras etapas del sueño representan ejemplos sobresalientes de la multiplicidad de estados que la actividad cerebral es capaz de generar. Esta hipótesis supone que, al nacer, la mayor parte de las conexiones del cerebro humano está ya presente, y que se reajusta con precisión durante la maduración normal. Tal *a priori* neurológico fue sugerido por las primeras investigaciones en neurología. Entre ellas, el descubrimiento del centro cortical del habla, por Broca, y el descubrimiento de los mapas somatotópicos punto a punto en las cortezas motoras y sensoriales, así como en el tálamo.⁸

En otro orden de ideas, del estudio del conjunto de lesiones capaces de producir amnesias anterógradas en el hombre, se deduce que las estructuras más implicadas en la memoria son la formación hipocámpica (hipocampo, circunvolución parahipocámpica y circunvolución dentada) y el diencéfalo (específicamente la porción medial del núcleo dorsomedial del tálamo).

También se han observado trastornos importantes de memoria en lesiones en el cerebro basal anterior (área septal medial, núcleo *accumbens* y banda diagonal de Broca).

La corteza adyacente a la amígdala y el hipocampo son más importantes que la amígdala. Dado que la corteza entorrinal es la fuente principal de proyecciones al hipocampo y la circunvolución dentada, se explica porqué la lesión de estas estructuras causa alteraciones de memoria.

Las cortezas perirrinal, entorrinal y parahipocámpica no son simples rutas a través de las cuales la información cortical llega al hipocampo.

Esto lo demuestra el hecho de que los déficits de memoria sean más marcados cuando las lesiones abarcan estas estructuras además del hipocampo. La amígdala a menudo está lesionada junto con el hipocampo en los casos de amnesia; representa los componentes afectivos de la memoria declarativa; tiene un papel esencial en la codificación emocional, y es una estructura que se activa en aprendizajes aversivos.

Dentro de los diferentes tipos de memoria, y siendo un poco reiterativos, la *memoria implícita* es una memoria de hábitos, inconsciente y rígida, que radica en las mismas regiones cerebrales que procesan información sensorial, motora y emocional, como la neocorteza, el neocriado, el cerebelo o la amígdala. La *memoria explícita o declarativa* es una memoria relacional, consciente y flexible que depende del sistema. La memoria de trabajo es un sistema de cognición ejecutiva basado en interacciones entre la corteza prefrontal y otras regiones cerebrales.⁹

La evocación de las memorias complejas es un proceso activo de reconstrucción del pasado, que incluye las nuevas experiencias del sujeto que recuerda. La reactivación de las viejas memorias puede iniciar procesos genuinos de reconsolidación o extinción. El olvido depende de alteraciones en los circuitos neurales que almacenan la información o de procesos activos que dificultan la consolidación o impiden la expresión de las memorias.

Por lo tanto, es importante conocer las funciones de la corteza prefrontal, siendo necesario recordar sus conexiones. Esta corteza aparece como un eje gigante de conexiones neurales, que está conectado no sólo con la neocorteza, paleocorteza y arquicorteza, sino además con diversas estructuras en todos los niveles del neuroeje.¹⁰

La corteza prefrontal granular tiene amplias conexiones córtico-corticales con prácticamente todo tipo de corteza asociativa sensorial o paralímbica.

La diversidad de enlaces anatómicos y sus especiales conexiones con el resto de áreas cerebrales complejas es lo más importante para conocer sus implicaciones funcionales.

Al detallar la funcionalidad de las conexiones, las frontoparietales y frontotemporales corresponden a dos tipos de procesamiento de la información: el visoespacial y visoperceptivo.

En 1963, Mishkin y cols. propusieron que el sistema visual de los mamíferos estaba segregado en dos vías funcionales polisinápticas. La vía occipitotemporal que sigue el curso del fascículo longitudinal inferior, conecta el estriado, preestriado y áreas temporales inferiores y proyecta la corteza prefrontal, en su parte ventral. Esta vía está especializada en las unidades de información visual: color, forma y tamaño. La otra vía consiste en un sistema

de proyección multisináptico occipitoparietal, que interconecta el estriado, periestriado y parietal inferior, y proyecta a la corteza frontal dorsolateral.

La vía anterior tiene un papel en el procesamiento de la posición espacial de los objetos. De este modo, hay dos circuitos paralelos, uno para la codificación espacial y otro para la codificación perceptiva o memoria del objeto.

Está bien establecido que los chimpancés con lesiones bilaterales del surco principal muestran déficits selectivos y profundos de las tareas espaciales de respuesta retardada, que requieren memoria para la localización de objetos en el espacio, dejando la memoria para las características del objeto-estímulo intacta.

Por el contrario, los chimpancés con lesiones de la corteza prefrontal orbital o de la convexidad inferior muestran déficits en las tareas de memoria que requieren características visuales (color y forma). Alexander y colaboradores han descrito varios circuitos fronto-subcorticales: el circuito motor que se origina en el área motora suplementaria, el circuito oculomotor que se origina en el campo ocular frontal y cuatro circuitos prefrontales, esto es, el dorsolateral, el lateral, orbital y el cíngulo.¹¹

Cada circuito parte de un área frontal concreta, proyecta en una zona del estriado y vía talámica, y regresa a la corteza frontal formando un circuito cerrado.

Cada uno de los circuitos mantiene su independencia en el estriado y el tálamo, y puede contener un número de canales altamente especializados e incluso subcanales, que permiten un procesamiento en paralelo a múltiples niveles.

Así, pueden llevarse a cabo, de forma concurrente, diversas funciones.

El estriado, a su vez, recibe proyecciones de otras estructuras corticales que están funcionalmente relacionadas entre sí; sin embargo, la salida (*output*) se limita a los lóbulos frontales.

Por otro lado, se ha observado que el cerebelo, más allá de las funciones de control del movimiento, está relacionado con el aprendizaje de secuencias motoras, y según la evidencia experimental y clínica que se ha analizado, con procesos cognitivos y de aprendizaje no exclusivamente motor.¹²

Las conexiones cerebro-cerebelares transportan la información aferente desde la corteza sensoriomotora, corteza prefrontal, regiones frontales encargadas del lenguaje (expresivo), corteza parietal, colículo superior y corteza temporal superior, devolviendo eferencias a similares áreas, encargadas de la atención, la percepción visoespacial, la memoria y la regulación de funciones ejecutivas y emocionales. Esto tiene un papel en la preparación y anticipación de respuestas motoras, según secuencias experimentadas con anterioridad en función de la información recibida del medio, anticipando el estado fisiológico para la realización de tareas perceptivo-motoras o cognitivas.¹³

Numerosos estudios experimentales, de neuroimagen, así como el hallazgo de una nueva célula en la población neuronal cerebelosa, relacionan el cerebelo con el procesamiento cognitivo.¹⁴⁻¹⁶

Asimismo, mediante la aplicación de las técnicas de neuroimagen, en especial la resonancia magnética funcional, en el estudio del procesamiento numérico y el cálculo ha supuesto un avance notable en la investigación, ya que ha permitido establecer las bases neurales sugeridas en los modelos cognitivos existentes de procesamiento numérico, y en especial del modelo del triple código.¹⁷

El primero de ellos, la representación analógica de las cantidades, explica los números como una distribución de activación sobre una línea mental numérica (analógica). Se localiza en la región parietal inferior a nivel bilateral.

El segundo código (verbal-auditivo) representa los números mediante conjuntos de palabras. Se crea a partir de la propuesta general de los módulos de lenguaje, a través de la activación de las áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo.

Por último, los autores definen el tercer código, o visual arábigo, como la representación de la forma visual arábigo, que implica procesos de identificación visual. Este tercer código dependería del correcto funcionamiento de la circunvolución fusiforme de ambos hemisferios.

También se ha comprobado su utilidad en el estudio del sustrato neural del déficit en dichas capacidades.

Hasta la actualidad, los estudios realizados, confirman la relevancia del lóbulo parietal en el procesamiento aritmético. Distintas zonas de esta región parecen desempeñar diferentes funciones. Concretamente, se ha hallado un aumento de la activación del surco intraparietal en tareas de cálculo aproximado respecto a cálculo exacto, lo que parece indicar la importancia de esta región en tareas que requieren una representación interna de las magnitudes.¹⁸

En cambio, el giro angular sería más importante en el procesamiento de las tareas aritméticas dependientes del lenguaje, tras observarse su activación en tareas de cálculo simple y propiamente lingüísticas. El sistema parietal posterior superior se vincularía a aspectos atencionales de tipo espacial.

Numerosos estudios han demostrado la intervención de otras regiones cerebrales en la realización de tareas aritméticas, donde se destaca la implicación de regiones prefrontales y subcorticales (cerebelo y ganglios basales).¹⁸

CONCLUSIÓN

Como puede apreciarse la fisiología de la cognición es algo que parte de un funcionamiento neuronal individual, pero su importancia radica en sus múltiples conexiones con otras neuronas localizadas en cada área especializada del cerebro, así como en la gran complejidad de interconexiones entre todas las áreas del cerebro y cerebelo, para, de esta manera, poder tener la capacidad de sentir, juzgar, responder y recordar. En esto radica la grandeza y extraordinaria complejidad del sistema nervioso del ser humano y que nos hace tan dife-

rentes de otros seres vivos. El cerebro humano, a pesar de los grandes avances en la ciencia, no se ha podido igualar.

Referencias

1. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principios de Neurociencia. 4ª ed. Center for Neurobiology and Behavior. College of Physicians & Surgeons of Columbia University and The Howard Hughes Medical Institute. McGraw-Hill Interamericana, 2001.
2. Gilman S, Newman SW. Neuroanatomía y Neurofisiología clínicas de Manter y Gatz. 4ª ed. México: El Manual Moderno, 2003.
3. Patesta M, Gartner L, Neuroanatomía clínica. México: El Manual Moderno, 2008.
4. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:45-54.
5. Okamoto K, Nagai T, Miyawaki A, Hayashi Y. Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nat Neurosci* 2004;7:1104-12.
6. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999;399:66-70.
7. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004;429:761-6.
8. Llinas R. Fisiología de la cognición y su relación con el síndrome de la disritmia tálamo-cortical. *Rev Academia de Medicina (Bogotá)* 2003;25(62):89-100.
9. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Rev Neurol* 2005;40:289-9.
10. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 1993;50:873-880.
11. Allegri RF, Harris P. La corteza prefrontal en los mecanismos atencionales y la memoria. *Rev Neurol* 2001;32:449-53.
12. Prats-Viñas JM. ¿Desempeña el cerebelo un papel en los procesos cognitivos? *Rev Neurol* 2000;31(4):357-359.
13. Hernández-Muela S, Mulas F, Mattos L. Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos. *Rev Neurol* 2005;40(1):S57-64.
14. Barrios M, Guárdia J. Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen. *Rev Neurol* 2001;33(6):582-591.
15. Martín-Loeches M, Casado P, Sel A. La evolución del cerebro en el género Homo: la neurobiología que nos hace diferentes. *Rev Neurol* 2008;46:731-41.
16. Morgado I. Psicobiología de la consciencia: conceptos, hipótesis y observaciones clínicas y experimentales. *Rev Neurol* 2009;49:251-6.
17. Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model for number processing. *Math Cogn* 1995;1:83-120.
18. Serra-Grabulosa JM *et al.* Bases neurales del procesamiento numérico y del cálculo. *Rev Neurol* 2010;50(1):39-46.

3

Factores de riesgo

Dr. Guillermo Albert Meza

INTRODUCCIÓN

Mucho se ha hablado sobre los distintos factores de riesgo en las demencias que, a veces, solo ocasionan malos entendidos, lo cual conlleva hacia discrepancias en la terapéutica. Esto se refleja en tratamientos mal dirigidos o incluso fomentan la polifarmacia o el uso de fármacos que se utilizan fuera de tiempo o en dosificaciones inapropiadas. La *demencia*, como muchas enfermedades degenerativas, ocasiona desesperanza tanto en el paciente, sus familiares como en el mismo médico. Habrá que considerar que la demencia es realmente un síndrome y que son múltiples las etiologías que nos dan distintos cuadros clínicos, algunos con mejor respuesta a los tratamientos modificadores. Esto lleva a considerar la realidad demográfica-económica, primero que 80% de los pacientes con demencia a nivel mundial se encuentra en los países en desarrollo pero que el presupuesto global para solventar su tratamiento en estos países es solamente el 20%, estando México dentro de ellos. De acuerdo con el Reporte Mundial de Alzheimer en 2010, había 35.6 millones de personas con algún tipo de demencia y la proyección para el año 2050, casi se triplicara a 115.4 millones de individuos con este padecimiento. El costo aproximado para el tratamiento de las demencias en el 2010, fue de US\$600 billones. Para los países tanto en desarrollo como los desarrollados, esto implica un costo socio-económico de magnitudes transcendentales, tanto, que en enero de 2011 el presidente de los Estados Unidos firmó el *Nacional Alzheimer's Project Act (NAPA)*¹ para dirigir fondos tanto en los cuidados como en la investigación de este padecimiento. Es de tomarse en cuenta que nuestra población mexicana esta envejeciendo, basta con ver las tablas de proyección poblacional (fig. 3-1 y 3-2), por lo que se tiene ya un problema en puerta que irá creciendo y deben de tomar medidas inmediatas para concientizar a la población para modificar sus hábitos y estilos de vida, acudiendo al médico de manera temprana ante la aparición de enfermedades de riesgo, así como a las autoridades competentes para que apoyen a las campañas existentes y/o implementen las que falten.