

# CONTRIBUCIÓN DE LA NEUROPSICOLOGÍA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS

## NEUROPSYCHOLOGY'S CONTRIBUTION IN DIAGNOSING NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

PS. CAROLINA PÉREZ J. (1), PS. CAROLINA VÁSQUEZ V. (2)

1. MAGISTER EN NEUROCIENCIAS. UNIDAD DE NEUROPSICOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. UNIDAD DE NEUROPSICOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

EMAIL: cperezj@clc.cl

### RESUMEN

*La neuropsicología se ha posicionado como un recurso esencial para la mayoría de las unidades de neurología, neurocirugía, psiquiatría y neurorrehabilitación, que atienden tanto a niños, adultos y adultos mayores, que padecen alteraciones del sistema nervioso central. El desafío de la neuropsicología es contribuir al proceso diagnóstico y al manejo de estos pacientes a partir de la evaluación de procesos cognitivos como atención, memoria, percepción, funciones ejecutivas, considerando sus manifestaciones conductuales y emocionales, toda vez que para la mayoría de las alteraciones neuropsiquiátricas no se cuenta con marcadores biológicos u otras técnicas que precisen el diagnóstico. Las alteraciones neuropsicológicas son manifestaciones comunes y, en algunos casos, centrales en varias de las patologías más prevalentes en neurología y psiquiatría. Este artículo presenta la definición, ámbito, objetivos y herramientas de la neuropsicología, y entrega una breve caracterización de algunos de los trastornos neuropsiquiátricos más relevantes, desde esta perspectiva.*

*Palabras clave: Neuropsicología, evaluación neuropsicológica; trastornos psiquiátricos; trastornos neurológicos; desempeño cognitivo.*

### SUMMARY

*Neuropsychology has positioned itself as an essential resource for most modern centers of neurology, neurosurgery, psychiatry and neurorehabilitation for children, adults and seniors suffering from central nervous system disorders. Its challenge is to help in the diagnosis and management of these patients through the evaluation of cognitive processes, such as: Attention, memory, perception, executive functions; taking into account behavioral and emotional expressions - since most neuropsychiatric disorders have no biological markers; and we have no other techniques that provide accurate diagnoses. Neuropsychological disturbances are common, and in some cases, the main clinical manifestation in these disorders.*

*This paper discusses the definition, scope, objectives, and tools of neuropsychology. It also provides a brief description of some relevant neuropsychiatric disorders through this perspective.*

*Key words: Neuropsychology, neuropsychological assessment, psychiatric disorders, neurological disorders, cognitive performance.*

## INTRODUCCIÓN

La neuropsicología (NP) es una rama de las neurociencias cognitiva cuyo objetivo es el estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta. Esta disciplina tiene una vocación tanto clínica como de investigación. Dentro del ámbito clínico, cuenta con sub-especialidades en los campos pediátrico, neurológico, psiquiátrico, geriátrico, psicofarmacológico y forense. Una herramienta fundamental de este quehacer es la evaluación neuropsicológica (ENP), que tiene como objetivo la identificación de alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales causadas por alguna disfunción cerebral.

Los trastornos cognitivos son manifestaciones frecuentes de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y constituyen una de las principales causas de invalidez producidas por estas enfermedades.

En la práctica, la NP utiliza pruebas psicológicas estandarizadas diseñadas para evaluar diversos aspectos de la cognición. Si bien los tests son herramientas fundamentales, la ENP es mucho más que administrar tests, razón por la cual la aplicación e interpretación de los mismos debe ser llevada a cabo por un neuropsicólogo especializado (1). Los resultados obtenidos en las pruebas administradas son de relevancia, pero estos carecen de significado si no son complementados con observaciones clínicas.

La ENP no sólo incluye la evaluación de las consecuencias cognitivas asociadas a lesiones cerebrales, sino también a aquellas asociadas con anormalidades neuroquímicas, efectos farmacológicos, abuso de sustancias, en las cuales una "falla estructural" no es necesariamente evidente. Es decir, se infiere que el desempeño del sujeto en la prueba neuropsicológica es el reflejo de una función cerebral (2).

Las repercusiones cognitivas y conductuales de una disfunción cerebral pueden variar en función de la naturaleza, extensión, localización y duración de la alteración cerebral. También varían de acuerdo a la edad, sexo, nivel académico y otros aspectos relacionados con la biografía del paciente. Además, se debe considerar la posible interferencia de otras alteraciones psicológicas como: depresión, ansiedad, apatía, dolor crónico. Es importante añadir que las diferencias neuroanatómicas y fisiológicas pueden determinar que el patrón de déficits observado para una persona con una determinada disfunción cerebral difiera del patrón de otra persona, aún cuando ambas puedan presentar una patología común, o lesiones similares (3).

Debido a la ausencia de marcadores biológicos en la mayor parte de las alteraciones neuropsiquiátricas, la ENP se constituye como una herramienta que aporta a la precisión diagnóstica del paciente.

Por lo tanto los objetivos de la ENP son:

- Apoyar el diagnóstico diferencial.
- Contribuir a excluir causas primarias que pueden estar generando la disfunción cognitiva.
- Clasificar el grado de severidad y fase evolutiva de un cuadro.
- Aportar al establecimiento de un pronóstico.

- Sugerir posibles terapias como: estimulación y rehabilitación cognitiva, o bien programas de educación para el paciente y su familia.

En el marco de estos objetivos, la ENP podría ser de utilidad en la comprensión del comportamiento del paciente, pronosticar sus aptitudes para cumplir las indicaciones de tratamiento (ej. administración autónoma de medicamentos), determinar cuánta supervisión podría requerir, establecer una medición de base para luego evaluar los posibles cambios en su condición, ya sean éstos producto de su evolución espontánea o de las intervenciones terapéuticas que se emprendan (farmacológicas y/o cognitivas).

La ENP comienza con una entrevista clínica que registra todos los datos relevantes del paciente, considerando particularmente eventos de su historia y de su situación actual que puedan influir en la cognición. Al iniciar la evaluación, habitualmente se utilizan tests breves, de administración rápida, que permiten al examinador estimar el funcionamiento cognitivo global del paciente. Sin embargo, se debe considerar que un buen desempeño en esta exploración inicial no es necesariamente indicación de ausencia de alteración. Por ejemplo, en un estudio que evaluó el desempeño cognitivo de pacientes con Esclerosis Múltiple con instrumentos de *screening* se encontró que sólo un 5% de ellos mostraron déficits, mientras al realizar una evaluación neuropsicológica comprehensiva, entre un 40 a 60% de los pacientes mostraron déficits cognitivos, un 20% de ellos de severidad (4). Esto se debe a que en algunas patologías los déficits cognitivos globales son poco frecuentes o sólo se presentan muy tardíamente, y a que los tests de "screening" presentan limitaciones, como baja sensibilidad y restricciones para evaluar a pacientes con distintas patologías y grados de severidad. Por esto es necesario realizar una ENP comprehensiva que involucre mediciones específicas de las distintas funciones cognitivas, utilizando pruebas de mayor sensibilidad y especificidad que permitan controlar de mejor manera la existencia de falsos negativos o falsos positivos, con una adecuada confiabilidad para el estudio de una patología determinada y que dispongan de estudios de validación.

La ENP puede comprender los siguientes dominios cognitivos:

- **Atención:** Los procesos atencionales son fundamentales para un adecuado funcionamiento cognitivo. La exploración de estos procesos involucra: atención sostenida, atención selectiva, atención dividida, flexibilidad atencional, los que pueden afectarse en distinto grado. Por ejemplo, en niños con epilepsia y que además presentan Síndrome de Déficit Atencional (SDA) se ha observado que la principal alteración se presenta en atención sostenida, esto es, en la capacidad para permanecer atento a una tarea durante un periodo de tiempo prolongado; mientras que en el SDA no asociado a epilepsia, la atención sostenida puede estar incluso preservada, siendo la disfunción ejecutiva la más alterada (5).
- **Memoria:** Incluye la exploración de la memoria episódica y semántica, en modalidad verbal y no verbal, y de procesos como: codificación, consolidación y reconocimiento. En este caso también es posible observar una alteración diferenciada que orienta hacia cuadros específicos,

por ejemplo, una déficit más prominente en memoria semántica alude a un compromiso de regiones anteriores (posiblemente Demencia Semántica, un tipo específico de Demencia Frontal), mientras que un déficit de memoria episódica alude a un compromiso de estructuras temporales mediales (posiblemente Demencia tipo Alzheimer) (6).

- **Lenguaje:** Esto incluye una exploración de lenguaje receptivo y expresivo en distintas modalidades (lectura, escritura, lenguaje verbal y no verbal). Su afectación es más evidente en trastornos como las afasias. En estos cuadros, un perfil neuropsicológico puede contribuir a la caracterización del cuadro, a la comprensión de la vivencia del paciente, y a la entrega de recomendaciones que apoyen el proceso de rehabilitación o compensación (7).

- **Funciones Ejecutivas (FE):** El término FE hace referencia a la labor de que desempeña un "supervisor" o un "ejecutivo". En este caso, estas funciones son desempeñadas por la región prefrontal sobre el resto del cerebro. Se trata de un conjunto de habilidades que permiten enfrentar estímulos novedosos y complejos, donde una respuesta automatizada no es ni necesaria, ni suficiente. Las FE nos permite establecer nuevos patrones de conducta, y juegan un papel preponderante en el aprendizaje y en el funcionamiento social. Dentro de las FE tenemos el pensamiento creativo y abstracto, la flexibilidad cognitiva o capacidad de modificar patrones de conducta, la memoria de trabajo, la capacidad de inhibir conductas inadecuadas al contexto, y la capacidad de planificación. Dependiendo de la patología, puede existir un compromiso disociado de los distintos componentes antes mencionados (8) (ver Tabla 1).

- **Habilidades visuo-espaciales y de construcción.** Estas implican, entre otras, la capacidad de dirigir la atención en el espacio, el manejo del espacio, y la capacidad de decodificar y codificar variables visuo-espaciales. Los compromisos observados también pueden mostrar variabilidades, por ejemplo en casos de apraxia constructiva secundarias a lesiones posteriores es posible observar características propias de una alteración en la guía visual del acto motor, mientras que en aquellas que son secundarias a lesiones frontales probablemente se observen características propias de un trastorno en la planificación del acto motor (9).

La ENP también implica la evaluación de los trastornos emocionales que se suelen asociarse a lesiones cerebrales, ya sea por la implicancia de factores propiamente fisiológicos y/o de factores psicológicos. La importancia de su consideración radica en que sus manifestaciones pueden obstaculizar la realización de actividades cotidianas, interferir en la cooperación del paciente que se encuentra en proceso de rehabilitación y contribuir a una menor adherencia al tratamiento.

A continuación se desarrollarán algunas ideas relevantes acerca del perfil neuropsicológico de algunos de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes:

### Neuropsicología en el contexto de las Epilepsias

La epilepsia es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más complejos,

cuya incidencia de vida se estima entre 2-5%. Se trata de un grupo de condiciones, cuya manifestación más común es la crisis epiléptica, producida por descargas eléctricas transientes, anormales, de grupos neuronales. Las alteraciones cognitivas focales en un paciente con epilepsia se correlacionan con su(s) foco(s) epileptógeno(s) (11, 12), de tal manera que las epilepsias focales, particularmente las del lóbulo temporal, se han asociado a déficits característicos, con compromiso de memoria verbal cuando se trata de un foco epileptógeno temporal izquierdo, y compromiso de memoria visual cuando el foco es derecho, aún cuando algunos autores han reportado compromiso bilateral en ambas condiciones, y diferencias entre niños y adultos (13). Las epilepsias focales frontales se asocian con alteraciones en FE y con manifestaciones conductuales y emocionales (como apatía, desinhibición, etc.) (14), mientras que las epilepsias de foco occipital se asocian con alteraciones visuoespaciales y alucinaciones visuales, entre otras (15). La ENP permite establecer una línea de base desde la cual es posible evaluar la evolución cognitiva del paciente, debido a la naturaleza de su condición clínica o a los tratamientos de ella, como fármacos antiepilépticos (16), y/o intervenciones quirúrgicas (17). Por ejemplo, se espera que el nivel intelectual de los sujetos con epilepsia permanezca estable, a menos que exista un cuadro degenerativo y/o refractariedad. Sin embargo, el pronóstico cognitivo se vuelve sombrío en los casos en que se presentan las siguientes condiciones: inicio precoz, crisis frecuentes y severas, crisis atónicas y tónicas, crisis de diversos tipos, y estatus convulsivos. Otros factores asociados a los problemas cognitivos incluyen la toxicidad de algunos fármacos antiepilépticos y la pobre respuesta a los fármacos, lo que generalmente deriva en la necesidad de politerapia.

Por otra parte, hay un grupo de pacientes que presentan una actividad electroencefalográfica anormal, pero sin manifestaciones clínicas notorias. Esta condición puede producir igualmente déficits educacionales, generalmente asociados a fluctuaciones atencionales por descargas transientes subclínicas (18). Además se ha observado que los niños con epilepsia y CI normal tienen un mayor riesgo de problemas académicos, riesgo que se mantiene aún luego de controlar variables como el tipo, la duración y la severidad de las crisis, y los FAE usados en el tratamiento. La autoestima, el locus de control y otros factores emocionales que presente el niño también son elementos relevantes en relación a su rendimiento académico (19).

### Neuropsicología en el contexto del Síndrome por Déficit Atencional (SDA)

El SDA es la condición neuropsiquiátrica más prevalente en niños y adolescentes. A nivel mundial se estima una prevalencia entre un 2-7,9% en preescolares, 4-12% en escolares y 2-7% en adultos (20). Sus principales manifestaciones son inatención, inquietud y/o hiperactividad mayor a lo esperado para la edad, que se presentan en más de un lugar (por ejemplo, no sólo en la sala de clases), por más de 6 meses, y cuyas manifestaciones se inician antes de los 7 años, interfiriendo significativamente en su desempeño escolar, funcionamiento cognitivo y habilidades sociales. Su diagnóstico es clínico, y se basa principalmente en los criterios del DSM IV, que define 3 tipos de SDA (21):

**TABLA 1. EJEMPLOS DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A ALTERACIONES EN REGIONES PREFRONTALES**

REGIÓN PREFRONTAL	FUNCIÓN COGNITIVA	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
DORSOLATERAL	Memoria de Trabajo	Dificultad para mantener información en memoria por corto tiempo, como un número telefónico.
	Razonamiento	Dificultad para deducir una respuesta a un problema, o para adaptarse a un evento imprevisto.
	Comprensión de situaciones	Dificultad para comprender el contenido de un texto o un programa de TV.
VENTRO-MEDIAL	Conductas sociales	Comentarios sexuales inapropiados, comer excesivamente.
	Control inhibitorio	Comportamiento estereotipado (repetición excesiva de frases o conductas).
	Motivación y recompensa	Disfruta menos de las cosas o de las actividades que antes.
MEDIAL	Control atencional	Distracción por estímulos visuales o auditivos irrelevantes.
	Planificación	Dificultad para usar cajeros automáticos, o para preparar una comida.

Adaptado de Grafman & Litvan, 1999.

- predominantemente inatento (SDA-I),
- predominantemente hiperactivo/impulsivo (SDA-H) y
- combinado (SDA-C).

Se presenta con más frecuencia en niños que en niñas. Las diferencias de género se observan además en las manifestaciones del cuadro y en los cuadros asociados a la patología. Algunos de los trastornos que comúnmente se asocian a SDA son: trastornos específicos del aprendizaje, trastornos de ansiedad, trastornos del ánimo, trastorno oposicionista-desafiante y trastorno conductual, los que usualmente dificultan el diagnóstico, manejo y pronóstico (22). El SDA se ha asociado con dificultades en adaptación social, abuso de sustancias y conducta delictual en la adultez. Generalmente presenta un curso crónico y sus manifestaciones pueden persistir hasta la adolescencia y vida adulta (23). Investigaciones recientes han entregado fundamentos acerca de sus bases neurobiológicas: existe una alta heredabilidad, se han identificado varios genes implicados en su etiología; y se ha descrito una disregulación del sistema de motivación/recompensa; una alteración estructural y funcional de la corteza prefrontal y de sus conexiones con el estriado y cerebelo; y desbalances de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico, que constituyen los principales objetivos de los tratamientos farmacológicos (24).

El perfil neuropsicológico de estos pacientes muestra evidencias de disfunción ejecutiva coincidentes con las alteraciones cerebrales estructurales, funcionales y neuroquímicas, que afectan regiones y sistemas considerados críticos para las FE. Las alteraciones que han sido reportadas en forma más consistente en sujetos con SDA son: déficit en control

inhibitorio, en planificación/organización y en memoria de trabajo, además de las alteraciones en vigilancia y atención sostenida. Cabe destacar que las FE se han planteado como esenciales para el éxito escolar: éstas estarían más asociadas al desempeño escolar, nivel de lectura y habilidades matemáticas que la inteligencia (Coeficiente Intelectual) (25). Sin embargo, las dificultades neuropsicológicas asociadas al SDA probablemente no están limitadas a las FE.

La sintomatología del SDA-H se ha asociado a déficits en la inhibición de la conducta, mientras que la del SDA-I a déficits en la velocidad de procesamiento de la información y de la vigilancia.

A nivel mundial no existe una batería neuropsicológica estandarizada de uso común para evaluar a pacientes en los que se sospecha un SDA, debido a que no existe consenso acerca de cuáles son los instrumentos que, en conjunto, permitirían realizar un diagnóstico y caracterización más precisos.

Diversas investigaciones han sugerido que aproximadamente 30%-50% de las personas con SDA pueden ser consideradas neuropsicológicamente anormales, mientras que entre un 5%-10% de los sujetos controles presentan rendimientos anormales (26). Esta diferencia puede entenderse en el contexto de la variabilidad en las disfunciones neuropsicológicas en el SDA, y/o a aspectos metodológicos de los tests o de la situación de evaluación que limitan su sensibilidad.

Un trabajo de meta-análisis revisó 33 investigaciones en las que se estudiaban las alteraciones neuropsicológicas de los adultos con SDA (27)

y encontró que los déficits reportados son ampliamente consistentes con aquellos descritos en niños, siendo las alteraciones en atención, inhibición y memoria las más comunes. Éste y otros estudios apoyan la noción de continuidad sindrómica.

Por último, cabe mencionar una línea de investigación relativamente reciente en relación a las manifestaciones clínicas del SDA: el “*delay aversion*”. Se trata de un modelo neuropsicológico explicativo de al menos una parte de las manifestaciones clínicas del SDA, cuyos resultados parecen promisorios (28). Bajo esta perspectiva se ha reconceptualizado al comportamiento impulsivo como una respuesta funcional, tendiente a evitar la espera en la entrega de una recompensa o estímulo (*delay aversion*). Desde el punto de vista neurobiológico existiría una desregulación del sistema de tolerancia frente al retraso en la entrega de recompensas, producto de una hipofunción de los circuitos de recompensa dopaminérgicos fronto-ventro-estriatales, y de regiones mesolímbicas, que finalizan en núcleo accumbens. Esta, línea de investigación, así como otras vinculadas a la alteración en la estimación temporal que realizan los pacientes con SDA, se encuentran aún en pleno desarrollo.

### Neuropsicología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad mental severa, que afecta a alrededor del 1% de la población. Se caracteriza por una sintomatología compleja que involucra el pensamiento, la afectividad y la cognición y que son reflejo de alteraciones genéticas y ambientales que alteran circuitos fronto-temporales principalmente. Desde el punto de vista cognitivo, los déficits de atención han sido considerados como una de las características centrales de la presentación clínica de esta patología. La atención es disfuncional en varias formas: se han observado déficits en atención sostenida (29), atención selectiva (30) y control cognitivo de la atención, incluyendo memoria de trabajo (31) y atención selectiva (32). Las alteraciones en atención sostenida han sido reportadas en forma consistente, considerándose en la actualidad como un posible endofenotipo cognitivo de la esquizofrenia (33). Los tests de atención continua (CPT, por sus siglas en inglés) son las herramientas más frecuentemente aplicadas para su evaluación. En estas tareas se requiere que el sujeto se mantenga atento a la aparición de un estímulo infrecuente durante un periodo de tiempo prolongado, para poder responder ante él. En estas tareas se evalúa la velocidad de reacción frente a los estímulos, la consistencia de esa velocidad, además de la precisión en las respuestas. Diversos estudios han reportado alteraciones en el desempeño de pacientes con esquizofrenia en estas tareas. Los medicamentos antipsicóticos no parecen contribuir con los déficits observados en los CPT, aunque la severidad de estos déficits parece atenuarse con el uso de fármacos antipsicóticos (34).

Por otra parte, déficits en memoria declarativa verbal han sido señalados como una de las alteraciones cognitivas más relevantes en la esquizofrenia (35). Esta alteración incluye déficits en la adquisición/codificación, almacenamiento y recuperación de la información (36). Estos pacientes muestran déficits más importantes en la recuperación de información usando paradigmas de evocación libre, con dificultades en codificar in-

formación nueva, pero muestran un mejor desempeño en condiciones de recuerdo con claves o en la fase de reconocimiento. Aún cuando se ha señalado una posible influencia de los efectos anticolinérgicos que caracterizan a varios medicamentos antipsicóticos, estos por sí solos no dan cuenta de la magnitud y extensión de los déficits observados en los test de memoria (37). De hecho, las alteraciones observadas en sujetos que aún no inician terapia farmacológica, como en aquellos que se estudian cerca del primer episodio psicótico, reflejan su naturaleza intrínseca (38). En el caso de los antipsicóticos de 2<sup>da</sup> generación, la mayoría de los estudios muestran mejoría de la memoria de largo plazo luego de su administración (39). Además, los déficits en memoria declarativa verbal son evidentes a través del curso de la patología, incluyendo periodos previos a la psicosis, cerca del primer episodio psicótico y después de la remisión de los síntomas. Su sustrato neurobiológico se encuentra en la región temporal medial y lóbulos frontales, por ejemplo, se ha reportado un menor volumen de los hipocampos tanto en pacientes con esquizofrenia como en familiares de 1<sup>er</sup> grado no psicóticos (40) en comparación con sujetos controles.

Por último, los déficits en memoria de trabajo han sido considerados como una característica central de la esquizofrenia (41). La memoria de trabajo se refiere a la capacidad limitada de almacenamiento temporal de la información que permite la manipulación de esa información para el logro de objetivos funcionales. La memoria de trabajo muestra una sustancial relación con procesos cognitivos más complejos como la resolución de problemas, la comprensión del lenguaje y la planificación (42). De esta forma, los déficits en memoria de trabajo muestran una relación consistente con varios déficits funcionales, como pobre funcionamiento social, problemas vocacionales y menor beneficio de las intervenciones de rehabilitación. Estos déficits muestran una considerable consistencia a través del tiempo y a través de las fluctuaciones en el estatus clínico del paciente, sugiriendo que no se trata de una mera manifestación secundaria de los síntomas psicóticos (43), ni de efectos farmacológicos. Incluso, los antipsicóticos atípicos pueden mejorar levemente la memoria de trabajo (44). Su déficit tampoco se ha asociado a la cronicidad, progresión, ni a la exposición prolongada a neurolépticos, por lo tanto su alteración parece ser reflejo de una característica fundamental de la esquizofrenia, que es estable durante el transcurso de la enfermedad.

### Neuropsicología de los trastornos de ansiedad

En los trastornos de ansiedad se han descrito patrones de alteración cognitiva. Probablemente el trastorno obsesivo – compulsivo (TOC) y el trastorno por estrés post traumático (TEPT), cuenten con mayores datos, mientras que para el resto de los trastornos de ansiedad existe aún poca información. El estudio de otros trastornos de ansiedad ha enfatizado el peso que tiene el rasgo matriz en la disposición a rendir frente a las pruebas de los sujetos. En la mayor parte de los estudios cognitivos se sugiere alteraciones a nivel atencional. Específicamente se ha observado una menor eficiencia, comparada con controles, de la red atencional de control ejecutivo, principalmente en la inhibición de interferencias, además de fallas en el desenganche atencional, elementos que podrían relacionarse con la menor capacidad para controlar acciones voluntarias (45).

En el caso del TOC existe información fiable respecto de una red neurobiológica que identifica circuitos fronto-estriatales en la patogenia del trastorno. Sin embargo, a pesar del incremento de estudios neuropsicológicos en la investigación del TOC, aún existen algunas inconsistencias en los hallazgos realizados.

Por ahora se ha identificado de manera bastante consistente un patrón de alteración de FE, que involucra flexibilidad cognitiva, planificación, solución de problemas, y fluidez verbal (46). Las pruebas más frecuentemente utilizadas para la cuantificación de estos déficits, son el test de clasificación de cartas de Wisconsin, el test de asociación controlada de palabras (COWAT por su sigla en inglés), el test de colores y palabras de Stroop, y la Figura compleja de Rey. También se le ha dado un rol importante a la alteración de la función de inhibición (47).

Por otra parte se han observado, aunque de manera menos consistente, algunos déficits de memoria, principalmente de memoria visuo-espacial. Sin embargo aún es controversial si el defecto es primario o secundario a la ineficiente capacidad de planificación que suelen presentar estos pacientes, y que podrían interferir en la codificación de este tipo de material (48).

En el caso del TEPT las investigaciones han descrito anomalías en el hipocampo y en el córtex prefrontal. El hipocampo es un área particularmente sensible al efecto del estrés. Estudios de meta-análisis en adultos con TEPT han revelado una disminución del volumen hipocampal derecho e izquierdo (49).

En relación a estos hallazgos, existen múltiples estudios que han demostrado déficit de memoria declarativa verbal en el TEPT (50 - 52), lo que se ha descrito como un efecto directo del trauma, como un posible factor de riesgo al desarrollo del cuadro (53, 54) y como un elemento pronóstico respecto de la duración de éste (55).

Si bien frecuentemente se observa la asociación de comorbilidad en estos cuadros, los estudios revelan que los déficits cognitivos parecen independientes de la presencia o ausencia de estos, y de la farmacoterapia utilizada. Sólo se ha establecido algún impacto del uso de benzodiazepinas (56).

Respecto del componente disejecutivo en el TEPT, los estudios han evidenciado peores rendimientos respecto de controles en memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Un dato interesante en este ámbito es que los estudios han enfatizado la presencia de déficit cognitivos en sujetos con TEPT, respecto de aquellos sujetos que igualmente han sido expuestos a trauma y no han desarrollado el trastorno. Estos resultados sugieren un rol importante de las habilidades disejecutivas para sobrellevar el estrés, particularmente en el uso de estrategias eficientes para afrontar elementos potencialmente ansiógenos (57).

Respecto de las herramientas utilizadas, destaca el uso de pruebas tales como *Trail Making Test B*, el test de colores y palabras de *Stroop*, y el test de clasificación de cartas de Wisconsin.

### Neuropsicología en los trastornos del ánimo

Es comúnmente aceptado que los trastornos anímicos se acompañan de trastornos cognitivos, y los estudios en este ámbito corroboran de manera consistente esta observación. Se han desarrollado numerosas investigaciones al respecto, intentando objetivar un perfil de alteración para el trastorno depresivo unipolar y para el trastorno bipolar, involucrando un gran número de variables. Inicialmente, la principal conclusión de estos, es que los pacientes que cursan un episodio maniaco o depresivo presentan un mayor déficit neurocognitivo que aquellos que se encuentran en una fase eutímica. Así mismo, aquellos pacientes que cursan con psicosis, presentan una mayor alteración, y como es esperable, se observa una marcada afectación de la función de abstracción (58). Por otro lado, el número de episodios depresivos o maníacos, y el comienzo tardío de la enfermedad, se han asociado a un empeoramiento de la función cognitiva, lo que a su vez se ha relacionado con el efecto neurotóxico de hipercortisolemia (59) y con la mayor carga vascular propia del envejecimiento (60, 61).

En la depresión unipolar (DUP) los estudios neuropsicológicos han levantado un perfil de disfunción que comprende trastornos de aprendizaje, de atención y concentración y en algunos casos, alteración de funciones ejecutivas (62). Los estudios informan que no todos los individuos resultan afectados, que los dominios alterados pueden ser variables entre pacientes, y que además pueden comportarse de manera fluctuante en el tiempo, de tal manera que la disfunción cognitiva puede permanecer incluso después que los síntomas depresivos han cesado (63).

En el trastorno bipolar (TB) se ha observado de manera bastante consistente un compromiso de memoria verbal. Incluso existe evidencia que indica que el compromiso en memoria verbal en el largo plazo es mayor en TB respecto de DUP (64). En relación a controles sanos, los pacientes con TB en fase eutímica presentan rendimientos disminuidos en atención, memoria de trabajo, fluidez verbal, velocidad psicomotora y función ejecutiva (58). En relación a la edad de los pacientes, se ha observado que la disfunción ejecutiva y los déficits en memoria verbal son más comunes entre pacientes más jóvenes, mientras que el déficit en velocidad de procesamiento de la información parecería más prominente en pacientes de mayor edad. Por último, en ambos cuadros se ha asociado un funcionamiento neurocognitivo alterado con un pobre funcionamiento psicosocial (65, 66).

### Neuropsicología en el contexto de las demencias, deterioro cognitivo leve y pseudodemencia depresiva

Las demencias son las patologías mentales más frecuentes en adultos mayores (67). Estudios internacionales han mostrado que afectan a entre 5% y 8% de las personas mayores de 65 años. La prevalencia de las demencias se duplica cada 5 años, alcanzando entre 15% y 20% de los mayores de 75 años, y entre 25% y 50% de los mayores de 85 años (68).

Si bien realizar el diagnóstico de una demencia en etapas tardías de la enfermedad es una tarea que no reviste mayores dificultades, en etapas

iniciales puede ser difícil de distinguir de un trastorno del ánimo, un deterioro cognitivo leve o un decline cognitivo benigno asociado a la edad. El trastorno en múltiples áreas cognitivas es el núcleo principal de las manifestaciones clínicas de las demencias. Según el DSM-IV, esta patología debe incluir alteración de la memoria (esto es, dificultad para aprender información nueva, o en el recuerdo de información previamente aprendida), además de una o más de las siguientes alteraciones cognitivas: afasia, apraxia, agnosia, disfunción ejecutiva (expresada como déficits de abstracción, planificación, iniciación, secuenciación, monitoreo y/o inhibición de comportamientos complejos). Además, estas alteraciones deben interferir significativamente en las actividades de la vida diaria y no deben ser atribuibles a un delirium, que es un cuadro de curso fluctuante que afecta principalmente los niveles de conciencia del sujeto. Las alteraciones deben implicar un deterioro intelectual respecto a un nivel previo, y se diferencian del envejecimiento normal y del deterioro cognitivo leve por la magnitud de las alteraciones que presenta el sujeto. La Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascul, Demencia por Cuerpos de Lewy y Demencia Fronto-Temporal, representan en conjunto el 90% de las demencias degenerativas. En la Figura 1 (Adaptada de Pelegrin, Olivera, 2008) (69) se presenta un resumen del diagnóstico diferencial entre estos cuadros, y es posible observar que las alteraciones cognitivas constituyen criterios diferenciadores claves.

**El deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) (70)**, es considerado por algunos autores como un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia, en el que existe un proceso patológico a la base. Clínicamente se manifiesta por un estado cognitivo global normal, quejas subjetivas de memoria, y un deterioro de memoria objetivo (el rendimiento del sujeto debe encontrarse 1,5 desviación estándar bajo la media comparado a su grupo etario y nivel educacional). Además, el sujeto debe mantener su autonomía en la vida diaria, y no cumplir criterios para demencia. El diagnóstico implica por tanto una valoración conjunta de la historia clínica, exploración clínica y ENP. Estudios posteriores han determinado que el MCI es una entidad heterogénea (71), que puede afectar a diversos dominios cognitivos, no sólo a la memoria, de tal manera que en la actualidad este cuadro se sub-clasifica en:

- **MCI amnésico**, el subtipo más prevalente, y en el que sólo existe afectación de la memoria.
- **MCI de múltiples dominios-amnésico**, caracterizado por un deterioro leve en más de un área cognitiva, una de ellas la memoria, pero que no alcanza la magnitud de una demencia.
- **MCI de múltiples dominios-no amnésico**, que afecta a diversas áreas cognitivas excluyendo a la memoria.
- **MCI de un único dominio-no amnésico**, en la que se afecta un dominio cognitivo distinto a la memoria (por ejemplo: lenguaje, funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, etc.).

Otros cuadros de interés, en este contexto, son las alteraciones del ánimo. Éstas pueden ser una co-morbilidad común en las demencias, o bien puede existir un cuadro de alteración cognitiva secundario a un trastorno afectivo primario, denominado pseudo-demencia depresiva. Abas y cols.

(73) encontraron que un 70% de los pacientes evaluados en su estudio, que presentaban diagnóstico de depresión, tenían además problemas de memoria y enlentecimiento cognitivo. En ocasiones, estas alteraciones pueden alcanzar una gravedad similar a la observada en los pacientes con EA. Sin embargo, síntomas de disfunción cortical característicos de la EA, como la afasia o apraxia, ocurren muy raramente en adultos mayores deprimidos. La alteración de la memoria suele ser característica en ambos cuadros, sin embargo mientras que la "alteración de memoria" en pacientes deprimidos suele mejorar al entregar "pistas" o "claves" que promueven el recuerdo, esta mejoría no se observa en pacientes con EA. Este patrón indica que la principal dificultad en los pacientes con depresión es en la evocación espontánea de la información, y no la consolidación de ella, como ocurre en la EA (ver Tabla 2).

**TABLA 2. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE SEUDO-DEMENCIA Y DEMENCIA**

SEUDO-DEMENCIA DEPRESIVA	DEMENCIA
Inicio agudo	No siempre tiene inicio agudo
Historia familiar y personal previa de depresión	No siempre existe historia personal y/o familiar de depresión
Quejas subjetivas de disfunción cognitiva	Falta de <i>insight</i> de deterioro cognitivo
Fluctuación de la capacidad cognitiva	No existe fluctuación de la capacidad cognitiva
No existen alteraciones conductuales	Alteraciones conductuales propias de la demencia
Mejora con tratamiento antidepressivo	No mejora con tratamiento antidepressivo

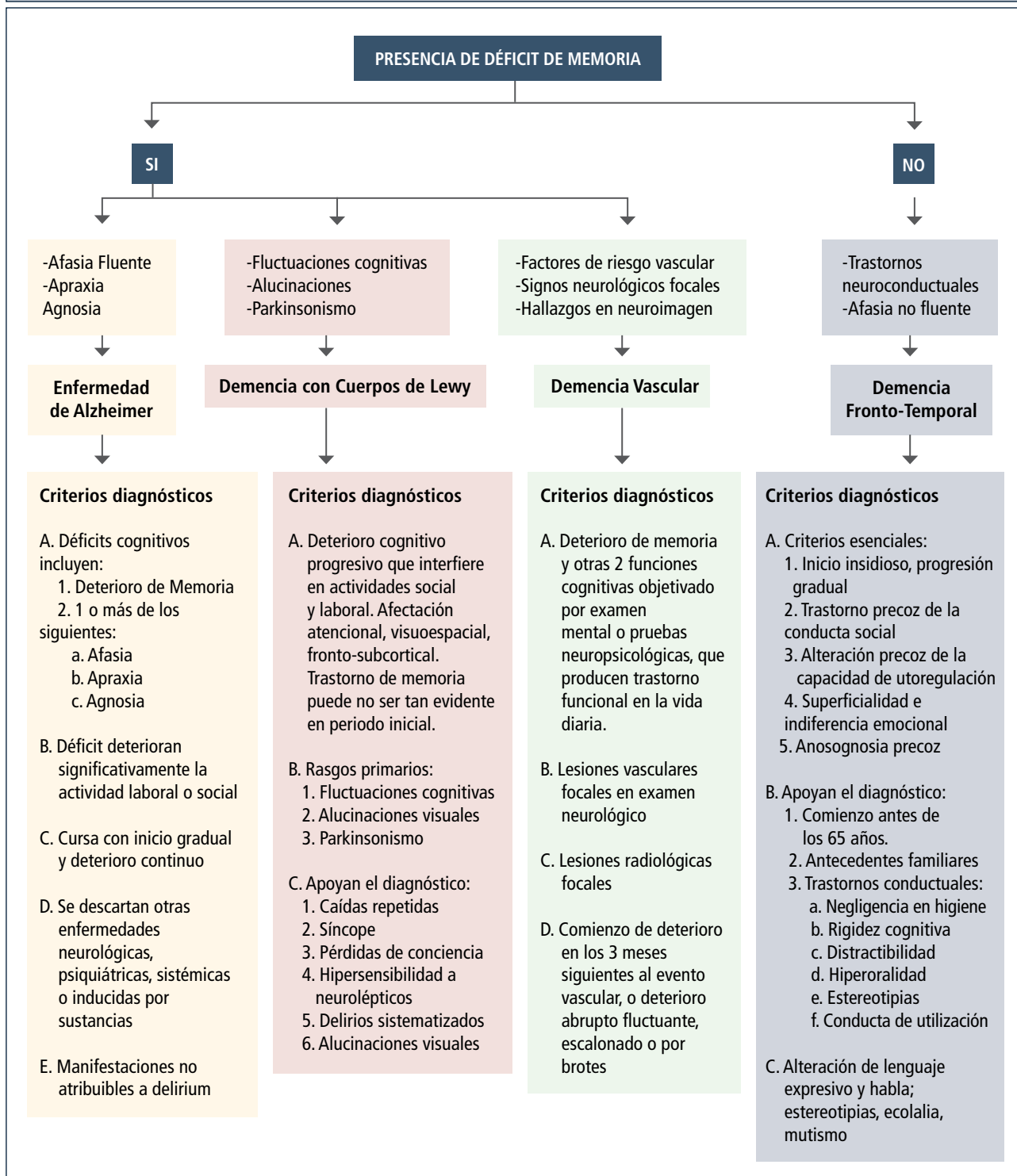
(adaptado de Cervilla, JA, 2002) (72)

A pesar del evidente sufrimiento que estos cuadros causan al propio paciente como a su familia, y a que se cuenta con evidencias que indican que estas entidades incrementan la prevalencia y las complicaciones de otros cuadros clínicos (72), siguen siendo una entidad de difícil valoración, con tendencia a subdiagnosticarse.

### Neuropsicología en el contexto de la simulación, exageración o bajo esfuerzo

La simulación es definida como la producción intencionada y voluntaria de síntomas físicos y psicológicos, falsos o exagerados, con el fin de obtener incentivos externos (21). Estos incentivos pueden ser pensiones de invalidez, indemnizaciones o declaraciones de interdicción, entre otras. La prevalencia de la simulación varía entre diversos estudios pero, a modo de estimación, conocemos que ha sido observada en un 66% de

FIGURA 1.



los pacientes con síndrome post-conmocional, quienes habitualmente se involucran en litigios (74), y que cerca de un 30% de los pacientes que han presentado un traumatismo encéfalo-craneano leve y que se encuentran en litigios, simulan síntomas (75). Desde el punto de vista

neuropsicológico, los déficits de memoria son los más frecuentemente simulados luego de un daño cerebral adquirido (76). En este contexto, se han desarrollado diversos estudios que analizan los patrones de respuesta que entregan los sujetos simuladores durante las ENP. En estos



estudios se ha observado que existen ítems específicos de determinados tests, que con muy poca frecuencia son mal ejecutados por pacientes con daño cerebral, pero que suelen ser mal ejecutados por sujetos simuladores (77). Otros tipos de estudios han buscado determinar los puntos de corte en los tests neuropsicológicos clásicos para población normal, población clínica y para sujetos simuladores, lo que puede dar luces acerca de la posible exageración, simulación o bajo esfuerzo en estas tareas (78). Por otra parte, se han desarrollado algunos instrumentos específicos para la detección simulación, exageración o bajo esfuerzo, como el *Word Memory Test*, *Victoria Symptoms Validity Test*, *Test of Memory Malingering*, entre otros. Se trata de tareas muy simples, pero que gracias a su diseño aparentan requerir de un esfuerzo cognitivo significativo, de tal manera que pueden ser resueltas fácilmente, incluso por pacientes con deterioro cognitivo, mientras que los simuladores obtienen puntajes significativamente más bajos que los esperables en sujetos con patologías cerebrales (79). Estas tareas deben administrarse al comienzo de la evaluación, antes de que el paciente sea expuesto a otras tareas de mayor esfuerzo cognitivo, que puedan revelar la naturaleza simple de estos instrumentos específicos (ver Tabla 3).

Como se ha ilustrado en este artículo, la NP clínica tiene un amplio rango de acción, y se ha vuelto un área de especial interés, en el contexto de evaluaciones e intervenciones más integrales para los pacientes que presentan alteraciones neuro-psiquiátricas.

La ENP se constituye como el examen de elección cuando se trata de establecer el estado cognitivo de un paciente. Permite establecer síndromes cognitivos como amnesias, demencias, afasias, además de caracterizar el perfil cognitivo en trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que puedan existir alteraciones cognitivas secundarias a psicofármacos, a intervenciones quirúrgicas, entre otras. Como plantea Ardila y Ostrosky-Solís (80): "de la misma manera que una anomalía morfológica en el cerebro se puede establecer utilizando procedimientos que permitan conocer la morfología del cerebro; o la actividad funcional del cerebro sólo se puede establecer utilizando técnicas funcionales, el examen neuropsicológico puede determinar la presencia de síndromes cognoscitivos/ comportamentales", además de sugerir la etiología de la condición patológica, las áreas cerebrales afectadas, la posible evolución del paciente, y las medidas de rehabilitación y manejo desde el punto de vista neurocognitivo.

**TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SIMULACIÓN DE DAÑO NEUROCOGNITIVO**

CRITERIO A	CRITERIO B
Probable sesgo de respuesta: ejecución consistente con simulación en 1 o + tests psicométricos o índices validados para detección de simulación.	La historia referida es discrepante de la historia documentada.
Discrepancia entre resultados en los tests y los patrones de funcionamiento cerebral.	Síntomas referidos son discrepantes de los patrones esperados.
Discrepancia entre resultados de 2 o + tests neuropsicológicos de un dominio, y la conducta observada.	Síntomas referidos discrepan de las observaciones conductuales.
Discrepancia entre resultados de 2 o + tests neuropsicológicos de un dominio, e informes colaterales.	Síntomas referidos discrepan de la información obtenida de informadores confiables.
Discrepancia entre resultados de 2 o + tests neuropsicológicos de un dominio, y su historia previa.	Evidencia de exageración o simulación en escalas o índices de instrumentos validados (ej MMPI-2).

Simulación de disfunción neuropsicológica <i>definitiva</i>	Simulación de disfunción neuropsicológica <i>probable</i>	Simulación de disfunción neuropsicológica <i>posible</i>
Presencia de incentivos externos relevantes.	Presencia de incentivos externos relevantes.	Presencia de incentivos externos relevantes.
Sesgo de respuesta negativo (ejecución por debajo del azar $p < 0,05$ ) en 1 o + tests de elección forzada.	Cumplimiento de 2 o + evidencias de Criterio A o, Cumplimiento de una evidencia de Criterio A, y 1 o + evidencias de Criterio B.	Cumplimiento de 1 o + evidencias de Criterio B.
Conducta del sujeto no puede ser explicada por factores psiquiátricos, neurológicos o del desarrollo.	Conducta del sujeto no puede ser explicada por factores psiquiátricos, neurológicos, o del desarrollo.	Conducta del sujeto no puede ser explicada por factores psiquiátricos, neurológicos, o del desarrollo.

(adaptado de Slick, Sherman e Iverson, 1999) (79)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barth JT, et al. Introduction to the NAN 2001. Definition of a Clinical Neuropsychologist. NAN Policy and Planning Committee. Arch Clin Neuropsychol. 2003;18 (5): 551-5.
2. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED & Tranel D. Neuropsychological Assessment. 2012, 5ta edition. New York. Oxford University Press.
3. Luria A. R. Traumatic aphasia: Its syndromes, psychology and treatment. 1970. The Hague: Mouton.
4. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. J Clin Exp Neuropsychol. 1986; 8: 503-22.
5. Reilly C. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Childhood Epilepsy. Res Dev Disabil. 2011; 32 (3) 883-893.
6. Hodges JR et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: A comparative neuropsychological study. Neuropsychology. 1999; 13(1): 31-40.
7. Whitworth A, Webster J, Howard D. A Cognitive Neuropsychological Approach to Assessment and Intervention in Aphasia: A Clinician's Guide Psychology Press. 1ra Edición. New York, 2005.
8. Grafman J; Litvan I. Importance of deficits in executive functions. Lancet 1999; 354(9194):1921-3.
9. Rinaldi MC, Piras F, Pizzamiglio L. Lack of awareness for spatial and verbal constructive apraxia. Neuropsychologia. 2010; 48 (6):1574-82
10. Halligan PW, Kischka U & Marshall JC. Handbook of Clinical Neuropsychology. Oxford University Press. New York. 2003.
11. Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of the short-term memory after intracarotid injection of sodium Amytal. Transactions of the American Neurological Association 1962; 87: 224-226.
12. Baxendale S, Thompson P. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging. Epilepsia. 2010; 51(11):2225-30
13. Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ, Mitchell LA, Harvey AS. The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2007; 48(1):124-32.
14. Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S. Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. Epilepsy Behav. 2009; 14(1):19-26.
15. Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Spencer DD, Spenser SS, Mattson RH. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. Annals of Neurology 1992; 31:3-13.
16. Mattson RH, Cramer, JA. The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. En Wyllie E (ed.) The treatment of epilepsy: Principles and practice. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 771-778.
17. Jones-Gotman M et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. Epilepsy Behav. 2010; 18(1-2):3-12.
18. Holmes GL, Ben-Ari Y. Seizures in the developing brain: perhaps not so benign after all. Neuron. 1998; 21(6):1231-4.
19. Lee GP. Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery. Oxford University Press. New York, 2010.
20. Polanczyk G, & Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Current opinion in psychiatry. 2007; 20(4): 386-92.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Ed. (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 2004.
22. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. 3<sup>ra</sup> ed. New York: Guilford Publications, 2006.
23. Barkley RA, Murphy KR. Impairment in occupational functioning and adult ADHD: the predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. Archives of clinical neuropsychology. 2010; 25(3):157-73.
24. Francke B et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. Mol Psychiatry. 2011; 1: 1-28
25. Visu-Petra L, Cheie L, Benga O, Miclea M Cognitive control goes to school: The impact of executive functions on academic performance. Procedia - Social and Behavioral Sciences. 2011 (11): 240–244.
26. Nigg, JT. Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. Biol Psychiatry 2005; 57 (11): 1424–1435.
27. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Neuropsychology. 2004; 18(3):485-503.
28. Sonuga-Barke EJ, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2008; 17(2):367-84.
29. Nuechterlein, KH Vigilance in schizophrenia and related disorders. En Steinhauer SR, Gruzeliel JH, Zubin J eds. Handbook of Schizophrenia, Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers; 1991: 397-433.
30. Nestor PG et al. Semantic disturbance in schizophrenia and its relationship to the cognitive neuroscience of attention. Biol Psychology. 2001; 57: 23-46
31. Gaspar PA et al. P300 amplitude is insensitive to working memory load in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2011; 15; 11-29.
32. Chen WJ, Faraone SV. Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. Am J Med Genet. 2000; 97(1):52-7.
33. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia Am J Med Genet. 2001; 8; 105(1):11-5.
34. Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, Lin HN. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol Neuropsychopharmacology. 2000; 22(3):311-9.
35. Cirillo MA, Seidman LJ Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms Neuropsychol Rev. 2003; 13(2):43-77.
36. Beatty WW, Jovic Z, Monson N, Staton RD Memory and frontal lobe

- dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder *J Nerv Ment Dis.* 1993;181(7):448-53.
37. Brébion G, David AS, Jones H, Pilowsky LS. Semantic organization and verbal memory efficiency in patients with schizophrenia. *Neuropsychology.* 2004; 18(2):378-83.
38. Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia *Br J Psychiatry.* 2005; 187:516-22.
39. Keefe RS et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia *Schizophr Res.* 2006; 1; 81(1):1-15.
40. Seidman LJ et al. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59(9):839-49.
41. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994; 6(4):348-57.
42. Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010; 4:373-90.
43. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(6):996-1003.
44. Green MF et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1997;154(6):799-804.
45. Pacheco-Unguetti A, Acosta A., Marqués E., Lupiáñez J. Alterations of the attentional network in patients with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders.* 2011; 25: 888-895.
46. Yeraz M et al. Multiple pathways to functional impairment in obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychology Review.* 2012; 30: 78-88.
47. Abramovitch K., Schaefer M, Malta L, Dorfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev;* 2006; 30:1004-1031.
48. Savage C., Baer L., Keuethen N., Brown H., Rauchs S., Jenike M. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 905-916.
49. Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30(7):1004-31.
50. Samuelson KW et al. Neuropsychological functioning in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology* 2006; 20: 716-726.
51. Brewin C. R., Kleiner J. S., Vasterling J. J., Field A. P. Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: a meta-analytic investigation. *J Abnorm Psychol.* 2007; 116: 448-463.
52. Johnsen GE, Asbjornsen AE. Verbal Learning and memory impairments in posttraumatic stress disorder: the role of encoding strategies. *Psychiatry Res.* 2009; 165: 68-77.
53. Gilbertson M. et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci.* 2002; 5: 1242-1247.
54. Vasterling J., Brailey K. *Neuropsychology of PTSD: biological, cognitive and clinical perspectives.* New York NY: Guilford Press, 2005: 178-207.
55. Johnsen GE, Asbjornsen AE. Consistent impaired verbal memory in PTSD: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008; 111:74-82.
56. Mataix D, Jungue C, Sanchez-Turet M. Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biol Psychiatric* 1999; 45: 898-904.
57. Polak AR, Witteveen AB, Reitsma JB, Olff M. The role of executive function in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *J. Affective Disorders* 2012; In press.
58. Kurtz MM & Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009; 23(5): 551-562.
59. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 496-502.
60. Devanand DP et al. Late Onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients. *Journal of Affective Disorder.* 2002; 78: 259-267.
61. Gildengers AG et al. The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults. *Bipolar Disord.* 2010; 12 (8): 851-858.
62. Shenal BV, Harrison DW & Demaree HA. The neuropsychology of depression: a literature review, a preliminary model. *Neuropsychologic Rev* 2003; 13: 33-42.
63. Hasselbach BJ, Knorr U & Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2011; 134: 20-31.
64. Burt T, Prudic J, Peyser S, Clark J & Sackeim HA. Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: effects of aging. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13: 246-253.
65. Martinez-Aran A, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 225-232.
66. Scott J, Stanton B & Garland A. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2000; 30: 467-472.
67. Henderson S. Epidemiology of dementia. *Ann Med Interne.* 1998; 149 (4):181-6.
68. Kukull W.A. & Ganguli M. Epidemiology of Dementia. *Neurologic Clinic* 2000; 18 (923-949).
69. Pelegrín, C. y Olivera, J. *Neuropsicología del Deterioro Cognitivo Leve y de las Demencias.* En J Tirapu-Ustarroz, M Ríos y F. Maestú (Eds.). *Manual de Neuropsicología.* Barcelona: Viguera. 2008.
70. Petersen RC et al. Mild Cognitive Impairment *Arch Neurol.* 1999; 56:303-308.
71. Petersen RC & Morris JC. Mild Cognitive Impairment as a Clinical Entity and Treatment Target. *Arch Neurol.* 2005; 62:1160-1163.
72. Cervilla JA. Trastornos depresivos. En: *Psiquiatría Geriátrica.* Agüera L, Martín, M, Cervilla J. Editores. Masson. Madrid. 2002.
73. Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med* 1990; 20: 507-520.
74. Greiffenstein MF, Baker JW, & Gola T. Validation of Malingered Amnesia Measures With a Large Clinical Sample *Psychological Assessment* 1994; 6 (3):218-224.

- 75.** Jarne A, Aliaga A, Roig J. Neuropsicología Forense en Rehabilitación Neuropsicológica. Bruna O, Roig T, Puyuelo M, Junqué, C, Ruano A. Elsevier Masson. Barcelona, 2011.
- 76.** Mittenberg W, Patton C, Canyock EM, Condit DC. Base rates of malingering and symptom exaggeration J Clin Exp Neuropsychol. 2002; 24(8):1094-102.
- 77.** Heilbronner RL, Sweet JJ, Morgan JE, Larrabee GJ, Millis SR; Conference Participants. American Academy of Clinical Neuropsychology Consensus Conference Statement on the neuropsychological assessment of effort, response bias, and malingering. Clin Neuropsychol. 2009; 23(7):1093-129.
- 78.** Killgore WD, DellaPietra L. Using the WMS-III to detect malingering: empirical validation of the rarely missed index (RMI) J Clin Exp Neuropsychol. 2000; 22(6):761-71.
- 79.** Slick DJ, Sherman EM, Iverson GL. Diagnostic criteria for malingered neurocognitive dysfunction: proposed standards for clinical practice and research. Clin Neuropsychol. 1999; 13(4):545-61.
- 80.** Ardila, A. & Ostrosky-Solis, F. Diagnóstico del daño cerebral: Enfoque neuropsicológico. México: Trillas (2000).

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.