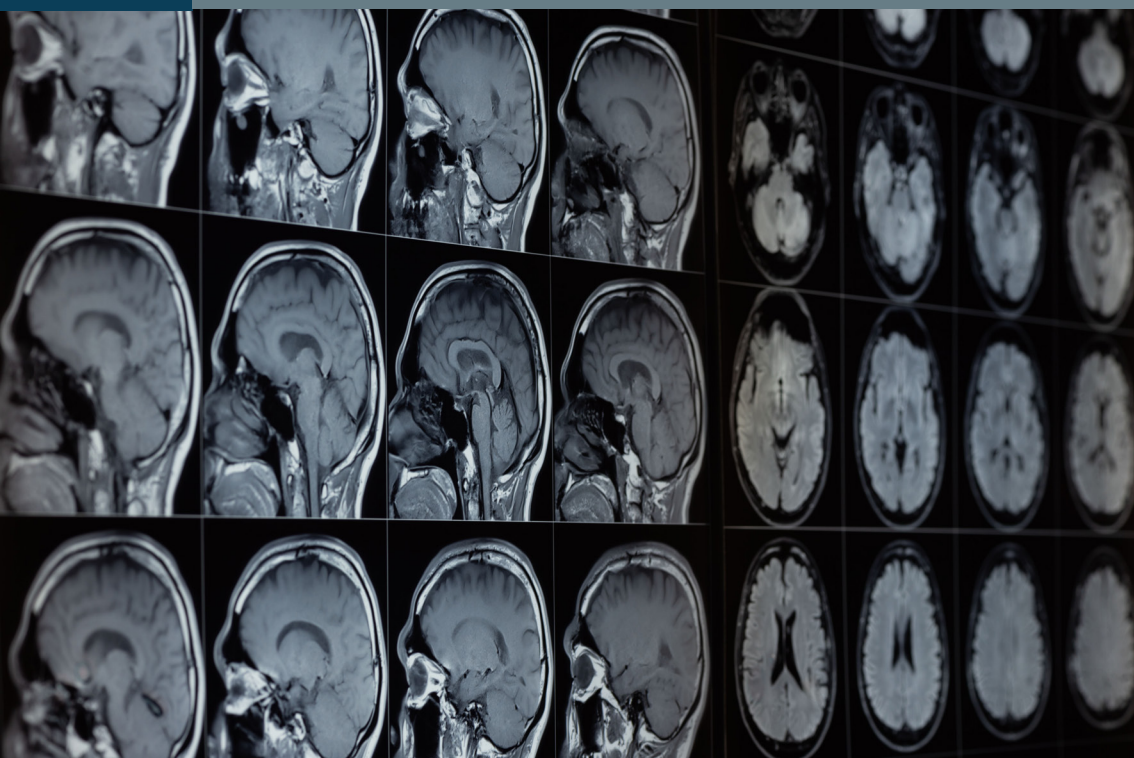


# Modelos clínicos del funcionamiento cerebral

María Dolores Figueroa Jiménez  
Ana Gabriela Ramírez Flores  
Coordinadoras





# **Modelos clínicos del funcionamiento cerebral**

María Dolores Figueroa Jiménez

Ana Gabriela Ramírez Flores

*Coordinadoras*



Editora Nómada

*Modelos clínicos del funcionamiento cerebral,*  
María Dolores Figueroa Jiménez y Ana Gabriela Ramírez Flores,  
coordinadoras.  
México: Editora Nómada, 1era edición, septiembre de 2024.

D.R. © 2024, Coordinadoras y autores  
D.R. © 2024, Editora Nómada

ISBN: 978-607-8820-24-5  
DOI: <https://doi.org/10.47377/9786078820245>

Dewey: 158 - Psicología aplicada  
Thema: MKJ - Neurología y neurofisiología clínicas

*Este libro fue sometido a un proceso de revisión por pares, bajo la modalidad  
doble ciego, por lo que el dictamen de aceptación cumple con los criterios  
de calidad científica y de evaluación.*

Tamazunchale 529  
Fracc. Buenos Aires,  
Monterrey, NL, 64800

[www.editoranomada.mx](http://www.editoranomada.mx)  
[contacto@editoranomada.mx](mailto:contacto@editoranomada.mx)

Imagen de portada: Shutterstock  
Edición y cuidado: Liv Mendoza y coordinadores



## CONTENIDO

Prólogo . . . . .	7
Dr. Rodrigo Ramos-Zúñiga	
Cognición en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 . . . . .	13
Dra. Geisa Bearitz Gallardo Moreno	
Dr. Andrés Antonio González Garrido	
Mtro. José Manuel Gómez Barba	
Deterioro cognitivo y redes de conectividad . . . . .	51
Dra. en C. María Dolores Figueroa Jiménez	
Interacción sistema nervioso-sistema inmunitario: neuroinflamación en respuesta a estresores psicológicos . . . . .	75
Dra. Ana Gabriela Ramírez Flores	
Dra. Tania Ferrer Villada	
Impacto neuropsicológico de la depresión: psicología y neurobiología . . . . .	113
MC. Eva Eunice Ventura Martínez	
Dr. Héctor Adrián Limón Fernández	
“Escuchar” a través del sentido del tacto: la sordera profunda como modelo clínico para el estudio de la plasticidad cerebral . . . . .	141
Dra. Vanessa D. Ruiz-Stovel	
Dra. Fabiola R. Gómez-Velázquez	
Acerca de las y los autores . . . . .	191



## PRÓLOGO

La evolución del conocimiento en neurociencias ha tenido un desarrollo constante y consistente en el curso de la historia, con lo que ha logrado fortalecerse desde la generación del conocimiento en la ciencia básica y en sus aplicaciones consecuentes con la neurociencia clínica. Aún más, el desarrollo tecnológico junto a una gran diversidad de avances científicos, desde la genómica, la biología molecular y hasta la inteligencia artificial, han contribuido con enormes pasos en los últimos 30 años a tener una nueva visión desde la neurociencia traslacional.

Si bien existe una gran cantidad de información generada en las diversas áreas del conocimiento neurocientífico, el impacto clínico a partir de la gestión del conocimiento ha sido uno de los elementos de mayor alcance. No sólo nos ha permitido una mayor comprensión del origen génico de los procesos neurofisiológicos, conductuales y comportamentales; sino que también ha contribuido a ampliar el horizonte para diseñar nuevas estrategias diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación en muchos trastornos neurológicos.

No obstante que se han dilucidado muchos mecanismos en la fisiopatología de las alteraciones neurales, se han identificado nuevos abordajes y perspectivas relacionadas con las repercusiones cognitivas y psicoemocionales, que se manifiestan a través de patrones específicos en el comportamiento y la conducta.

La visión neuropsicológica ha contribuido de forma extraordinaria a precisar con mayor detalle la relación entre las alteraciones estructurales y las alteraciones funcionales consecuentes, tomando en cuenta la identidad en particular de cada persona y las características de su condición o trastorno neuropsicológico específico.

Los mecanismos bien reconocidos ahora de plasticidad neural, adaptación y resiliencia biológica, constituyen variables que configuran con mayor claridad los límites entre los patrones comportamentales funcionales y los disfuncionales además de los patológicos.

Cuando pareciera que todas las preguntas están resueltas, surgen nuevas aportaciones que de forma innovadora tratan el conocimiento científico desde diferentes ópticas que contribuyen a mejorar las condiciones del diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los trastornos neuropsicológicos.

En este libro coordinado por las doctoras María Dolores Figueroa Jiménez y Ana Gabriela Ramírez Flores, en el que participan destacadas y destacados neurocientíficos, se plantean ventanas distintas para abordar estos retos desde dos características que merecen subrayarse: 1) la accesibilidad de la comunicación científica relacionada con tópicos clínicos de interés y vigencia para la neurociencia; enlazando el estado del arte con la innovación y la actualización del conocimiento a través de nuevas herramientas y estrategias de estudio. Y, por otra parte, 2) la percepción de que sus contenidos ratifican el compromiso con la educación, la formación y la aplicación del conocimiento en los escenarios clínicos.

En sus capítulos se identifica una postura metodológica que fue sometida a revisión por pares, que denota una forma innovadora para abordar problemas clínicos ya reconocidos. Tal es el caso de la cognición en pacientes con diabetes mellitus tipo I, en el que se replantea el rol de los trastornos metabólicos y los cuadros de hiperglucemia/hipoglucemia, cetoacidosis y su relación causal en el neurodesarrollo, con afectación potencial a diferentes dominios cognitivos. Así, se describen las manifestaciones en la atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal y visual, que en conjunto repercuten en el desempeño académico. El citado capítulo advierte sobre la conexión entre las alteraciones cognitivas y las anormalidades estructurales con aportaciones de interés sustentadas en bibliografía actualizada sobre estudios de imagen funcional, pero también con contribuciones originales de carácter electrofisiológico desarrollados y publicados por los mismos autores. Esta propuesta subraya de manera puntual sobre los factores de riesgo de déficit cognitivo y



los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas, lo que da pie a intervenciones oportunas para mejorar la calidad funcional.

El discernimiento entre el deterioro cognitivo y la conectividad es otro de los capítulos que representan una nueva perspectiva para entender la sustentación del concepto “deterioro cognitivo leve”, de acuerdo con diferentes indicadores y evaluaciones. Analiza de manera puntual la importancia de clasificarlo a partir de deterioro amnésico y no amnésico para desplegar las diferentes condiciones que pueden generar evolutivamente cierto tipo de trastornos neurodegenerativos a partir de su clasificación como trastorno neurocognitivo. Se analizan en este capítulo las pruebas y herramientas neuropsicológicas más comunes para el escrutinio diagnóstico y propone con la fundamentación de evidencias actualizadas sobre estudios de neuroimagen funcional, estableciendo la potencial vinculación entre el deterioro cognitivo y alteraciones estructurales específicas relacionadas con la conectividad.

Un elemento indispensable en la actualización de la neurociencia contemporánea es el que trata la interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario. En este capítulo en particular se analizan de manera explícita y amplia los fundamentos de la inmunidad, y en particular el sistema inmunitario en el sistema neural. Este capítulo resultará indispensable para comprender el rol de la inmunidad celular y humoral además de la relación con estructuras recientemente reconocidas que se vinculan a un sistema linfático en el cerebro de los mamíferos. Sienta las bases para la comprensión del sistema hipotálamo-hipofisiario-adrenal, que definen lo que hoy denominamos Psico-neuro-endocrino-inmunología.

Otro de los ejemplos que forman parte de la estructura capitular de esta obra es el de neuropsicología de la depresión, que parte de un análisis epidemiológico que lo posiciona como uno de los trastornos más frecuentes que afectan la salud mental de millones de personas en todo el mundo. Provee de elementos documentales que sustentan el diagnóstico clínico, los factores de riesgo y profundiza en las alteraciones neuropsicológicas de la depresión que afectan tanto funciones cognitivas como funciones psicoemocionales a través de las redes fronto-límbicas. Este capítulo hace contribuciones de relevancia sobre los nuevos

mecanismos moleculares proinflamatorios involucrados en los fallos en la señalización neuronal, que explican las consabidas modificaciones en los distintos neurotransmisores y neuro moduladores, además de presentar anexos sobre el tratamiento.

El capítulo que analiza la escucha a través del sentido del tacto en modelos clínicos de sordera, da cuenta de la innovación y originalidad de la información que este libro aporta. El análisis de los mecanismos de estimulación vibrotáctil, y su relación con los sistemas somato sensoriales para la integración del lenguaje es descrito en este texto. Esta interesante aportación establece la importancia de la discriminación propioceptiva en el espectro del lenguaje que puede ser modificado a través de entrenamiento, para ser reconocido como un estímulo lingüístico. Las contribuciones de este capítulo van más allá de la clasificación de la pérdida auditiva y sus reconocidas repercusiones en el desarrollo del lenguaje y de otros dominios cognitivos. Establece las bases para promover redes facilitadoras que delimiten el daño y promuevan la regeneración, postulando construcciones teóricas como el método Tadoma, que opera como un recurso traduccional a través de las vibraciones. En este texto merece destacarse la metodología aplicada de este modelo clínico que tiene una sustentación electrofisiológica sólida y con un análisis matemático con alto rigor científico, lo que garantiza conclusiones de alta confiabilidad a través de los resultados presentados.

Sólo me resta reconocer el valor científico de esta contribución que sin duda va más allá de una revisión bibliográfica en sus contenidos. No se circunscribe a abordajes tradicionales de los trastornos neuropsicológicos comunes en la clínica, sino que aporta contribuciones originales que le confieren, tanto al lector profesional como a los estudiantes en formación, un nuevo horizonte en el desarrollo de la neurociencia desde una perspectiva integradora. Fortalece la congruencia en términos de gestión del conocimiento, por la relevancia del impacto clínico que este texto ofrece, y que agrega nuevas metodologías y herramientas neuropsicológicas a las que se suman estrategias innovadoras de carácter neurofisiológico y de neuroimagen funcional.

Me congratula, en lo personal, tener la oportunidad de otorgar este testimonio sobre un texto de alta calidad, que es resultado del

esfuerzo coordinado y colaborativo de un equipo de autores, que demuestran los alcances del capital humano dedicado al desarrollo de la Neurociencia en beneficio de la salud individual y colectiva. Sin duda alguna este libro contribuirá a la formación y transformación educativa de las nuevas generaciones en el relevo de los nuevos retos que presenta la Neurociencia clínica.

Dr. Rodrigo Ramos-Zúñiga  
Profesor Investigador del Departamento de Neurociencias  
del CUCS de la Universidad de Guadalajara,  
Miembro del SNI nivel II del Conahcyt,  
Emérito del Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica,  
Académico de la Academia Nacional de Medicina de México



# COGNICIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1<sup>1</sup>

**Dra. Geisa Bearitz Gallardo Moreno**  
**Dr. Andrés Antonio González Garrido**  
**Mtro. José Manuel Gómez Barba**

*Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Instituto de Neurociencias,  
CUCBA, Universidad de Guadalajara*

## Introducción

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas en las que el factor común es la glucosa alta en la sangre (hiperglucemia). La mayoría de los casos corresponden a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), seguida por la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), aunque existen más categorías. La DM2 se caracteriza por deficiencia relativa o resistencia a la insulina, mientras que la DM1, por la deficiencia total o casi total de la insulina (American Diabetes Association, 2022).

Según una revisión sistemática de Green *et al.* (2021) se estima que en el año 2017 existían 9 004 610 de casos de DM1 a nivel global, con una incidencia de 234 710 casos por año. De los casos mencionados, 6% corresponden al grupo de edad de 0-14 años, 35% al grupo de 15-39

---

<sup>1</sup> *Financiamiento y Reconocimientos.* Parte de los trabajos realizados en nuestro laboratorio fueron financiados por el proyecto SEP UDG-PTC-1413/NPTC, aunque la mayoría de nuestros trabajos no recibieron apoyo económico para su realización. Agradecemos la participación voluntaria de pacientes con diabetes tipo 1 y a aquellos participantes que sin tener diabetes nos apoyaron en los proyectos. También agradecemos el apoyo del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional de Occidente y a la Fundación Esperanza para Niños con Diabetes México A.C.

años, 43% al grupo de 40-64 años y 16% al grupo de más de 65 años. A pesar de que la prevalencia de la DM1 es mucho menor en comparación con la DM2, se considera de gran impacto porque representa una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia. Así mismo, hasta la fecha no se conocen estrategias de prevención de la enfermedad y es una causa importante de reducción en la calidad y esperanza de vida de las personas que la padecen (American Diabetes Association, 2022; World Health Organization, 2016).

La deficiencia total de insulina en la DM1 es secundaria a la destrucción autoinmune de las células productoras de insulina en el páncreas. Las causas de la autoinmunidad aún permanecen en investigación, pero se ha propuesto que es resultado de predisposición genética y desencadenantes ambientales (Atkinson *et al.*, 2020; Bluestone *et al.*, 2010). La primera etapa de la enfermedad se caracteriza por la presencia de factores de riesgo asociados y los autoanticuerpos característicos, mientras que la segunda etapa consiste en el inicio del proceso de destrucción autoinmune progresiva de las células productoras de insulina, lo que comienza a alterar los niveles de glucosa y de insulina en la sangre. Finalmente, la tercera etapa o la etapa clínica aparece una vez que han desaparecido la mayor parte de las células productoras de insulina (>80%), por lo que existe hiperglucemia manifiesta y presencia de síntomas, como la producción excesiva de orina, sed y hambre excesivas, pérdida de peso, visión borrosa, entre otros (Atkinson *et al.*, 2020).

La DM1 debe tratarse lo más pronto posible mediante la administración subcutánea de insulina exógena para regular los niveles de glucosa en sangre, en caso contrario, se corre el riesgo de perder la vida. El tratamiento también debe incluir el conteo de carbohidratos en la dieta y la realización de ejercicio. La administración de insulina exógena trata de imitar los patrones fisiológicos de su liberación, mediante la combinación de insulina de acción rápida, corta, media o larga (American Diabetes Association, 2022). Sin embargo, hasta ahora ningún tratamiento es completamente efectivo en dicha simulación, debido a la compleja dinámica de la homeostasis de la glucosa, por lo que es bastante común que los pacientes presenten fluctuaciones a corto y largo plazo en los niveles de glucosa en sangre (Brownlee *et al.*, 2020; Cryer & Arbeláez, 2020).

La hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en sangre) es la complicación aguda o a corto plazo más común de la DM1, usualmente es el resultado de dosis elevadas de insulina, aunque también puede presentarse debido al bajo consumo de alimentos, a un alto gasto energético o a una combinación de cualquiera de las causas anteriores. La hipoglucemia se manifiesta con síntomas como sudoración, temblor o agitación, desencadenados por la activación de los mecanismos contrarreguladores de la insulina para normalizar los niveles de glucosa en la sangre (liberación de adrenalina, cortisol y glucagón, entre otras), lo cual permite al paciente darse cuenta de su estado metabólico y corregirlo mediante la ingesta de carbohidratos. No obstante, en muchos pacientes la hipoglucemia es asintomática o los mecanismos contrarreguladores no son suficientes para contrarrestar la hipoglucemia, por lo que es posible que los niveles de glucosa sigan bajando hasta llegar a la falta de aporte de energía al sistema nervioso central, provocando alteraciones en el estado de alerta, convulsiones, estado de coma o la muerte en casos extremos (Cryer & Arbeláez, 2020; McCrimmon & Sherwin, 2010; Szablewski, 2011).

A largo plazo, la exposición crónica a hiperglucemia, sobre todo en pacientes con pobre control metabólico, resulta en daño a los pequeños vasos sanguíneos o microangiopatía, principalmente en retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y los nervios periféricos (neuropatía). El daño es progresivo y puede resultar en ceguera, insuficiencia renal y en neuropatías incapacitantes en las etapas finales. Otro grupo de complicaciones es la macroangiopatía, que incluye a la enfermedad cardiovascular, al ictus y al pie diabético (Brownlee *et al.*, 2020). Este tipo de complicaciones son bien conocidas por los médicos y los mismos pacientes; no obstante, casi no se habla de otra importante complicación como lo es la alteración cognitiva.

Las alteraciones cognitivas, a diferencia de las complicaciones físicas, pueden observarse incluso desde los dos años posteriores al diagnóstico (Kodl & Seaquist, 2008; Northam *et al.*, 1998). La disfunción cognitiva se considera una consecuencia de los cambios estructurales o funcionales en el sistema nervioso central, ocasionados por la diabetes y su tratamiento (Ryan *et al.*, 2016). Se ha propuesto que la hiperglucemia crónica (van Duinkerken *et al.*, 2018; van Duinkerken & Ryan, 2020),

los episodios de hipoglucemia severa (Rama Chandran *et al.*, 2020), la microangiopatía (Ryan *et al.*, 2003; van Duinkerken *et al.*, 2018; Wessels *et al.*, 2008) o las alteraciones en la función de la insulina en el sistema nervioso central (Brands *et al.*, 2004; Ferguson *et al.*, 2005), pueden ser factores que originan o que influyen en el desarrollo de las alteraciones cognitivas. Usualmente todos esos factores coexisten en los pacientes, por lo que ha sido complicado determinar en qué medida participa cada uno. Algo que parece quedar claro es que la severidad de las alteraciones cognitivas es dependiente de la edad de inicio de la enfermedad, pues se ha reportado que son más vulnerables aquellos pacientes con inicio antes de los siete años de edad (Gaudieri *et al.*, 2008; van Duinkerken & Ryan, 2020).

Con respecto al posible origen de las alteraciones en sistema nervioso central, Ryan (2006, 2008) propone la hipótesis de la diátesis. Esta hipótesis cuenta con la premisa de que el cerebro en desarrollo es afectado por un evento inicial y crucial, posiblemente desde el periodo preclínico de la enfermedad, en el cual ya existen fluctuaciones importantes en los niveles de glucosa e insulina. La hiperglucemia al llegar a cierto umbral puede afectar la integridad y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, dejando al cerebro más vulnerable a los efectos del exceso de glucosa y a otras sustancias potencialmente neurotóxicas. Poco tiempo después se producen cambios en la organización cerebral, que a su vez provocan predisposición o mayor vulnerabilidad a complicaciones posteriores en el transcurso de la enfermedad (control metabólico pobre, hipoglucemia severa o microangiopatía). Asimismo, se propone que las alteraciones son más severas, pero no exclusivas, en pacientes con inicio temprano de la enfermedad. Derivado de este posible daño en el cerebro, se ha reportado que los pacientes con DM1 presentan diferencias en estudios neuropsicológicos, electrofisiológicos y de neuroimagen, cuando se comparan con personas sanas, usualmente pareadas en sexo, edad y escolaridad (McCrimmon *et al.*, 2012; Ryan *et al.*, 2016; Shalimova *et al.*, 2019).

Precisamente, en este capítulo haremos una revisión de lo que se ha reportado en distintos estudios que exploran la cognición de pacientes con DM1 usando diferentes técnicas, desde solo evaluaciones neuropsicológicas, hasta técnicas como el electroencefalograma (EEG),



la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética tanto estructural (IRM) como funcional (IRMf). Algunas de las investigaciones aquí reportadas son producto del trabajo que hemos realizado en los últimos años en el laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

## **¿Qué procesos cognitivos son los más afectados?**

No es una pregunta que se responda fácilmente, ya que se han reportado como afectados varios procesos cognitivos. En un metaanálisis que incluyó 33 artículos de 1980 a 2004 en los que se reportaban resultados de las puntuaciones de pruebas neuropsicológicas en pacientes adultos con DM1 de entre 18 y 50 años de edad, se reportó la presencia de deterioro cognitivo en comparación a grupos de controles sanos (Brands *et al.*, 2005). Este estudio muestra una diferencia modesta pero estadísticamente significativa en la cognición en general. Específicamente, se observó una disminución del desempeño de los pacientes en inteligencia, velocidad de procesamiento, eficiencia psicomotora, atención sostenida, flexibilidad cognitiva y percepción visual, respecto a sus controles. A pesar de que no se incluyeron artículos en los que se estudiara el efecto de la hipoglucemia severa o el pobre control metabólico, los autores concluyen que el deterioro cognitivo puede deberse a la presencia de complicaciones microvasculares asociadas a los años de evolución de la enfermedad.

Gaudieri y colaboradores (2008) analizaron artículos entre 1985 y 2008 con el objetivo de cuantificar la magnitud y el patrón de dificultades cognitivas en niños menores de 18 años. En general, encontraron que los niños con DM1 mostraban un desempeño ligeramente menor a sus pares sanos en todos los procesos cognitivos, excepto en memoria y aprendizaje. Los puntajes bajos se encontraron principalmente en inteligencia, actividad psicomotora, velocidad de procesamiento, atención, funciones ejecutivas, integración visuomotora e incluso en el desempeño académico general. Sin embargo, aclaran que las diferencias no son clínicamente significativas, pues son entre uno y tres puntos menos en las pruebas estandarizadas. Una de las cuestiones relevantes de este

metaanálisis es que los efectos de la DM1 en la cognición, aunque leves, es que parecen manifestarse muy pronto después del diagnóstico. Además, observan una gran variabilidad individual, pues hay niños que van desde un desempeño cognitivo normal, hasta otros que tienen déficits moderados e incluso severos.

De manera similar, Naguib y colaboradores (2009) analizaron estudios de niños menores de 19 años en los que observaron que estos tenían un peor desempeño que sus controles en habilidades visuoespaciales, velocidad psicomotora, atención sostenida, lectura y escritura. Aunque más pequeñas, también encontraron diferencias en CI global y una correlación entre la hipoglucemia severa y déficits en memoria verbal a corto plazo. Por su parte, Kirchhoff y colaboradores (2016) estudiaron de manera longitudinal a un grupo de pacientes y los evaluaron en tres distintos momentos usando las mismas baterías y comparando con hermanos sanos de los pacientes como grupo control. Reportaron fallos en habilidades visuoespaciales, memoria diferida y velocidad de procesamiento. Aquellos que tenían mayores niveles de hiperglucemia tenían menores puntajes en inteligencia cristalizada en los tres puntos de evaluación.

En otro metaanálisis, Tonoli y colaboradores (2014) analizaron las diferencias en el deterioro cognitivo entre niños y adultos asociado a la DM1, así como los factores que podrían estar asociados a este deterioro. Reportaron un decremento leve a moderado en el desempeño cognitivo general de los pacientes en comparación a controles. Específicamente, encontraron que los niños tienen un peor desempeño en funciones ejecutivas, CI global y velocidad psicomotora, mientras que los adultos tenían peor desempeño en estas funciones, pero además en memoria, en comparación a los grupos control. Por tanto, reportan que el deterioro cognitivo es más severo en adultos que en niños y reiteran que los factores que pueden estar asociados a esto son la hipoglucemia, la hiperglucemia, la edad de inicio y la duración de la enfermedad.

En un metaanálisis más reciente, He y colaboradores (2018) analizaron 19 estudios publicados hasta antes de 2016 en los que se reportaba al menos una medida de función cognitiva en niños menores de 18 años. De manera similar a lo mencionado anteriormente, los autores reportaron que los niños con DM1 muestran un desempeño cognitivo general

más bajo que sus controles sanos, con déficits específicos en CI global, atención y velocidad psicomotora.

## **¿Cómo influyen variables como la edad de inicio y los años de evolución de la enfermedad?**

Se ha mencionado previamente que hay autores que afirman que la edad de aparición de la enfermedad es un punto importante, ya que parece ser que el inicio temprano es un predictor de déficits cognitivos. De hecho, hay varios estudios que han intentado esclarecer esta cuestión. Ferguson y colaboradores (2005) compararon un grupo de pacientes adultos con DM1 cuyo inicio de la enfermedad fue antes de los 7 años de edad *versus* aquellos a los que se les diagnosticó posterior a esa edad. Se les administró una serie de pruebas neuropsicológicas y se les realizó un estudio de IRM. Reportaron que el grupo con inicio temprano tuvo un peor desempeño en la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler (WAIS) y en pruebas de velocidad de procesamiento, además de que presentaron un mayor volumen de los ventrículos laterales y una mayor prevalencia de atrofia ventricular en comparación al grupo que debutó con diabetes después de los 7 años. Los autores concluyen que sus resultados evidencian que la aparición temprana de la DM1 puede afectar el neurodesarrollo, aunque se desconozcan los mecanismos para que esto ocurra. También aclaran que hay variables psicosociales que deben tomarse en cuenta, como el frecuente ausentismo escolar asociado a la enfermedad.

Por su parte, en el metaanálisis realizado por Gaudieri y colaboradores (2008) también les interesaba comparar las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas de niños a los que se les diagnosticó la DM1 antes de los 7 años (diabetes de inicio temprano) *versus* aquellos en los que inició después de esa edad (diabetes de inicio tardío) y sus respectivos controles sanos. Aclaran que había algunos estudios que indicaban que el inicio temprano podría considerarse antes de los 4 años, otros lo consideraban antes de los 5 años y otros más, antes de los 7 años. Por lo tanto, decidieron tomar este último como criterio de corte. Encontraron que los niños de inicio temprano tenían puntuaciones más

bajas en inteligencia, atención, funciones ejecutivas, desempeño académico, pero también mostraban un menor desempeño en aprendizaje y memoria, tanto verbal como visual, en comparación a los niños de inicio tardío. De hecho, al comparar el desempeño de los niños de inicio temprano y el grupo control, la magnitud de las diferencias era mucho mayor y sí se observaron diferencias significativas en memoria y aprendizaje. En cambio, al comparar solo los niños de inicio tardío y los controles, las diferencias fueron más modestas y se observó un desempeño similar en memoria y aprendizaje verbal, integración visuomotora, eficiencia psicomotora y desempeño académico. Sin embargo, en otros estudios como el de Nunley y colaboradores (2015), no se encontró un efecto de la edad de inicio de la diabetes cuando evaluaron adultos de mediana edad.

También se ha reportado que con un solo episodio moderado o severo de cetoacidosis (complicación metabólica que puede amenazar la vida y que es común al inicio de la enfermedad debido a la falta de insulina), en la infancia temprana, es suficiente para asociarse con puntuaciones más bajas en pruebas cognitivas y alteración del volumen cerebral de materia blanca y gris (Aye *et al.*, 2019). Además, los pacientes que tuvieron un inicio temprano de la enfermedad mostraban más deterioro en habilidades visuoespaciales sobre todo si tenían hiperglucemia crónica (Kirchoff *et al.*, 2016). El problema es que es difícil saber si realmente el deterioro cognitivo está más relacionado con la edad de inicio o con la cetoacidosis e hiperglucemia crónica.

Por otro lado, Ryan y colaboradores (2015) examinaron la relación entre la edad de inicio de la enfermedad y la conectividad en estado de reposo (análisis de la relación temporal del funcionamiento de las distintas áreas cerebrales entre sí, sin que se presenten estímulos o tareas con instrucciones explícitas) de una muestra de adultos de mediana edad, pero que iniciaron con la diabetes en la infancia. Encontraron que un inicio más tardío de la DM1 estaba asociado con una menor conectividad, particularmente en aquellos que tenían mayor edad al momento del estudio. Además, a los participantes también les hicieron un estudio de tensor por difusión (técnica que permite ver la integridad y conectividad de los tractos de materia blanca que conectan las áreas en estudio) y encontraron que la menor conectividad en estado de reposo estaba

asociada con mayor edad, pero también con un incremento del volumen de materia blanca y una menor integridad microestructural. Sin embargo, este estudio no tuvo un grupo control, lo que limita su interpretación.

Parece ser que no solo la edad de inicio de la DM1 podría ser un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo. Numerosos reportes sugieren que los años de evolución de la enfermedad también resulta ser un factor que impacta en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con DM1. Por ejemplo, un estudio que evaluó la cognición de adultos de mediana edad (en promedio de 49 años) a quienes se les diagnosticó la enfermedad antes de los 18 y que ya tenían en promedio 41 años padeciéndola, reportó que en comparación a un grupo control, los pacientes tenían un riesgo cinco veces mayor de presentar deterioro cognitivo clínicamente significativo, independientemente de la edad y escolaridad. Las funciones más afectadas fueron velocidad psicomotora, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas. Según los autores, parece ser que, dada la larga evolución de la enfermedad, el deterioro cognitivo estuvo asociado a la presencia de retinopatía proliferativa, polineuropatía e índice de masa corporal, pero no al número de episodios de hipoglucemia severa (Nunley *et al.*, 2015).

Hace años, los pacientes con DM1 no lograban tener vidas prolongadas. El avance en los tratamientos y un mayor acceso a ellos ha propiciado que estos pacientes lleguen a vivir más. Aunque se han estudiado los efectos de la DM1 en la cognición, hay pocas investigaciones enfocadas a analizar si la severidad de los déficits podría incrementar con la edad y la mayor cantidad de años de evolución. Siguiendo esta lógica, Brands y colaboradores (2006) realizaron un estudio con 40 adultos entre 50 y 80 años con sus respectivos controles pareados, a los que administraron una evaluación neuropsicológica, escalas de bienestar psicológico y les hicieron un estudio de IRM. Inesperadamente, encontraron que los pacientes con diabetes tuvieron un desempeño solo ligeramente más bajo que sus controles, excepto por velocidad de procesamiento, que sí tuvo puntajes significativamente menores. Tampoco encontraron diferencias en ninguno de los parámetros del estudio de resonancia. Sin embargo, en las escalas psicológicas aplicadas, encontraron que la mayoría de los pacientes mostraba una conducta obsesiva-compulsiva, caracterizada por cautela excesiva y atención cuidadosa al detalle. Esto podría ser

porque han tenido que lidiar con una enfermedad que requiere que estén monitoreando meticulosamente sus funciones biológicas. Además, hay que considerar que un estudio de este tipo incluye a pacientes considerados “sobrevivientes”, es decir, aquellos que han logrado cuidar su enfermedad lo suficiente para llegar a esa edad, por lo que este estudio podría estar incluyendo pacientes relativamente en adecuado control de la enfermedad. Por otro lado, los autores creen que los pacientes con peor control glucémico prefieren no participar en los estudios. Todo esto combinado podría estar sesgando los resultados.

No obstante, estudios más recientes han reportado resultados diferentes. Por ejemplo, Chaytor y colaboradores (2018) reportaron resultados de la evaluación neuropsicológica de 201 pacientes entre 60 y 86 años de edad con más de 20 años de evolución de la enfermedad, en comparación a un grupo control. Administraron una batería breve, pero sensible a los efectos de la edad en la cognición (prueba de símbolo dígito, Trail Making Test A y B, prueba de memoria verbal de Hopkins revisada y la prueba Grooved Pegboard). Aunque no reportan las puntuaciones por proceso cognitivo, en general encontraron que 48% de los pacientes presentaba puntuaciones más bajas en al menos dos pruebas. De estos pacientes, aproximadamente 16% cumplían criterios para diagnóstico de deterioro cognitivo leve. Además, justamente estos pacientes con puntuaciones más bajas tenían más probabilidad de presentar niveles más altos de hemoglobina glucosilada (un examen de sangre que mide el promedio de glucosa de los últimos tres meses y se abrevia como HbA1c), al menos una complicación microvascular y conciencia de hipoglucemia pobre (dificultad del paciente para identificar que sus niveles de glucosa están muy bajos), en comparación con aquellos pacientes sin deterioro cognitivo clínicamente significativo.

Por otro lado, Musen y colaboradores (2018) compararon las puntuaciones de una batería de pruebas neuropsicológicas de 82 individuos con mínimo de 50 años de evolución de la enfermedad con 31 individuos con DM2 pareados por edad y 30 personas sin diabetes como grupo control. Reportaron que los pacientes tanto con DM1 y DM2 tuvieron un peor desempeño en: recuerdo inmediato y diferido, velocidad psicomotora y una tendencia a un peor desempeño en función ejecutiva, en comparación a los controles. Particularmente los pacientes con

DM1 que además tenían enfermedad cardiovascular, tuvieron un peor desempeño en funciones ejecutivas y aquellos con retinopatía presentaron una disminución de la velocidad psicomotora. Lo interesante es que los autores discuten que aunque los déficits en ambos tipos de diabetes son similares, los mecanismos subyacentes podrían ser diferentes, ya que la hiperglucemia crónica podría influir mayormente en la DM1, en comparación a la resistencia a la insulina que es más característica de la DM2.

Recientemente se estudió una cohorte sueca de 120 varones con DM1 y se comparó con 469 varones sin la enfermedad a los que se evaluó la inteligencia general a los 18 años debido a reclutamiento militar. Se estudiaron los registros médicos de esta muestra a los 77 años de edad para analizar las posibles asociaciones entre la habilidad cognitiva a los 18 años y la mortalidad, morbilidad vascular y complicaciones diabéticas. Se reportó que los hombres con DM1 tienen 4.6 veces mayor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares en comparación a aquellos sin diabetes. Además, un mejor desempeño cognitivo a los 18 años estuvo asociado con una menor mortalidad en los varones sin diabetes, pero no así en los pacientes con DM1 (Dybjer *et al.*, 2022).

Como podemos ver, sí existe evidencia de que tanto la edad de inicio como los años de evolución de la enfermedad podrían ser factores que influyen en la aparición y desarrollo de deterioro cognitivo en los pacientes con DM1. No obstante, no son los únicos factores. Obviamente, el cuidado de la enfermedad es muy importante, ya que es crucial que los pacientes busquen tener adecuados niveles de glucosa todo el tiempo. Sin embargo, esto no siempre sucede. La presencia de los extremos glucémicos (hiperglucemia e hipoglucemia) son considerados hasta cierto punto normales en un paciente con DM1. El problema es cuando se presentan hiperglucemias severas o cuando la hiperglucemia es crónica.

## **¿Qué afecta más a las funciones cognitivas, la hiperglucemia o la hipoglucemia?**

Existen investigaciones que reportan deterioro cognitivo en pacientes con DM1 como efecto de episodios de hipoglucemia aguda o hiperglucemia crónica. Por ejemplo, Northam y colaboradores (1998) estudiaron

niños después de 2 años de diagnóstico de la enfermedad y encontraron relaciones estadísticamente significativas entre puntuaciones en pruebas de atención auditiva, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria tanto verbal como visual, con la presencia de hiperglucemia crónica y eventos severos recurrentes de hipoglucemia. Sin embargo, estas asociaciones solo se encontraron en los niños de entre 7 y 14 años de edad. De manera similar, Hershey y colaboradores (2005) así como Perantie y otros (2008) reportaron una relación entre eventos severos de hipoglucemia y el desempeño en memoria espacial en niños y adolescentes entre 6 y 18 años y entre 5 a 16 años, respectivamente. En estos estudios se encontró que el efecto era más pronunciado cuando el diagnóstico de la diabetes era antes de los 5 años de edad y en aquellos con una mayor evolución de la enfermedad. En este mismo sentido, un estudio realizado en Chile en el que se analizó la relación entre rendimiento escolar y control metabólico en niños con DM1 (media de 13.4 años de edad y 5.3 años de evolución) *versus* un grupo control compuesto por sus compañeros de clase, se encontró que los niños con DM1 tuvieron calificaciones inferiores a los controles de su mismo nivel educativo, pero, a su vez, aquellos pacientes que tenían mejor control glucémico mostraron mejores promedios escolares (Román *et al.*, 2017). Estas diferencias en desempeño académico no se encontraron en la evaluación realizada por Troncone y colaboradores (2017) cuando compararon las calificaciones de niños con DM1 entre 5 y 10 años y sus controles pareados. De hecho, también evaluaron la inteligencia no verbal medida con la prueba de Matrices progresivas a color de Raven y tampoco encontraron diferencias. Pero las puntuaciones en esta prueba sí correlacionaron negativamente con la duración de la enfermedad, es decir, a más años de evolución, menor puntuación en la prueba.

Por otro lado, Asvold y colaboradores (2010) en un primer momento estudiaron a niños con DM1 que en sus expedientes médicos se reportaba la presencia de hipoglucemia severa antes de los 10 años, un grupo de niños que no la habían experimentado, además de un grupo de niños sanos pareados por sexo y edad. Dieciséis años después, lograron estudiar al 96% de esta muestra para comparar el desempeño de los participantes en una batería de pruebas neuropsicológicas. Reportaron que los pacientes que tuvieron hipoglucemia severa temprana mostraron un



desempeño cognitivo estadísticamente significativo menor que aquellos que no tuvieron hipoglucemia antes de esa edad, principalmente en solución de problemas, función verbal y eficiencia psicomotora, además de una tendencia a menor desempeño en memoria. De hecho, se reporta un desempeño cognitivo similar entre los pacientes sin historial temprano de hipoglucemia y el grupo control. También hay que considerar que a los pacientes que presentaban hipoglucemia temprana se les diagnosticó la enfermedad a más temprana edad, en comparación a los pacientes del grupo que no tuvo este problema, por lo que surge la interrogante respecto a si la edad de inicio pudo ser un factor relevante en la consecuente aparición de fallos cognitivos en esta muestra.

Un estudio realizado por Cato y colaboradores (2014) analizaron si los eventos de hipoglucemia o hiperglucemia podrían influir en la función cognitiva de 144 niños entre 4 y 10 años de edad, en comparación a un grupo control. Para este grupo de investigación era importante caracterizar la influencia de la intensidad y la frecuencia de las fluctuaciones en los niveles de la glucosa en una muestra con reciente diagnóstico de la enfermedad (rango de 0.1 a 7.9 años de evolución). Después de que controlaron variables como el CI de los padres y el estado de ánimo de los niños, encontraron una tendencia a la diferencia en el desempeño entre pacientes y controles en funciones ejecutivas y CI global. Los autores sugieren que, a pesar del reciente inicio de la diabetes, pueden aparecer diferencias cognitivas en los niños. Particularmente, encontraron un efecto deletéreo de la hiperglucemia en funciones ejecutivas, aunque las asociaciones entre los extremos glucémicos y las puntuaciones de las pruebas no alcanzaron significación estadística. Esto sugiere que la relación entre el desempeño cognitivo y la variabilidad glucémica podría detectarse después de una mayor duración de la enfermedad. Posteriormente, Cato y colaboradores (2016) llevaron a cabo un estudio de seguimiento de estos pacientes y los evaluaron nuevamente 18 meses después. Reportaron que las puntuaciones en las pruebas administradas eran similares a las de la línea base, tanto para el grupo de pacientes como en los controles. No obstante, dentro del grupo de pacientes, el haber presentado cetoacidosis correlacionó con un CI verbal más bajo. Además, una mayor exposición a la hiperglucemia se relacionó con un menor desempeño en pruebas de funcionamiento ejecutivo.

Por si fuera poco, hay estudios que aseguran que no solo la hipoglucemia o la hiperglucemia por separado pueden afectar el desempeño cognitivo, sino que se refieren a que cualquiera de los dos o ambos extremos en su conjunto, son lo que están asociados a un bajo rendimiento. Por ejemplo, He y colaboradores (2018) reportaron en su metaanálisis que estos extremos glucémicos en niños menores de 18 años están asociados con un desempeño cognitivo general más bajo, así como con un menor desempeño en memoria en comparación a grupos control.

Como se ha mencionado anteriormente, la cetoacidosis es una complicación común del inicio de la DM1 en la que hay niveles muy altos de glucosa y se ha asociado con cambios en la microestructura cerebral y con alteraciones cognitivas. Precisamente, Ghetti y colaboradores (2020) evaluaron si la presencia de un solo episodio de cetoacidosis podría estar asociado con fallos cognitivos en niños recién diagnosticados de DM1. Estos autores estudiaron 758 niños entre 6 y 18 años de edad que presentaron un episodio de cetoacidosis, de los cuales, solo 392 eran niños con reciente diagnóstico y un grupo de 376 niños con DM1, pero que nunca habían presentado cetoacidosis. A todos se les administró una batería de pruebas neuropsicológicas y se analizaron variables como la severidad de la cetoacidosis y si es que habían presentado más de un episodio. Reportaron que los niños con historia de cetoacidosis, sin importar si eran de diagnóstico reciente o no, tenían un menor desempeño en medidas de memoria a corto plazo, a largo plazo y menor CI global, sobre todo en aquellos cuyos episodios de cetoacidosis fue considerado moderado o severo. Al evaluar solo los pacientes de diagnóstico reciente que habían tenido un solo episodio de cetoacidosis, encontraron fallos sutiles en memoria. Es decir, entre dos y seis meses después de la cetoacidosis, ya es posible observar estos fallos. Obviamente, en los niños que ya tenían una mayor evolución de la enfermedad y que además habían tenido más de un episodio de cetoacidosis, también se observaron alteraciones cognitivas que estuvieron exacerbadas por la presencia de hiperglucemia crónica.

También se ha reportado que dos o más eventos severos de hipoglucemia en el año anterior a la evaluación neuropsicológica incrementaba el riesgo de deterioro cognitivo (Chaytor *et al.*, 2019). Esto puede indicar una vulnerabilidad del cerebro en envejecimiento al daño cerebral

que causa la hipoglucemia severa. Además, debido a que ahora los pacientes con DM1 viven más años, se ha propuesto que el impacto de la enfermedad en la cognición los hace más vulnerables a padecer demencia (Li *et al.*, 2017).

Otra manera de estudiar los efectos de los extremos glucémicos es induciendo ya sea hipoglucemia o hiperglucemia a los pacientes, incluso a los controles. Claro que se hace en situaciones muy controladas donde se están monitoreando constantemente los signos vitales y los niveles de glucosa de los participantes. Por ejemplo, Allen y colaboradores (2015) indujeron un estado de hipoglucemia moderada usando una bomba de insulina tanto en un grupo con DM1, como en un grupo control, mientras se les aplicaban pruebas de lenguaje y de memoria de trabajo verbal. Ambos grupos tuvieron un desempeño menor en la mayoría de las pruebas en estado de hipoglucemia en comparación al estado de euglucemia (cuando la glucosa está en niveles normales), como era de esperarse, pero no hubo diferencias entre los grupos. Hay varios estudios más que han utilizado este procedimiento, pero como también lo han hecho utilizando estudios como EEG o IRMf, se tratarán más adelante.

Es interesante que todos los estudios descritos en este apartado encontraron efectos negativos de la hipo e hiperglucemia en la cognición. Sin embargo, Brismar y colaboradores (2007), aunque encontraron puntuaciones más bajas en pacientes con DM1 en pruebas de velocidad psicomotora, memoria, velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, habilidades verbales, inteligencia general, funciones ejecutivas y en una puntuación global, de manera interesante, reportaron que la historia de eventos de hipoglucemia no fue un predictor del deterioro, pero que otras variables como mayor edad, baja estatura, un mayor índice de masa corporal e hipertensión, sí lo fueron. Obviamente, estas últimas variables, a excepción de la baja estatura, están relacionadas con el envejecimiento y, por ende, al deterioro normal de la cognición, por lo que podrían relacionarse al declive cognitivo de la población en general, no solo de los pacientes con DM1.

Hasta ahora, hemos hablado de la evidencia que se ha encontrado del efecto negativo que tiene la DM1 en la cognición de los pacientes, por tanto, sería congruente pensar en que algo le debe estar pasando al cerebro para que esto suceda. Entonces, se han llevado a cabo algunos

estudios utilizando técnicas como EEG, MEG, IRM e IRMf para tratar de comprender si hay algún tipo de daño estructural o funcional en el cerebro.

## **¿Las alteraciones cognitivas se relacionan con anomalías en el cerebro causadas por la DM1?**

Existen distintas técnicas para estudiar la estructura y la función del cerebro, las cuales se han utilizado para comprender mejor los fallos cognitivos de los pacientes con DM1. Una de estas técnicas que evalúa la función cerebral de manera no invasiva es el EEG y una técnica derivada de este, que son los potenciales relacionados a eventos. Ya desde 1996, Bjorgass y colaboradores investigaron la distribución de frecuencias utilizando EEG cuantitativo en niños con DM1 y los compararon con un grupo control. Dividieron al grupo de pacientes de acuerdo con sus antecedentes de episodios severos de hipoglucemia. Reportaron un incremento de la actividad theta bilateral en la región frontocentral y una disminución en la amplitud alfa en el grupo con antecedentes de hipoglucemia. También hubo una tendencia a mayor actividad delta bilateral occipital en todos los niños con DM1 en comparación al grupo control. Los autores sugieren que aún unos pocos episodios de hipoglucemia severa pueden alterar el EEG estándar en niños con DM1. Por tanto, estos mismos investigadores estudiaron posteriormente el EEG cuantitativo de niños y controles, durante y después de una reducción gradual de la glucosa (Bjorgaas *et al.*, 1998). Encontraron que, aunque la hipoglucemia afecta el EEG de ambos grupos desde que la hipoglucemia comienza, los efectos son más pronunciados en los niños con DM1, pues muestran mayor actividad delta y theta, así como mayor actividad epileptiforme, lo que sugiere un mayor riesgo de presentar crisis convulsivas.

En 2010, Shehata y Eltayeb evaluaron 40 niños con DM1 (con una media de edad de 10 años) y un grupo control (40 niños pareados por edad, sexo, índice de masa corporal y estatus socioeconómico) con estudios de laboratorio, pruebas de inteligencia y el uso de potenciales relacionados a eventos ante una tarea de discriminación auditiva. Los autores encontraron que, en comparación a los controles, los pacientes tenían menores puntuaciones en comprensión, razonamiento abstracto

visual, razonamiento cuantitativo, memoria a corto plazo y CI general. Además, reportaron un peor rendimiento cognitivo en aquellos con historia de hipoglucemia, así como con la presencia de cetoacidosis. Por otro lado, las latencias de los potenciales de N100, P200, N200 y P300 eran mayores, mientras que la amplitud de P300-N200 estaba significativamente reducida en el grupo de pacientes. Los autores consideran que estos resultados pueden estar relacionados con muchas variables, como el hecho de que los niños con DM1 suelen faltar mucho a clases. No obstante, sugerían considerar que la deficiencia de insulina durante el neurodesarrollo podría ser un factor importante para ocasionar daño cerebral.

También se ha estudiado la conectividad cerebral en estado de reposo de pacientes adultos entre 22 y 56 años (Cooray *et al.*, 2011). En general, se reportó un decremento en la conectividad del EEG, así como una reducción del poder en beta y gamma. Los investigadores correlacionaron las medidas de conectividad con puntuaciones en pruebas neuropsicológicas y no encontraron ninguna relación. Por su parte, Hyllienmark y colaboradores (2005) también reportaron diferencias en el EEG de estado de reposo entre un grupo de adolescentes con DM1 (con historia de hipoglucemia severa y defectos de conducción nerviosa) y un grupo control, lo que además estaba correlacionado con el pobre control metabólico.

En un estudio más reciente, Vitvarová y colaboradores (2018) administraron una tarea tipo oddball (tarea que consisten en presentar un estímulo visual o auditivo que se repite de forma reiterada y entre ellos presentar un estímulo diferente que el sujeto debe detectar) mientras se hacía un registro de EEG a adolescentes entre 12 y 18 años de edad. Esta tarea requiere, además de adecuada percepción visual y procesamiento motor (para ver los estímulos y presionar el botón apropiado), atención y control inhibitorio, principalmente. No se encontraron diferencias en los tiempos de reacción entre el grupo de pacientes y sus controles, pero sí se observó que el área bajo la curva del componente P3b fue significativamente mayor en los pacientes. Los autores interpretan este hallazgo diciendo que la neuroplasticidad compensa el deterioro neural mejorando el procesamiento cognitivo para poder lograr un desempeño conductual normal.

En nuestro laboratorio, también hemos analizado el EEG cuantitativo de una muestra de pacientes jóvenes en comparación a controles sanos pareados en sexo, edad y escolaridad, mientras realizaban una tarea de memoria de trabajo visuoespacial con dos niveles de carga en memoria. Encontramos que los pacientes tuvieron menor cantidad de respuestas correctas y mayores tiempos de reacción. En el EEG cuantitativo se observó un incremento significativo del poder absoluto en delta y theta, principalmente en regiones frontales, así como un leve decremento del poder en alfa, sobre todo en el grupo control. Pero lo más interesante es que estos cambios se observaron en el grupo de pacientes desde la etapa de codificación tanto en los ensayos de baja como de alta carga, mientras que en los controles se observa que los cambios van siendo más graduales y hay mayor potencia en la etapa de mantenimiento y en los ensayos con la mayor carga. Esta mayor potencia observada desde la etapa de codificación podría ser el resultado de mecanismos adaptativos en el procesamiento de memoria de trabajo, como una estrategia que han desarrollado los pacientes para poder ejecutar tareas de alta demanda cognitiva (Alvarado-Rodríguez *et al.*, 2019). Luego, estudiamos a un grupo de niños con DM1 entre 8 y 15 años de edad, al que también se le realizó EEG durante la ejecución de una tarea tipo Go-NoGo visual, que es una tarea clásica de atención. El desempeño conductual fue similar al del grupo control, pero los pacientes presentaron mayor potencia prefrontal y frontoparietal en las bandas theta y alfa en comparación a los controles. De hecho, se observó que los pacientes que tenían mayores niveles de HbA1c presentaron mayor magnitud de potencia frontal en delta y theta. Estos resultados podrían indicar que la DM1 está afectando el neurodesarrollo, principalmente procesos como la asignación de recursos atentos y sus sustratos neurofuncionales (Gallardo-Moreno *et al.*, 2020).

La MEG es otra técnica no invasiva que mide los campos magnéticos que producen las neuronas y permite saber con gran exactitud en qué momento están ocurriendo, además, permite ubicar de dónde provienen. Usando esta técnica, Demuru y colaboradores (2014) estudiaron redes en estado de reposo en un grupo de pacientes con complicaciones microvasculares, otro grupo sin estas complicaciones y un grupo control. Se encontraron diferencias significativas entre los tres

grupos en alfa lento de la red basal (Default Mode Network, en inglés), la red de control ejecutivo y la sensorimotora. El grupo con complicaciones microvasculares mostraron la conectividad funcional más débil, lo que correlacionó con un pobre desempeño en pruebas de habilidades cognitivas en general.

Por su parte, Embury y su grupo de trabajo estudiaron el impacto de la DM1 en adultos jóvenes sin comorbilidades, en el procesamiento atencional (Embury, Wiesman, Proskovec *et al.*, 2018) y memoria de trabajo (Embury, Wiesman, McDermott *et al.*, 2018) utilizando MEG de alta densidad. En un primer estudio los participantes llevaron a cabo la tarea Eriksen de flancos. Reportan que ambos grupos realizaron la tarea con un porcentaje promedio de 97% de respuestas correctas. No obstante, reportan haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y sus controles, principalmente en las oscilaciones alfa de la corteza cingulada anterior izquierda, la corteza parietal inferior izquierda y el lóbulo paracentral derecho, así como diferencias en las oscilaciones theta del giro precentral izquierdo. Además, la actividad neural del cingulado anterior y el lóbulo paracentral se correlacionó con la duración de la enfermedad. En el segundo estudio utilizaron una tarea de memoria de trabajo verbal que les permitió analizar la etapa de codificación y la de mantenimiento de la información. Reportaron que los pacientes mostraron una respuesta oscilatoria más fuerte en alfa en comparación al grupo control, sobre todo en la corteza parietal superior bilateral durante la etapa de mantenimiento. Estos hallazgos fueron interpretados como un reflejo de actividad compensatoria en el procesamiento en memoria de trabajo, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desempeño conductual entre ambos grupos.

También se ha hipotetizado que la DM1 podría causar alteraciones estructurales o funcionales del cerebro. Esto se puede estudiar a través de técnicas como la IRM que permite evaluar el grosor cortical o el volumen de distintas estructuras cerebrales. Por otro lado, la IRMf permite evaluar los patrones de activación de áreas cerebrales asociadas a una tarea cognitiva. Es decir, nos indica dónde están ocurriendo las activaciones. Dentro de esta técnica, se encuentran los análisis de conectividad, que permiten comprender cómo se conectan funcionalmente unas

áreas cerebrales con otras mientras se ejecuta una tarea. Otro tipo de evaluación que permite esta técnica es el estudio de reposo, cuando el participante está dentro de un resonador y no se le pide hacer nada en particular. Estos estudios nos permiten observar la conectividad de áreas cerebrales que están activas cuando el cerebro está sin realizar tareas en específico. A continuación, mencionaremos algunos de los estudios realizados con estas técnicas. Algunas de estas investigaciones se han limitado a analizar IRM sin relacionar con medidas cognitivas, como puntuaciones en pruebas neuropsicológicas. Tal es el caso de Hershey y colaboradores (2010), que reportaron que una mayor exposición a hipoglucemia severa se asoció con mayor volumen hipocampal. También en el metaanálisis de Liu y otros (2020) se reporta que los pacientes con DM1 presentaron mayor volumen cerebral en el giro frontal dorsolateral superior izquierdo, cerebelo, precúneo, giros temporales inferior y medial izquierdos, en comparación a grupos control, pero que estos hallazgos no se relacionaron con variables clínicas o sociodemográficas de los pacientes.

Por otro lado, cada vez hay más estudios que relacionan los hallazgos de IRM, de IRMf, así como de otras técnicas, con resultados en baterías neuropsicológicas o con el desempeño de alguna tarea en particular. Por ejemplo, Mauras y colaboradores (2015) evaluaron niños entre 4 y 10 años con una batería neuropsicológica y les realizaron una IRM de alta resolución en una primera fase del estudio y otra después de 18 meses. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las medidas cognitivas. Pero los niños con DM1 mostraron un crecimiento más lento del volumen de materia gris en áreas como el precúneo izquierdo, lóbulos temporales, frontales y parietales derechos, así como en la corteza frontal medial derecha; mientras que en la materia blanca esto se observó en el esplenio del cuerpo caloso y los fascículos del lóbulo parietal superior bilateral, del fórceps bilateral anterior y frontal inferior. Estos cambios estuvieron asociados con una mayor variabilidad en niveles de glucosa y con exposición a hiperglucemia, pero no con hipoglucemia. Posteriormente, Mauras y colaboradores (2021) evaluaron 104 niños con DM1 y 72 controles pareados por edad con la Escala de Inteligencia Wechsler para niños (WISC) y un estudio de IRM sin sedación, cuando los niños tenían 6, 8, 10 y 12 años. También se



obtuvo el CI de los padres con una versión abreviada para usarlo como covariable en el análisis. Reportaron que los pacientes mostraron puntuaciones significativamente menores, tanto en el CI total, como en el correspondiente a la escala verbal y la escala de ejecución. Respecto a la IRM, no se observaron diferencias en el volumen total, volumen de materia gris y volumen de materia blanca entre los grupos en la línea base. Sin embargo, con el tiempo, los pacientes mostraron menor volumen en todas las medidas. Se observó que al estimar la pérdida de volumen cerebral al comparar a los niños de 6 y de 12 años del grupo de DM1, la diferencia es notable. Estos resultados están fuertemente relacionados con la presencia de hiperglucemia. Esto parece indicar, según los autores, que el cerebro es claramente un órgano blanco de las complicaciones de la diabetes. Lo que aún no está claro es si con un mejor control glucémico, estos cambios pudieran ser reversibles.

Por otro lado, en un estudio en el que se indujo hipoglucemia a un grupo de pacientes con DM1 y a un grupo control mientras se les hacía un estudio de IRMf y realizaban una tarea de memoria de trabajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desempeño de la tarea entre grupos, ni en condición de euglucemia, ni en hipoglucemia. Pero sí se encontraron diferencias en el patrón de activación cerebral. La activación se incrementó y la desactivación decreció en los pacientes en comparación a los controles durante la hipoglucemia. Los autores concluyen que estos altos niveles de activación cerebral requeridos por los pacientes para tener un desempeño conductual similar a los controles, sugiere una reducida eficiencia cerebral (Bolo *et al.*, 2011). Posteriormente, este mismo grupo de investigación, analizó la conectividad en estado de reposo durante hipoglucemia y euglucemia en pacientes y controles (Bolo *et al.*, 2015). Además de encontrar diferencias en la conectividad durante euglucemia entre los grupos, encontraron que, durante hipoglucemia, los pacientes mostraron un incremento de la conectividad funcional en la ínsula anterior derecha y la corteza prefrontal de la red de control ejecutivo, así como en ganglios basales y que, además, este incremento se asociaba con mayores niveles de HbA1c. Por su parte, los controles mostraron un decremento en la conectividad funcional de la ínsula anterior derecha y regiones temporales, así como un incremento en la conectividad de la red basal y la sensorimotora.

Los autores sugieren que la exposición repetida a hipoglucemia podría cambiar la conectividad funcional, incluso en redes como la de control ejecutivo, que está relacionada con procesamiento cognitivo y podría ser un reflejo de un mayor sostenimiento de la función cognitiva durante los desafíos que supone los periodos de hipoglucemia. Pero también la exposición repetida a hiperglucemia puede llevar a una adaptación neuroplástica, que podría alterar el metabolismo cerebral y afectar a su vez, la cognición, emoción y conducta.

Para probar los efectos de exposición crónica a la hiperglucemia, Ferguson y colaboradores (2003) reclutaron 71 pacientes con DM1 con antecedentes de exposición severa e intermitente a hiperglucemia que hubieran iniciado con la enfermedad antes de los 18 años, que tuvieran mínimo 10 años de evolución y que al momento del estudio tuvieran entre 20 y 45 años de edad. Dividieron al grupo de pacientes sin evidencia de complicaciones microvasculares, de aquellos que tuvieran antecedentes de retinopatía (sin ninguna otra complicación). Se les administró una batería de pruebas cognitivas y se les realizó un estudio de neuroimagen estructural. El grupo con antecedentes de retinopatía presentó puntuaciones menores en la mayoría de las pruebas cognitivas, incluso la retinopatía se asoció significativamente con un CI más bajo. En la IRM, este grupo presentó mayor frecuencia de agrandamiento de los espacios perivasculares en la región de los ganglios basales, en comparación a aquellos sin retinopatía. Es decir, en este estudio no se encontraron efectos relacionados con la hiperglucemia crónica, ni en las pruebas cognitivas, ni a nivel de estructura cerebral. Sin embargo, cuando estuvieron presentes complicaciones como retinopatía, es cuando se observaron afectaciones cognitivas y cerebrales estructurales. Posteriormente, Wessels y colaboradores (2006) reportaron hallazgos similares. Administraron una tarea de memoria de trabajo tipo *n*-back a un grupo de pacientes con retinopatía y a otro grupo sin retinopatía, mientras les realizaban un estudio de IRMf en condición de euglucemia e hipoglucemia. Ambos grupos de participantes tuvieron un desempeño similar en la tarea de memoria de trabajo, siendo peor en hipoglucemia, como era de esperarse. Pero en la IRMf, los pacientes con retinopatía mostraron una menor desactivación en el cíngulo anterior y el giro frontal orbital durante hipoglucemia, comparado con

la condición de euglucemia. Según los autores, pareciera que este incremento de la respuesta cerebral ante la presencia de daño microvascular es para compensar por la pérdida funcional y lograr un mejor desempeño en la tarea.

Por su parte, Foland-Ross y colaboradores (2019) realizaron un estudio multicéntrico con 93 niños con DM1 y 57 controles sin diabetes (con una media de edad de 11 años) en el que los evaluaron con una tarea Go/No-Go mientras se les realizaba un registro de IRMf. También se les hizo una evaluación cognitiva. Ambos grupos tuvieron un desempeño similar en las pruebas cognitivas y en la tarea Go/No-Go, pero el grupo con diabetes tuvo un incremento en la activación de regiones de control ejecutivo, tales como el giro supramarginal, la corteza cingulada anterior, el giro frontal inferior y el cerebelo, pero también tuvieron una reducida supresión de la activación del nodo posterior de la red basal. Además, encontraron que la hiperactivación en áreas de control ejecutivo se asoció con menores tiempos de reacción en los ensayos “Go” y con reportes de los padres de un mejor funcionamiento ejecutivo. Por otro lado, los déficits en la desactivación del nodo posterior de la red basal correlacionaron con un inicio más temprano de la diabetes. Por tanto, se sugiere que tanto la hiperactivación de regiones de control ejecutivo y los déficits en la desactivación del nodo posterior de la red basal pueden ser funciones para compensar y facilitar niveles de desempeño conductual equivalentes a los pares sin diabetes.

Nuestro grupo de investigación también ha publicado resultados de un estudio en el que comparamos a un grupo de pacientes jóvenes y un grupo control pareado por edad, sexo y escolaridad, a los que administramos una tarea de memoria de trabajo visuoespacial mientras se les realizaba una IRMf (Gallardo-Moreno *et al.*, 2015). Encontramos que ambos grupos tuvieron un buen desempeño en la tarea, pero sus activaciones funcionales fueron distintas. Por ejemplo, el grupo de pacientes tuvo mayor activación en áreas como el cerebelo, ganglios basales y corteza orbitofrontal derecha, pero menor activación parietal en comparación a los controles. Posteriormente, llevamos a cabo un estudio de conectividad efectiva (Guàrdia-Olmos *et al.*, 2018) con estos datos y encontramos que los pacientes tienen menor conectividad cerebral y sus redes son menos complejas en comparación a los controles. Además,

mientras que en los controles se observan conexiones entre las áreas esperadas cuando realizan tareas de memoria de trabajo, en los pacientes se ven activadas áreas adicionales como el cerebelo y el núcleo rojo. En otro de nuestros estudios, les administramos a los pacientes y a sus controles una tarea de memoria de trabajo 2-back cuyos estímulos eran caras neutras, alegres y de miedo. Nuevamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la cantidad de respuestas correctas de la tarea, aunque los pacientes tuvieron mayores tiempos de reacción; pero también observamos diferencias en el patrón de activación, principalmente cuando se presentaba la condición de caras alegres (González-Garrido *et al.*, 2019). Estos hallazgos nos han llevado a interpretar que efectivamente, hay un mecanismo que compensa las fluctuaciones de glucosa y de insulina, así como su efecto en el cerebro, que hace que los pacientes logren un desempeño conductual similar a los controles, tal como han propuesto otros autores.

Recientemente se ha comenzado a estudiar si los pacientes con DM1 podrían tener una conectividad funcional distinta a personas sanas en estado de reposo. Xia y colaboradores (2018) compararon el estado de reposo de un grupo de pacientes con DM1 y un grupo control pareado por edad, sexo y escolaridad. Reportaron que los pacientes mostraron un decremento en la actividad espontánea y conectividad funcional principalmente en la corteza cingulada posterior y la corteza frontal, lo que además se relacionó con los resultados de algunas pruebas neuropsicológicas aplicadas en las que los pacientes tuvieron puntuaciones más bajas que los controles. Por otro lado, Parikh y otros (2020) encontraron mayor activación en el giro angular, componente integral de la red basal, en respuesta a niveles de hipoglucemia al comparar un grupo de pacientes que reportan darse cuenta de sus hipoglucemias, un grupo que al que le pasan inadvertidas y un grupo control.

También se han utilizado otras técnicas para estudiar la función cerebral, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Por ejemplo, Gejl y colaboradores (2018) indujeron hipoglucemia a un grupo de 26 pacientes y se les administró una tarea de memoria de trabajo mientras les hacían un estudio de flujo sanguíneo cerebral regional con PET. Reportaron que el desempeño cognitivo de los pacientes disminuyó en hipoglucemia en comparación a euglucemia. Además, en hipoglucemia

observaron un incremento en la actividad del estriado, lóbulos frontales, lóbulos parietales superiores y tálamo, mientras que hubo un decremento de actividad en regiones temporales. Los autores sugieren que el incremento de flujo cerebral regional en el estriado es debido a que el cerebro de los pacientes podría requerir más apoyo de esta estructura subcortical durante la tarea, dicho de otra forma, sugieren que el cerebro requiere más recursos para mantener el desempeño durante hipoglucemia.

Otra técnica que se ha utilizado es la espectroscopía funcional de infrarrojo cercano, que tiene como objetivo detectar el consumo de oxígeno en el cerebro basada en la emisión de haces de luz infrarroja. Se basa en el supuesto de que las áreas que más consumen oxígeno mientras se realiza una tarea cognitiva, son las que están activas durante la misma. Mazaika y colaboradores (2020) utilizaron esta técnica para investigar las activaciones funcionales cerebrales de pacientes adolescentes con DM1 durante una tarea de inhibición Go/No-Go. En este estudio, los pacientes tuvieron un desempeño similar al de los controles en la tarea, pero tuvieron mayor activación en el giro supramarginal y la corteza prefrontal rostralateral bilateral. Además, estas activaciones correlacionaron positivamente con que los padres reportaron menores problemas de conducta en los adolescentes medidos a través de una escala, lo que, según los autores, sugiere una relación entre la mayor activación de estas regiones cerebrales y un mejor autocontrol conductual.

## Conclusiones

Como hemos podido observar, existe evidencia de que la DM1 afecta el cerebro y, por ende, altera el procesamiento cognitivo. Sin embargo, hay muchas diferencias entre los estudios aquí descritos, ya que reportan distintos procesos cognitivos afectados, unos dicen que se debe a hipoglucemia severa, otros que a hiperglucemia crónica; algunos dicen que los efectos son leves, otros los reportan como moderados. Es importante mencionar que la mayoría de las muestras estudiadas son de raza caucásica, por lo que es posible que los resultados no se puedan generalizar. Además, también hay que tomar en cuenta que las diferencias entre los estudios pueden ser debidas a las distintas pruebas neuropsicológicas

aplicadas, la diferencia de edad y escolaridad de los participantes e incluso a variables que la mayoría de los estudios no toma en cuenta, como que los niños con DM1 tienen mayor ausentismo escolar debido a la enfermedad (Naguib *et al.*, 2009) o a que no se toman en cuenta evaluaciones del estado de ánimo, ya que se ha reportado que la depresión podría ser más común en pacientes con DM1 en comparación a la población en general (Anderson *et al.*, 2001).

La mayoría de los estudios coinciden en que existen factores relacionados con la enfermedad que parecen aumentar el riesgo de déficits cognitivos, como el inicio temprano de la enfermedad, padecer hipoglucemias severas e hiperglucemia crónica. El problema es que ninguno de estos factores se dan solos, es decir, cada paciente tiene más de un factor de riesgo y además, estos factores pueden tener efectos que interactúan (He *et al.*, 2018). Muchos estudios mostrados aquí han tratado de analizar el impacto de estos factores en la cognición, pero de manera separada, sin considerar la interacción. En parte ha sido porque sería muy difícil estudiarla. No obstante, es muy probable que los efectos negativos en la cognición sean debidos a una interacción entre estos y otros factores que incluso se han estudiado menos, por ejemplo, la presencia de comorbilidades (otras enfermedades además de la DM1), la dieta e incluso posibles diferencias sexuales.

Por otro lado, se asume que cuando se habla de que los pacientes con DM1 tienen puntuaciones bajas en pruebas neuropsicológicas, esto se verá reflejado en un pobre desempeño en la vida cotidiana, pero no es así. Los pacientes pueden llevar una vida perfectamente normal. Esto se debe a varias cosas. En primer lugar, porque asumimos que las pruebas neuropsicológicas tienen validez ecológica. En segundo lugar, porque los déficits reportados suelen ser leves y pueden no ser clínicamente significativos (Tonoli *et al.*, 2014). Además diríamos que, en tercer lugar, es porque el cerebro de los pacientes con DM1 se ha ido adaptando con el tiempo a ser lo más eficiente posible con los recursos con los que cuenta, es decir, hace una compensación. Dicho de otra forma, el cerebro podría estarse adaptando a las circunstancias que implica la falta de glucosa, la administración exógena de insulina, a las hipoglucemias y las hiperglucemias, a través de mecanismos compensatorios para tratar de mantener cierta eficiencia en su desempeño. Sin embargo, no se sabe mucho

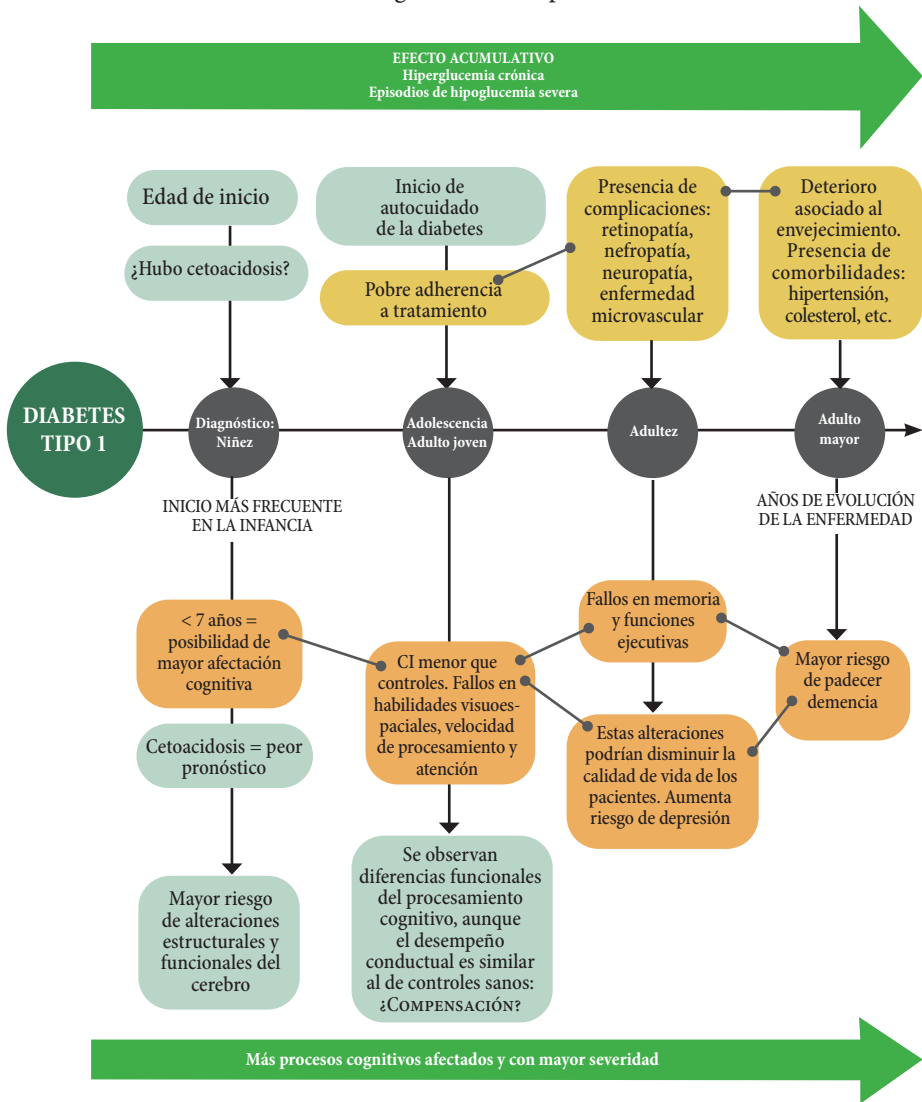
sobre la naturaleza de estos mecanismos compensatorios o si hay factores que promuevan su aparición o que, por lo contrario, la limiten.

En este sentido, Nunley y colaboradores (2015) proponen que es posible que un inicio temprano de la DM1 contribuye a empeorar la función cerebral, pero que este efecto se vuelve secundario a otros factores mientras el niño crece porque, por ejemplo, está expuesto por más tiempo a los efectos negativos de la enfermedad. Estos autores consideran que el cerebro en desarrollo puede ser más vulnerable a la pobre regulación glucémica y a las concentraciones variables de insulina, en comparación al cerebro adulto. Por esto es que en niños se han encontrado solo déficits leves, mientras que los efectos más severos se detectan más tarde en pacientes que también van experimentando los cambios de la edad en combinación con los efectos de la DM1 a largo plazo y sus comorbilidades (como la hipertensión, las complicaciones microvasculares, entre otras). Por tanto, ahora que los pacientes con DM1 viven más años, es conveniente evaluar la cognición y hacer estudios que nos permitan identificar si existen conductas que se puedan modificar para prevenir el deterioro cognitivo en adultos mayores (Musen *et al.*, 2018). Precisamente, la Figura 1 pretende representar algunos de los factores que pueden afectar durante la evolución de la enfermedad, los cuales tienen un efecto acumulativo y pueden propiciar la presencia de mayor cantidad de procesos cognitivos afectados y con mayor severidad.

Lo que sí queda claro es que la DM1 afecta el procesamiento cognitivo de los pacientes, aunque esto no se vea reflejado en el desempeño de pruebas o en la vida cotidiana. Lo interesante es que aún en la actualidad existen muchos médicos que desconocen esta información y, por tanto, la mayoría de los pacientes tampoco sabe algo al respecto. Cuando se diagnostica a alguien con la enfermedad, se le menciona lo importante que es el control glucémico y se le hace hincapié en que si no hay un adecuado control, aparecerán complicaciones en riñones, retina y nervios periféricos, pero nadie menciona que también podría haberlos en el cerebro. La evaluación neuropsicológica debería ser parte de los estudios de seguimiento de la salud de los pacientes.

En caso de ser necesario, la intervención específica de los déficits cognitivos que pueda presentar cada paciente, se debe atender por un neuropsicólogo. La intervención se lleva a cabo de igual manera que se

Figura 1. Representación esquemática del inicio y la evolución de la diabetes tipo 1, así como las variables que pueden influir negativamente en la cognición de los pacientes



Fuente: Elaboración propia.



tratan déficits cognitivos causados por cualquier otra patología, según la edad del paciente. Lo único que es importante resaltar es que es de suma importancia el control adecuado de la enfermedad para que la intervención sea eficaz. El objetivo principal de este capítulo es dar a conocer que hay sustento científico de que enfermedades metabólicas como la DM1 pueden tener un impacto negativo en el cerebro, para así promover el autocuidado de los pacientes. La intervención como tal es un tema muy extenso, especializado y que depende mucho de los procesos afectados, por lo que no pretendemos centrarnos en eso por el momento.

Aún quedan muchas preguntas por responder, pero mientras se continúa con la investigación de los efectos de la DM1 en la cognición, es importante promover el adecuado control glucémico de los pacientes, para tratar de minimizar el impacto lo más posible.

## Referencias

- Allen, K. V., Pickering, M. J., Zammitt, N. N., Hartsuiker, R. J., Traxler, M. J., Frier, B. M. & Deary, I. J. (2015). Effects of acute hypoglycemia on working memory and language processing in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 38, 1108-1115. <https://doi.org/10.2337/dc14-1657>
- American Diabetes Association. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement\_1), S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24, 1069-1078.
- Asvold, B. O., Sand, T., Hestad, K. & Bjorgaas, M. R. (2010). Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia. A 16-year follow-up study. *Diabetes Care*, 33, 1945-1947. <https://doi.org/10.2337/dc10-0621>
- Alvarado-Rodríguez, F. J., Romo-Vázquez, R., Gallardo-Moreno, G. B., Vélez-Pérez, H. & González-Garrido, A. A. (2019). Type-1 diabetes

- shapes working memory processing strategies. *Neurophysiologie Clinique*, 49(5), 347-357. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.09.003>
- Atkinson, M. A., McGill, D. E., Dassau, E. & Laffel, L. (2020). Type 1 Diabetes Mellitus. En S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. Koenig y C. J. Rosen (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14<sup>a</sup> ed., pp. 1403-1437.e10). Elsevier.
- Aye, T., Mazaika, P. K., Mauras, N., Marzelli, M. J., Shen, H., Hershey, T., Cato, A., Winzimer, S. A., White, N. H., Tsalikian, E., Jo, B. & Reiss, A. L. (2019). Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care*, 42, 443-449. <https://doi.org/10.2337/dc18-1405>
- Bjorgaas, M., Sand, T. & Gimse, R. (1996). Quantitative EEG in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia: a controlled, blind study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93, 398-402. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00017.x>
- Bjorgaas, M., Sand, T., Vik, T. & Jorde R. (1998). Quantitative EEG during controlled hypoglycemia in diabetic and non-diabetic children. *Diabetic Medicine*, 15, 30-37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199801\)15:1<30::AID-DIA526>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199801)15:1<30::AID-DIA526>3.0.CO;2-R)
- Bluestone, J. A., Herold, K. & Eisenbarth, G. (2010). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293-1300. <https://doi.org/10.1038/nature08933>
- Bolo, N. R., Musen, G., Jacobson, A. M., Weinger, K., McCartney, R. L., Flores, V., Renshaw, P. F. & Simonson, D. C. (2011). Brain Activation During Working Memory Is Altered in Patients With Type 1 Diabetes During Hypoglycemia. *Diabetes*, 60(12), 3256-3264. <https://doi.org/10.2337/db11-0506>
- Bolo, N. R., Musen, G., Simonson, D. C., Nickerson, L. D., Flores, V. L., Siracusa, T., Hager, B., Lyoo, I. K., Renshaw, P. F. & Jacobson, A. M. (2015). Functional connectivity of insula, basal ganglia, and prefrontal executive control networks during hypoglycemia in type 1 diabetes. *The Journal of Neuroscience*, 35(31), 11012-11023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0319-15.2015>
- Brands, A. M. A., Biessels, G. J., de Haan, E. H. F., Kappelle, L. J. & Kessels, R. P. C. (2005). The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance. *Diabetes Care*, 28(3), 726-735. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>

- Brands, A. M. A., Kessels, R. P. C., de Haan, E. H., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. (2004). Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.053>
- Brands, A. M. A., Kessels, R. P. C., Hoogma, R. P. L. M., Henselmans, J. M. L., van der Beek Boter, J. W., Kapelle, L. J., de Haan, E. H. F. & Biessels, G. J. (2006). Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 55, 1800-1806. <https://doi.org/10.2337/dc18-1405>
- Brismar, T., Maurex, L., Cooray, G., Juntti-Berggren, L., Lindström, P., Ekberg, K., Adner, N. & Andersson, S. (2007). Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1041-1051. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.08.002>
- Brownlee, M., Aiello, L. P., Sun, J. K., Cooper, M. E., Feldman, E. L., Plutzky, J. & Boulton, A. J. M. (2020). Complications of Diabetes Mellitus. En S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. Koenig y C. J. Rosen (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14<sup>a</sup> ed., pp. 1438-1524.e23). Elsevier.
- Cato, M. A., Mauras, N., Ambrosino, J., Bondurant, A., Conrad, A. L., Kollman, C... Hershey, T. (2014). Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 238-247. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001434>
- Cato, M. A., Mauras, N., Mazaika, P., Kollman, C., Cheng, P., Aye, T... Hershey, T. (2016). Longitudinal evaluation of cognitive functioning in young children with type 1 diabetes over 18 months. *Journal of the International Neuropsychological Society* 22, 293-302. <https://doi.org/10.1017/S1355617715001289>
- Chaytor, N. S., Barbosa-Leiker, C., Ryan, C. M., Germine, L. T., Hirsch, I. B. & Winstock, R. S. (2019). Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 33, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.04.003>
- Cooray, G. K., Hyllienmark, L. & Brismar, T. (2011). Decreased cortical connectivity and information flow in type 1 diabetes. *Clinical*

- Neurophysiology* 122, 1943-1950. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.007>
- Cryer, P. E. & Arbeláez, A. M. (2020). Hypoglycemia. En S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. Koenig y C. J. Rosen (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14<sup>a</sup> ed., pp. 1525-1551.e6). Elsevier.
- Demuru, M., van Duinkerken, E., Fraschini, M., Marrosu, F., Snoek, F. J., Barkhof, F., Klein, M., Diamant, M. & Hillebrand, A. (2014). Changes in MEG resting-state networks are related to cognitive decline in type 1 diabetes mellitus patients. *NeuroImage: Clinical* 5, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.001>. eCollection
- Dybjer, E., Dahl Aslan, A. K., Engström, G., Nilsson, E. D., Nägga, K., Nilsson, P. M. & Hassing, L. B. (2022). Type 1 diabetes, cognitive ability and incidence of cardiovascular disease and death over 60 years of follow-up time in men. *Diabetic Medicine*, 39(8), 1-11. <https://doi.org/10.1111/dme.14806>
- Embury, C. M., Wiesman, A. I., Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., McDermott, T. J., Lord, G. H., Brau, K. L., Drincic, A. T., Desouza, C. V. & Wilson, T. W. (2018). Altered Brain Dynamics in Patients With Type 1 Diabetes During Working Memory Processing. *Diabetes*, 67(6), 1140-1148. <https://doi.org/10.2337/db17-1382>
- Embury, C. M., Wiesman, A. I., McDermott, T. J., Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., Lord, G. H., Brau, K. L., Drincic, A. T., Desouza, C. V. & Wilson, T. W. (2018). The impact of type 1 diabetes on neural activity serving attention. *Human Brain Mapping*, 2018, 1-8. <https://doi.org/10.1002/hbm.24431>
- Ferguson, S. C., Blane, A., Perros, P., McCrimmon, R. J., Best, J. J. K., Wardlaw, J., Deary, I. J. & Frier, B. M. (2003). Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes. Relation microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*, 52, 149-156. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.149>
- Ferguson, S. C., Blane, A., Wardlaw, J., Frier, B. M., Perros, P., McCrimmon, R. J. & Deary, I. J. (2005). Influence of an Early-Onset Age of Type 1 Diabetes on Cerebral Structure and Cognitive Function. *Diabetes Care*, 28(6), 1431-1437. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.6.1431>
- Foland-Ross, L. C., Buckingham, B., Mauras, N., Arbelaez, A. M., Tamborlane, W. V., Tsalikian, E., Cato, A., Tong, G., Englert, K., Mazaika, P. K. & Reiss, A. L. (2019). Executive task-based brain

- function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Med* 16(12), e1002979. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002979>
- Gallardo-Moreno, G. B., González-Garrido, A. A., Gudayol-Ferré, E. & Guàrdia-Olmos, J. (2015). Type 1 Diabetes Modifies Brain Activation in Young Patients While Performing Visuospatial Working Memory Tasks. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/703512>
- Gallardo-Moreno, G. B., González-Garrido, A. A., Villaseñor-Cabrera, T., Alvarado-Rodríguez, F. J., Ruiz-Stovel, V. D., Jiménez-Maldonado, M. E., Contreras-Piña, N. & Gómez-Velázquez, F. R. (2020). Sustained attention in schoolchildren with type-1 diabetes. A quantitative EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(10), 2469-2478. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.013>
- Gaudieri, P. A., Chen, R., Greer, T. F. & Holmes, C. S. (2008). Cognitive Function in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 31(9), 1892-1897. <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
- Gejl, M., Gjedde, A., Brock, B., Moller, A., van Duinkerken, E., Haahr, H.L., Hansen, C.T., Chu, P-L., Stender-Petersen, K.L., & Rungby, J. (2018). Effects of hypoglycaemia on working memory and regional blood flow in type 1 diabetes: a randomized, crossover trial. *Diabetologia*, 61, 551-561. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4502-1>
- Ghetti, S., Kppermann, N., Rewers, A., Myers, S. R., Schunk, J. E., Stoner, M. J... Glaser, N. S. (2020). Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 43, 2768-2775. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>
- González-Garrido, A. A., Gallardo-Moreno, G. B. & Gómez-Velázquez, F. R. (2019). Type 1 diabetes and working memory processing of emotional faces. *Behavioural Brain Research*, 363(February), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.008>
- Guàrdia-Olmos, J., Gudayol-Ferré, E., Gallardo-Moreno, G. B., Martínez-Ricart, M., Peró-Cebollero, M., & González-Garrido, A. A. (2018). Complex systems representing effective connectivity in

- patients with Type One diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 13(11), 1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208247>
- Green, A., Hede, S. M., Patterson, C. C., Wild, S. H., Imperatore, G., Roglic, G. & Beran, D. (2021). Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*, 64(12), 2741-2750. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05571-8>
- He, J., Ryder, A. G., Li, S., Liu, W. & Zhu, X. (2018). Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(6), 1342-1353. <https://doi.org/10.1111/jdi.12840>
- Hershey, T., Perantie, D. C., Warren, S. L., Zimmerman, E. C., Sadler, M., & White, N. H. (2005). Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 10, 2372-2377
- Hershey, T., Perantie, D. C., Wu, J., Weaver, P. M., Black, K. J. & White, N. H. (2010). Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*, 59, 236-241. <https://doi.org/10.2337/db09-1117>
- Hyllienbmark, L., Maltez, J., Dandenell, A., Ludvigsson, J. & Brismar, T. (2005). EEG abnormalities with and without relation to severe hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 48, 412-419. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1666-2>
- Kirchhoff, B. A., Jundt, D. K., Doty, T., & Hershey, T. (2016). A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 18, 443-449. <https://doi.org/10.1111/pedi.12414>
- Kodl, C. T. & Seaquist, E. R. (2008). Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4), 494-511. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0034>
- Li, W., Huang, E., & Gao, S. (2017). Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57, 29-36. <https://doi.org/10.3233/JAD-161250>
- Liu, J., Fan, W., Jia, Y., Su, X., Wu, W., Sun, X., Liu, J., Sun, W., Zhang, T., Gong, Q., Shi, H., Zhu, Q., & Wnag, J. (2020). Altered gray matter volume in patients with type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 11(45), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00045>

- Mauras, N., Buckingham, B., White, N. H., Tsalikian, E., Weinzimer, S. A., Jo, B., Cato, A., Fox, L. A., Aye, T., Arbelaez, A. M., Hershey, T., Tansey, M., Tamborlane, W., Foland-Ross, L. C., Shen, H., Englert, K., Mazaika, P., Marzelli, M. & Reiss, A. L. (2021). Impact of type 1 diabetes in the developing brain in children: A longitudinal study. *Diabetes Care*, *44*, 1-10. <https://doi.org/10.2337/dc20-2125>
- Mauras, N., Mazaika, P., Buckingham, B., Winzimer, S., White, N. H., Tsalikian, E., Hershey, T., Cato, A., Cheng, P., Kollman, C., Beck, R. W., Ruedy, K., Aye, T., Fox, L., Arbelaez, A. M., Wilson, D., Tansey, M., Tamborlane, W., Peng, D., Marzelli, M., Winer, K. K. & Reiss, A. L. (2015). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*, *64*, 1770-1770. <https://doi.org/10.2337/db14-1445>
- Mazaika, P. K., Marzelli, M., Tong, G., Foland-Ross, L. C., Buckingham, B. A., Aye, T. & Reiss, A. L. (2020). Functional near-infrared spectroscopy detects increased activation of the brain frontal-parietal network in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, *21*, 515-523. <https://doi.org/10.1111/pedi.12992>
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M. & Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, *379*(9833), 2291-2299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)
- McCrimmon, R. J. & Sherwin, R. S. (2010). Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, *59*(10), 2333-2339. <https://doi.org/10.2337/db10-0103>
- Musen, G., Tinsley, L. J., Marcinkowski, K. A., Pober, D., Sun, J. K., Khatri, M... Keenan, H. A. (2018). Cognitive function deficits associated with long-duration type 1 diabetes and vascular complications. *Diabetes Care*, *41*, 1749-1756. <https://doi.org/10.2337/dc17-1955>
- Naguib, J. M., Kulinskaya, E., Lomax, C. L. & Garralda, M. E. (2009). Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes. A meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*(3), 271-282. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn074>
- Northam, E. A., Anderson, P. J., Werther, G. A., Warne, G. L., Adler, R. G. & Andrewes, D. (1998). Neuropsychological Complications of IDDM in Children 2 Years After Disease Onset. *Diabetes Care*, *21*(3), 379-384. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.379>



- Nunley, K. A., Rosano, C., Ryan, C. M., Jennings, J. R., Aizenstein, H. J., Zgibor, J. C., Costacou, T., Boudreau, R. M., Miller, R., Orchard, T. J. & Saxton, J. A. (2015). Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle-Aged Adults With Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 38(9), 1768-1776. <https://doi.org/10.2337/dc15-0041>
- Parikh, L., Seo, D., Lacadie, C., Belfort-DeAguiar, R., Grposkreutz, D., Hamza, M., Dai, F., Scheinost, D., Sinha, R., Constable, R. T., Sherwin, R. & Hwang, J. J. (2020). Differential resting state connectivity responses to glycemic state in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, 1-13. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz004>
- Perantie, D. C., Lim, A., Wu, J., Weaver, P., Warren, S. L., Sadler, M., & Hershey, T. (2008). Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 9(2), 87-95. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x>
- Rama Chandran, S., Jacob, P., & Choudhary, P. (2020). A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11(6), 1-18. <https://doi.org/10.1177/2042018820906017>
- Román, R., Garrido, V., Novoa, V., Mundaca, G., Pichuante, E., Rivera, A... Linares, J. (2017). Control metabólico y rendimiento escolar en niños con diabetes tipo 1. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(5), 1001-1009. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000500003>
- Ryan, C. M. (2006). Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric Diabetes*, 7(5), 289-297. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00206.x>
- Ryan, C. M. (2008). Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: Going back to the beginning. *Pediatric Diabetes*, 9(6), 527-530. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00481.x>
- Ryan, C. M., Geckle, M. O. & Orchard, T. J. (2003). Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*, 46(7), 940-948. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1128-2>



- Ryan, C. M., van Duinkerken, E. & Rosano, C. (2016). Neurocognitive consequences of diabetes. *American Psychologist*, 71(7), 563-576. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
- Ryan, J. P., Aizenstein, H. J., Orchard, T. J., Ryan, C. M., Saxton, J. A., Fine, D. F., Nunley, K. A., & Rosano, C. (2015). Age of childhood onset in type 1 diabetes and functional brain connectivity in midlife. *Psychosomatic Medicine* 77(6), 622-630. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000206>
- Shalimova, A., Graff, B., Gąsecki, D., Wolf, J., Sabisz, A., Szurowska, E., Jodzio, K. & Narkiewicz, K. (2019). Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2239-2249. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01315>
- Shehata, G. & Eltayeb, A. (2010). Cognitive function and event related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Child Neurology* 25(4), 469-474. <https://doi.org/10.1177/0883073809341667>
- Szablewski, L. (2011). Glucose Homeostasis – Mechanism and Defects. En E. C. Rigobelo (Ed.) *Diabetes-Damages and Treatments* (pp. 227-256). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/22905>
- Tonoli, C., Heyman, E., Roelands, B., Pattyn, N., Buyse, L., Piacentini, M. F... Meeusen, R. (2014). Type 1 diabetes-associated cognitive decline: A meta-analysis and update of the current literature. *Journal of Diabetes*, 6, 499-513. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12193>
- Troncone, A., Cascella, C., Zanfardino, A., Chianese, A., Confetto, S., Giglio, M., Villano, P., Perrone, L. & Iafusco, D. (2017). Psychological outcomes of injection port therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and their primary caregivers. *Acta Diabetologica*, 54(10), 975-978. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1014-x>
- Van Duinkerken, E. & Ryan, C. M. (2020). Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. *Neurobiology of Disease*, 134, 104608. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104608>
- Van Duinkerken, E., Steenwijk, M. D., Klein, M., Barkhof, F., Mograbi, D. C., Diamant, M., Snoek, F. J. & Ijzerman, R. G. (2018). Accelerated executive functions decline and gray matter structural changes in middle-aged type 1 diabetes mellitus patients with proliferative

- retinopathy. *Journal of Diabetes*, 10(11), 835-846. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12773>
- Vitvarová, T., Neumman, D., Simáková, R. & Kremláček, J. (2018). Neurophysiological evidence for a compensatory activity during a simple oddball task in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/8105407>
- Wessels, A. M., Rombouts, S. A. R. B., Simsek, S., Kuijjer, J.P.A., Kostense, P.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Snoek, F. J. & Heine, R. J. (2006). Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation. A functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*, 55, 334-340. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0680>
- Wessels, A. M., Scheltens, P., Barkhof, F. & Heine, R. J. (2008). Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *European Journal of Pharmacology*, 585(1), 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.080>
- WorldHealthOrganization.(2016).*GlobalReportonDiabetes*.[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1)
- Xia, W., Chen, Y-C., Luo, Y., Zhang, D-F., Chen, H., Ma, J. & Yin, X. (2018). Decreased spontaneous brain activity and functional connectivity in type 1 diabetic patients without microvascular complications. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51, 2694-2703. <https://doi.org/10.1159/000495960>

# DETERIORO COGNITIVO Y REDES DE CONECTIVIDAD

**Dra. en C. María Dolores Figueroa Jiménez**

*Departamento de Ciencias de la Salud*

*Centro Universitario de los Valles*

*No sé cuándo terminó de dar mi máximo potencial,  
hasta que noto que se me escapa de las manos  
lo que antes dominaba.*

Anónimo

## Introducción

Comprender los estados intermedios entre la cognición intacta y la demencia es importante porque abre una ventana de oportunidad para la detección precoz que podría retrasar la demencia. Por un lado, se están identificando los factores de riesgo que pueden causar el preludio de la demencia (Petersen *et al.*, 1999; Machulda *et al.*, 2003; Han *et al.*, 2011) y por otro, abre un área de oportunidad para la detección oportuna que pudiese retrasarla.

En la actualidad, no se dispone de fármacos modificadores de la enfermedad (Cummings, 2004) y se ha descubierto que los medicamentos sintomáticos solo tienen un beneficio modesto (Kaduszkiewicz *et al.*, 2005), mas no la cura.

Existen recientes hallazgos sobre la conectividad cerebral a partir de redes en Deterioro Cognitivo Leve (Farràs-Permanyer *et al.*, 2015), que posibilita identificar las interacciones que se producen en diferentes

regiones del cerebro y cómo esto se diferencia de la población sana dentro del mismo rango de edad (Farràs-Permanyer *et al.*, 2019).

A la hora de diagnosticar enfermedades distintas del deterioro cognitivo leve, como la depresión, los efectos secundarios de los fármacos y las alteraciones sensoriales (visuales y auditivas), el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo leve es muy importante.

Este capítulo tiene el propósito ambicioso de abordar desde la revisión de documentos científicos el trastorno desde su concepción, hasta la explicación que existe ahora según las redes de conectividad, con el fin de la difusión científica y la formación profesional.

## Desarrollo

### Descripción y origen del Deterioro Cognitivo Leve

La información que constantemente pasa por nuestros sentidos, la codificamos y la recuperamos sin aparentes dificultades; sin embargo, estas operaciones son de gran complejidad. Mientras más contenido añadamos a nuestra memoria, más difícil resultará recuperarla sobre todo si se tiene en cuenta que puede estar interrelacionado tanto el nivel semántico como el episódico y que los factores demográficos como la edad o alguna afección neurológica pueden alterar la evocación eficiente.

Para evaluar la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer (EA), Reisberg y colaboradores (1982) introdujeron en la literatura el término “deterioro cognitivo leve” o DCL, el cual se asoció con el estadio 3 de la Escala de Deterioro Global (GDS) y con la Escala de Calificación de la Demencia Clínica (CDR), que se caracteriza por lo siguiente:

- La persona se pierde en un lugar desconocido.
- Los compañeros son capaces de identificar el bajo rendimiento laboral.
- Los más allegados son capaces de captar fallos en la forma de invocar nombres y palabras.
- No retiene mucha información cuando lee un libro párrafo a párrafo.
- Posibles signos de una capacidad significativamente reducida para recordar personas desconocidas con las que se ha encontrado.

- Posiblemente ha extraviado o perdido un objeto valioso.
- Un examen clínico puede revelar un problema de concentración.
- El individuo muestra rechazo o desconocimiento de los defectos.
- Disminuye el rendimiento en circunstancias profesionales o sociales difíciles.

Posteriormente, otros investigadores mencionaron que no todos los criterios de deterioro pueden llevar a EA, por lo que en una conferencia convocada para expertos Winblad y colaboradores (2008) revisaron los señalamientos y establecieron nuevos criterios para DCL considerados en el Programa de Centros de Enfermedad de Alzheimer, patrocinados por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y el consorcio público-privado de neuroimágenes/biomarcadores llamado Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (en inglés ADNI de Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative). Al respecto, puede verse la Figura 1.

Figura 1. Flujoograma actual para el diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y sus subtipos



Fuente: ICM Mild Cognitive Impairment (Deterioro Cognitivo Leve) (Petersen, 2004). Reimpreso con permiso de Blackwell Publishing.

Cuando se alteran múltiples dominios cognitivos, estos dos subtipos de DCL –amnésico y no amnésico– suelen evolucionar de forma diferente. Se ha observado que el tipo no amnésico evoluciona hacia demencias, principalmente vasculares, cuerpos de Lewy y Parkinson, mientras que el tipo amnésico suele evolucionar hacia la enfermedad de Alzheimer (Markesbery, 2010).

El DCL es considerado un trastorno cognitivo heterogéneo que quien lo padece presenta déficits leves en las funciones cognitivas, incluido el deterioro de la memoria episódica (Petersen *et al.*, 2001). La ausencia de deterioro funcional es lo que distingue al DCL como una condición previa a la demencia. Sin embargo, se ha demostrado que las personas con DCL presentan más sintomatología depresiva o ansiosa, lo que puede dificultar el diagnóstico (Langa y Levine, 2014).

En términos de prevalencia, la Secretaría de Salud (Comunicación social, 2023), estimó que 1.3 millones de personas en México padecían la enfermedad de Alzheimer, lo que representa sólo entre 60 y 70% de los diagnósticos de demencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que aproximadamente 60 millones de personas en todo el mundo padecían la enfermedad de Alzheimer, de las cuales el 5.4% eran hombres y el 8.1% mujeres mayores de 65 años. Además, se prevé que esta cifra aumente a 78 millones en 2030 y a 139 millones en 2050 (Comunicación social, 2023).

## **Diagnóstico y evaluación del DCL**

### **Neuropsicología**

La disciplina que converge con la neurología y la psicología es la neuropsicología. El estudio de las estructuras cerebrales relacionadas con la conducta, las emociones y sobre todo con los procesos cognitivos, es útil para el diagnóstico neurológico en la diferenciación del DCL, demencia y envejecimiento normal.

Esta diferenciación, resulta posible gracias al uso de test neuropsicológicos y del examen clínico que se realiza al identificar procesos cognitivos preservados y alterados de acuerdo al Manual de Geriátría para Médicos de 2018 (ver Tabla 1).

Tabla 1. Guía de la buena práctica clínica en Alzheimer y otras demencias

	Normalidad <span style="float: right;">→ Demencia</span>		
	<i>Envejecimiento normal</i>	<i>Deterioro cognitivo leve</i>	<i>Demencia</i>
<i>Quejas del paciente</i>	Frecuentes	Puede no existir	Puede no existir
<i>Quejas del informador</i>	Ausente	Frecuente	Presente
<i>Alteraciones de la memoria</i>	Memoria episódica, Evocación espontánea, Memoria de trabajo	Memoria episódica	Con suficiente intensidad como para interferir en su funcionamiento normal
<i>Otras alteraciones cognitivas</i>	Disminución de la velocidad de procesamiento, alteraciones en la atención	Disfunción ejecutiva, grados de afasia, agnosia, alteración de la función visuoespacial, actividades de la vida diaria conservadas	Con suficiente intensidad como para interferir su funcionamiento normal
Deterioro funcional	No	Leve	Presente
Trastornos del comportamiento	No	Frecuente (depresión, apatía, ansiedad)	Frecuente (depresión, apatía, ansiedad)

Fuente: Manual de Geriatría para Médicos (2018).

La demencia se asocia con un riesgo considerable de aparición en el futuro; sin embargo, no todas las personas con DCL llegan a presentarla (Oltra-Cucarella *et al.*, 2018; Petersen y Negash, 2008). Por esta razón, es crucial reconocer y monitorizar la demencia para posponer o prevenir su formación.

Según Petersen y colaboradores (2004), el DCL es un estadio intermedio entre la demencia y el envejecimiento cognitivo normal, con una tasa de avance anual de aproximadamente 12% hacia la demencia, que es significativamente superior a la tasa del 1-2% observada en la población cognitivamente sana. La capacidad de la persona para realizar actividades de la vida diaria es la distinción más evidente entre DCL y demencia. En el DCL, este rendimiento es mínimo y no impide a la persona realizar las actividades de la vida diaria, mientras que en la

demencia, el deterioro funcional es muy notable y afecta a la capacidad de la persona para ser independiente en las actividades de la vida diaria.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) es el manual más utilizado para diagnosticar la demencia. Clasifica las demencias en trastornos neurocognitivos (TNC), que es lo que se entiende por *delirium*; a continuación están los síndromes de TNC grave, TNC moderado y subtipos etiológicos. Estos últimos consisten en:

- TNC relacionado con la enfermedad de Alzheimer
- TNC relacionada con la enfermedad de Parkinson
- TNC con cuerpos de Lewy
- TNC vascular
- TNC frontotemporal
- TNC provocada por lesión cerebral traumática
- TNC provocada por infección por VIH
- TNC provocada por abuso de drogas o sustancias
- TNC relacionada con la enfermedad de Huntington
- TNC provocada por una enfermedad priónica
- TNC como resultado de una enfermedad adicional
- TNC con varias etiologías
- TNC sin causa específica.

Basándose en la preocupación del individuo, de un informante conocido o de un clínico, existe un deterioro significativo en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, capacidad perceptiva motora o cognición social) en comparación con el nivel previo de rendimiento, tanto en los trastornos neurocognitivos graves como en los leves. En consecuencia, la principal deficiencia clínica es cognitiva, que es adquirida y no de desarrollo.

Estas deficiencias precisan una reducción de la función cognitiva que perjudica la independencia y el funcionamiento cotidiano. Por lo tanto, es importante determinar la gravedad actual en el momento de la evaluación.

Estos déficits requieren presentar una disminución del nivel cognitivo que interfiera con las funciones diarias y la independencia. Por lo que, en el momento de la evaluación se debe determinar la gravedad actual:



- Leve: si la persona presenta dificultades prácticas de la vida diaria (gestión del dinero, tareas domésticas, etc.).
- Moderado: dificultades en las tareas cotidianas (comer, vestirse, asearse, etc.).
- Grave: dependencia total del cuidador.

Si bien los TNC no son DCL, estos son la referencia más cercana en el DSM-V de lo que puede continuar una vez que este se presenta. La desventaja que tiene este manual diagnóstico es que hasta la actual versión 5, no se tiene un diagnóstico preciso sobre DCL.

La CIE-10 clasifica el DCL como F03 Demencia no especificada, que se refiere a un síndrome geriátrico en el que hay quejas del paciente y que altera cualquier dimensión de las funciones mentales superiores. Esta clasificación puede confirmarse mediante pruebas neuropsicológicas y el enfoque multifactorial, que determina la presencia o no de depresión, déficits auditivos y visuales, hipotiroidismo, efectos adversos de la medicación y otras afecciones. Estos lineamientos coinciden con la *Guía de Práctica Clínica GPC* (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS], 2012), que actualmente se utiliza en el primer nivel de atención para el diagnóstico y tratamiento del Deterioro Cognitivo en el Adulto Mayor. En un sentido similar, sugiere que si bien la demencia y el deterioro cognitivo son ideas comparables, deben distinguirse con base en la severidad del deterioro funcional.

Es crucial recordar las alteraciones fisiológicas del sistema nervioso central (SNC) que están vinculadas al envejecimiento cerebral típico más allá de los 60 años, cuando una afección se clasifica como síndrome geriátrico:

- Pérdida progresiva de neuronas, principalmente en la sustancia blanca.
- Reducción progresiva del volumen cerebral, hipertrofia ventricular y atrofia cerebral.
- Reducción de la conexión en las regiones temporoparietal e hipocámpal, lo que provoca un déficit en el procesamiento de la información entrante.
- Se reducen los neurotransmisores, en particular la acetilcolina, que trabaja con el sistema límbico para procesar el aprendizaje.
- Las alteraciones vasculares relacionadas con la edad incluyen el desarrollo de pequeños ateromas y el engrosamiento y sustitución del

tejido muscular por tejido fibroso, lo que provoca que las venas se vuelvan más rígidas y gruesas (arteriosclerosis).

- La diabetes y la hipertensión favorece la leucoaraiosis, una profunda alteración aterosclerótica de la sustancia blanca cerebral.
- Las placas neuríticas, las lesiones neurofibrilares, las placas seniles y la acumulación habitual de lipofuscina y  $\alpha$ -amiloides a nivel cortical y subcortical son algunas de las afecciones que podrían causar deterioro cognitivo. Sin embargo, la acumulación excesiva de estas lesiones está relacionada con el deterioro cognitivo.


Las pruebas de escrutinio que se suelen utilizar además de la valoración integral de una historia clínica completa son:

- El Examen Mínimo del Estado Mental (MMSE) es una herramienta de cribado que puede utilizarse inicialmente. Esta aplicación, de 10 minutos de duración, detecta precozmente el deterioro de la memoria y los problemas cognitivos. Se sospecha que existe deterioro cognitivo cuando la puntuación del paciente es inferior a 24, y se considera que no existe deterioro cognitivo cuando es superior a 24. En el MMSE influye decisivamente el nivel educativo de los participantes, con una media de normalidad de 24 puntos para los que tienen entre 5 y 8 años de educación y de 22 puntos para los que tienen entre 0 y 4 años de educación. Para que haya suficiente fiabilidad, el paciente no debe sufrir delirios, problemas metabólicos ni comorbilidades que puedan alterar su nivel de conciencia o percepción sensorial. Se muestra en la Figura 3 la adaptación más reciente por el Instituto Nacional de Geriatria (Baeman et al. 2004).
- Otro instrumento es la prueba del dibujo del Reloj (Cacho, J. et al. 1999), que evalúa la función ejecutiva, la construcción visuo-espacial y las habilidades cognitivas. Con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 60% para diferenciar pacientes con demencia de los sanos (Mattson, 2014). Ver Figura 4.

Arnaiz y Akmkvist (2003) identificaron con las investigaciones recientes que los cambios cognitivos asociados tanto con el envejecimiento normal como con el deterioro cognitivo leve (DCL) implican no solo una pérdida de memoria, sino también de dificultades para adquirir nuevos conocimientos, problemas de atención y alteraciones en la función ejecutiva. Por ello, además de las pruebas de tamizaje, se

recomiendan pruebas neuropsicológicas específicas que podrían utilizarse para una evaluación más detallada.

Figura 3. Test Minimental Instituto Nacional de Geriátria



## Mini-Mental State Examination (MMSE)

### Mini-Examen del Estado Mental

---

**Criterio de evaluación:** Se dará un punto por cada respuesta correcta

**Nombre del/a entrevistado/a:** \_\_\_\_\_ **Sabe leer:**  SI  No  
**Sabe escribir:**  SI  No

**Hasta qué año estudió:** \_\_\_\_\_ 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

#### I. Orientación

**(Tiempo)**

1. ¿Qué fecha es hoy?

Respuesta			Real		
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9

¿Qué día de la semana es?

Respuesta						
L	M	M	J	V	S	D

¿Qué día de la semana es?

Real						
L	M	M	J	V	S	D

¿Qué hora es aproximadamente?

Respuesta		Real	
Hr.	Min.	Hr.	Min.
0	0	0	0
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9

(máx. 5) 

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

#### II. Registro

3. Le voy a decir 3 objetos, cuando yo termine quiero que por favor usted repita:

Papel	Bicicleta	Cuchara

Ahora dígalos usted:

INC	CORR
0	1
0	1
0	1

(máx. 3) 

0	1	2	3
---	---	---	---

#### III. Atención y Cálculo

4. Le voy a pedir que reste de 7 en 7 a partir del 100.

INC	CORR
93	0 1
86	0 1
79	0 1
72	0 1
65	0 1

(máx. 5) 

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

4a. Le voy a pedir que reste de 3 en 3 a partir del 20.

INC	CORR
17	0 1
14	0 1
11	0 1
8	0 1
5	0 1

(máx. 5) 

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

#### V. Memoria diferida

Dígame los tres objetos que le mencioné al principio:

Papel	INC	CORR
	0	1
Bicicleta	0	1
Cuchara	0	1

(máx. 3) 

0	1	2	3
---	---	---	---

Copie, por favor, este dibujo tal como esta. (mostrar atrás de esta hoja)

(máx. 1) 

0	1
---	---

Muestre el RELOJ y diga: ¿Qué es esto?

INC	CORR
0	1

Muestre el LAPIZ y diga: ¿Qué es esto?

INC	CORR
0	1

(máx. 2) 

0	1	2
---	---	---

Ahora le voy a decir una frase que tendrá que repetir después de mí. Sólo se la puedo decir una sola vez, así que ponga mucha atención.

**NI NO, NI SÍ, NI PERO**

(máx. 1) 

0	1
---	---

**Puntaje total:**

0	1	2	3						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

#### IV. Lenguaje

Le voy a dar algunas instrucciones. Por favor sigalas en el orden en que se las voy a decir. Sólo se las puedo decir una vez:

- TOME ESTE PAPEL CON LA MANO DERECHA
- DOBLELO POR LA MITAD
- Y DEJELO EN EL SUELO

INC	CORR
0	1
0	1
0	1

(máx. 3) 

0	1	2	3
---	---	---	---

**(Espacio)**

Por favor haga lo que dice aquí:

**Cierre los ojos**

(máx. 1) 

0	1
---	---

Quiero que por favor escriba una frase que diga un mensaje (atrás de esta hoja)

(máx. 1) 

0	1
---	---

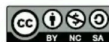
#### Interpretación:

**Puntaje ≤ 24 = Probable deterioro cognitivo.**  
**Puntaje > 24 = Sin deterioro cognitivo.**

Sensibilidad: 97%  
 Especificidad: 88%  
 Área bajo la curva: 0.849



Este material está registrado bajo licencia Creative Commons International, con permiso para reproducirlo, publicarlo, descargarlo y/o distribuirlo en su totalidad únicamente con fines educativos y/o asistenciales sin ánimo de lucro, siempre que se cite como fuente al Instituto Nacional de Geriátria.



Fuente: Imagen bajo licencia Creative Commons International con permiso para reproducirlo, publicarlo, descargarlo y/o reproducirlo (Baeman et al., 2004.)

Figura 4. El deterioro progresivo en el test de Reloj



Fuente: Adaptado de 2014 Mattson MP. *Frontiers in neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00265>. Licencia con acceso libre.

Recientemente, los dispositivos computarizados de evaluación neuropsicológica (CNADs, por sus siglas en inglés) han sustituido las pruebas realizadas con lápiz y papel como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y MMSE puesto que se ha demostrado que ambas pruebas tienen una tasa relativamente alta de falsos positivos para la detección de deterioro cognitivo leve (Yi & Li, 2012). Los métodos electrónicos interactivos están reemplazando cada vez más las evaluaciones manuales de la función cognitiva, por ejemplo la batería automatizada neuropsicológica de Cambridge (CANTAB) (Lenehan *et al.*, 2016) y la pantalla cognitiva computarizada (Computarized Cognitive Screen [CoCoSc], Wong *et al.*, 2017) ofrecen ventajas en términos de economía, eficiencia y facilidad de estandarización de datos (Bauer *et al.*, 2012). Además, estos métodos permiten registrar el tiempo de reacción inmediato, lo que contribuye a diferenciar entre personas sanas y aquellos con deterioro cognitivo leve.

Los procesos cognitivos que suelen evaluarse con estos dispositivos computarizados son orientación, memoria, atención, cálculo, lenguaje y función ejecutiva. Los hallazgos reportados refieren que el deterioro cognitivo temprano se manifiesta principalmente en la disminución de la memoria, la ejecución, el cálculo y el retraso en la orientación (Royall *et al.*, 2005). La capacidad de lectura y repetición sólo disminuyó significativamente en las etapas media y tardía (Sun, 2013). Por lo tanto, los CNADs son útiles aunque se requiere tener el acceso a los dispositivos computarizados en instancias públicas, como hospitales, institutos o clínicas para su uso en la población en general.

Por otro lado, cuando se carece de este acceso, se consideran algunos test manuales de cribado útiles de acuerdo a Claver-Martín (2008) (ver Cuadro 2).

*Cuadro 2.* Pruebas neuropsicológicas para evaluar deterioro cognitivo leve

<i>Pruebas de detección</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMSE</li> <li>• Test de los siete minutos</li> <li>• Short portable mental status questionnaire (SPMSQ)</li> <li>• Test de reloj</li> <li>• Prueba cognitiva de Leganés (PCL)</li> <li>• Memory Impairment Screen de Buschke (MIS)</li> <li>• Eurotest</li> <li>• Test de las fotos</li> <li>• Test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer</li> </ul>
<i>Pruebas de exploración neuropsicológica</i>	<p><b>Memoria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de memoria de textos (memoria lógica): recuerdo inmediato y demorado de historias (Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-test Barcelona, PIEN-B).</li> <li>• Test de aprendizaje y retención de palabras: batería CERAD, TAVEC, WMS III, California, etc.</li> <li>• Test de memoria libre y selectivamente facilitado (FCSRT): recuerdo libre y facilitado (pistas semánticas) de palabras aisladas.</li> <li>• Figura compleja de Rey: evaluación de la memoria visual (no para personas con baja escolaridad).</li> <li>• Memoria visual diferida (figuras): test Barcelona.</li> <li>• Test de memoria de dibujos de la batería CERAD.</li> <li>• Test de pirámides y palmeras: evalúa memoria semántica asociativa para información visual.</li> <li>• Test de memoria Rivermead (RBMT): evalúa varios tipos de tareas ecológicas de memoria.</li> <li>• Test de alteración de memoria T@M.</li> <li>• Wechsler Memory Scale (WMS) III.</li> </ul> <p><b>Orientación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se explora a través de preguntas de ubicación temporo-espacial que se incluyen en el MMSE, SPMSQ, 7 minutos, etc.).</li> </ul>

	<p><b>Atención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Span de dígitos directos e inversos: Test de Barcelona, etc.</li> <li>• Trail Making Test A.</li> <li>• Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): tarea de suma auditiva.</li> </ul> <p><b>Lenguaje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluencia verbal (PIEN-B).</li> <li>• Fluencia verbal fonética (FAS) y el SET Test.</li> <li>• Denominación (Boston Naming Test BNT).</li> <li>• Gramática y escritura con el relato escrito de un estímulo de una escena (Test de Boston Diagnostic Aphasia Examination, test Barcelona, etc.).</li> </ul>
	<p><b>Funciones espaciales y constructivas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Copia de dibujos (CERAD, CAMCOG, PIEN-B, etc.).</li> <li>• Test de reloj (copia).</li> <li>• Figura compleja de Rey (escolaridad alta).</li> </ul> <p><b>Praxias y gnosias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesto simbólico con imitación de posturas (bilateral), copia de figuras.</li> <li>• Figuras superpuestas (PIEN-B).</li> <li>• Fotos distorsionadas de objetos (CAMCOG).</li> </ul> <p><b>Funciones ejecutivas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Stroop de interferencia color-palabra.</li> <li>• Trail Making Test B.</li> <li>• Test de Wisconsin.</li> <li>• Tareas go-no.go.</li> <li>• Secuencias del PIEN-B.</li> <li>• Test de semejanzas de la escala WAIS III.</li> </ul>

*Fuente:* Elaboración propia con base en Claver-Martin (2018).

Es importante señalar que cada uno de estos instrumentos debe ser validado, sobre todo en el caso de las personas mayores, en función del grupo demográfico y la ubicación. Asimismo, nunca hay que olvidar que las pruebas neuropsicológicas son una herramienta de cribado complementaria que ayuda a distinguir entre demencia, deterioro cognitivo motor y envejecimiento normal.

## Redes de Conectividad

La construcción de DCL ha influido en el campo del envejecimiento y de la demencia centrando la atención en los estados prodrómicos a los trastornos cognitivos. Las discusiones que han surgido sobre los nuevos criterios clínicos requieren de nuevos conocimientos sobre el papel de estudios avanzados como la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) (en inglés fMRI), para identificar biomarcadores y/o redes que ayuden a predecir la progresión a etapas más avanzadas.

La señal que se produce por cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (contraste BOLD) ha resultado en una forma útil para medir la actividad funcional del cerebro, tanto en la realización de actividades o tareas específicas como en estado de reposo (Greicius, 2008).

En los últimos años la investigación sobre el funcionamiento cerebral con IRMf ha demostrado que las fluctuaciones intrínsecas y espontáneas que se generan con poco consumo de energía, muestran activaciones bien estructuradas y organizadas que nos permite conocer la conectividad funcional cerebral (Biswal *et al.*, 1995; De Luca *et al.*, 2005).

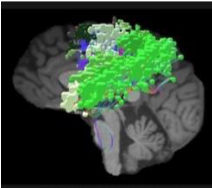
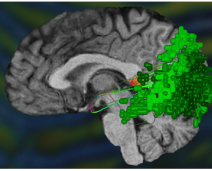
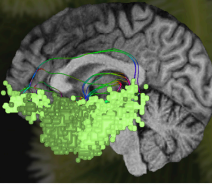
Se entiende por conectividad funcional la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas (Fox & Greicius, 2010). Es decir, la comunicación funcional que realizan las regiones cerebrales distantes nos refiere los procesos cognitivos que se integran a través de redes o circuitos cerebrales que resultan útiles para conocer más a fondo cómo se organiza el cerebro en personas sanas, con una condición genética o con diferentes patologías (García Ramó *et al.*, 2023; Figueroa-Jiménez *et al.*, 2021; Ilioska *et al.*, 2023).

La relevancia científica y clínica que tienen los estudios con IRMf en estado de reposo es la facilidad para detectar anomalías que podrían quedar ocultas por otros métodos de exploración, la sencillez de la realización del estudio para el participante, por no requerir una preparación previa, ni una tarea que le resulte extenuante, la duración corta del estudio (15 a 20 minutos aproximadamente), que no utiliza radiación ionizante y sobre todo que es exhaustivo con la calidad de los resultados que ofrece. Por otro lado, es importante mencionar que las personas que no serían candidatas a este tipo de estudio serían aquellas que presenten claustrofobia, ansiedad, que tengan metal en su cuerpo (como varillas

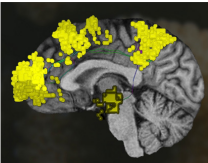
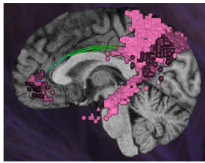
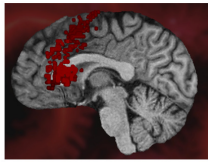
o placas) y, en el caso de las mujeres, que se encuentren en su primer trimestre de embarazo.

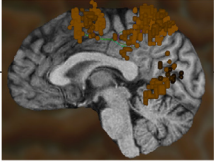
Actualmente, las redes que se generan con el estudio IRMf en estado de reposo son siete (The omniscient blog, s/f) (ver Cuadro 3).

*Cuadro 3. Modelos en Redes en estado de reposo*

Redes	Responsable	Áreas anatómicas involucradas
Red Sensoriomotora (transductor) 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesamiento de estímulos físicos externos.</li> <li>• Sentir sensaciones internas.</li> <li>• Evaluar los sentidos.</li> <li>• Producir una respuesta motora.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Áreas sensoriomotoras primarias.</li> <li>• Corteza cingulada.</li> <li>• Área motora suplementaria.</li> <li>• Corteza premotora dorsal y ventral.</li> </ul>
Red Visual (el observador) 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participa en el procesamiento visual.</li> <li>• Analiza el movimiento.</li> <li>• Reconoce patrones, texturas y caras.</li> <li>• Identifica la ubicación de objetos, edificios o personas en el espacio.</li> <li>• Determina la función y permanencia de los objetos.</li> <li>• Ayuda en la resolución de problemas.</li> <li>• Refuerza conductas aprendidas visualmente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Áreas mediales de la red visual.</li> <li>• Corriente dorsal, ventral, lateral.</li> </ul>
Red Sistema Límbico (el regulador) 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción a estímulos externos, como un sonido, un olor o una vista nuevos.</li> <li>• El grado de respuesta o impulso, ya sea de búsqueda de recompensa o de autodefensa.</li> <li>• El comportamiento que sigue.</li> <li>• La emoción asociada con esa respuesta o comportamiento.</li> <li>• Los recuerdos se forman a partir de la experiencia.</li> <li>• Cualquier aprendizaje o conclusión de la experiencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocampo, corteza parahipocampal.</li> <li>• Lóbulo temporal.</li> <li>• Lóbulo orbitofrontal.</li> <li>• Amígdala.</li> </ul>



<p>Red Ejecutivo Central (CEN) (la mente externa)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tareas activas y pensamiento externo que involucran la memoria de trabajo.</li> <li>• Procesamiento controlado de información.</li> <li>• Integración de información de otras redes cerebrales.</li> <li>• Resolución de problemas y toma de decisiones basadas en reglas.</li> <li>• Consideración de múltiples estímulos independientes y factores independientes.</li> <li>• Organizar el comportamiento basado en impulsos internos, preferencias subjetivas y elecciones.</li> <li>• Reforzar conductas aprendidas visualmente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Áreas frontales.</li> <li>• Lóbulo parietal.</li> <li>• Lóbulo temporal.</li> </ul>
<p>Red de modo predeterminado (DMN) (la mente interna)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesamiento visual junto con el sistema visual cuando la mente aprecia inconscientemente la belleza estética.</li> <li>• Procesamiento semántico con la sub red del lenguaje al codificar o traducir significado en palabras habladas o escritas.</li> <li>• Procesar o evaluar emociones del sistema límbico, propias o ajenas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corteza cingulada anterior.</li> <li>• Corteza cingulada posterior.</li> <li>• Lóbulo frontal.</li> <li>• Lóbulo parietal lateral.</li> </ul>
<p>Red de prominencia (Saliencia Network SN) el moderador</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desempeña un papel crucial en el procesamiento del dolor, la emoción, la recompensa y la motivación.</li> <li>• Modera la actividad de la CEN y la DMN.</li> <li>• Decide en qué medida el cuerpo humano “escucha” señales que implican una respuesta emocional.</li> </ul>	<p>Cingulado anterior, la ínsula anterior y las áreas motoras presuplementarias. El SN también incluye ganglios en la amígdala, el hipotálamo, el cuerpo estriado ventral, el tálamo y núcleos específicos del tronco del encéfalo, corteza cingulada anterior (ACC), red temporal media, circunvolución parahipocampal, lóbulo olfatorio y área tegmental ventral (VTA).</p>

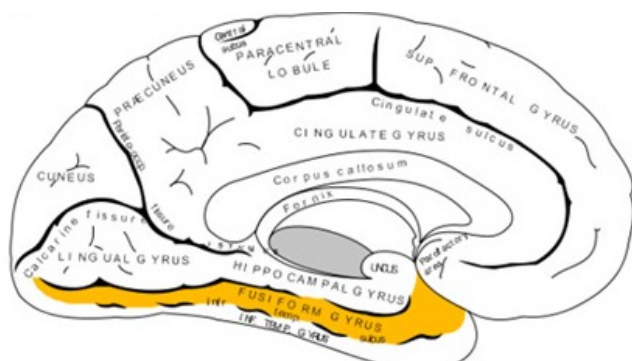
<p>Red de Atención Dorsal (DAN), apertura del cerebro</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirige la atención hacia la red (o redes) más destacadas y activas.</li> <li>• Enfoca la atención del cerebro para concentrarse en las entradas sensoriales más importantes de un momento particular.</li> <li>• Se activa para la atención espacial y coordinación ojo-mano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Áreas frontales.</li> <li>• Lóbulo parietal.</li> <li>• Surco intraparietal.</li> <li>• Lóbulo occipital.</li> <li>• Lóbulo temporal.</li> </ul>
---	--	---

Fuente: Elaboración propia con base en The omniscient blog (s/f).

De acuerdo a Farrás-Permanyer y colaboradores (2015), en la revisión de 79 artículos en un período de 2002 y 2014 en revistas indexadas de alta rigurosidad científica, la mayoría de los artículos comparaban la conectividad cerebral funcional de pacientes con DCL con los que padecen Alzheimer y sin deterioro cognitivo con diversas técnicas estadísticas y con imágenes obtenidas a través de PET (tomografía por emisión de positrones), en estado de reposo y con tareas dentro del resonador. Los estudios se enfocaron frecuentemente en las regiones cerebrales del Lóbulo Temporal Medial (LTM o MTL, por sus siglas en inglés) (ver Figura 5), debido a que los pacientes con DCL suelen presentar alteraciones en esta red de conectividad, específicamente:

- Giro hipocampal
- Corteza del lóbulo parietal inferior
- Parahipocampo
- Precuneo
- Corteza prefrontal
- Giro fusiforme

Figura 5. Lóbulo temporal medial



Fuente. Adaptado de (File:Gray727 fusiform gyrus.png, s/f) [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727\\_fusiform\\_gyrus.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727_fusiform_gyrus.png)

Siguiendo con Farrás-Permanyer y colaboradores (2015), en diversos estudios el análisis estadístico suele ser muy disperso y en ocasiones no se justifica su elección, por lo que la imposibilidad de comparar los resultados hace muy difícil estimar las redes que están activas. De igual manera, esto afecta el poder predecir la gravedad y el riesgo de desarrollar EA.

Es necesario unificar los criterios de los estudios que se llevarán a cabo con DCL y IRMf. Asimismo, se requiere un análisis estadístico y una descripción detallada del mismo, lo cual permitirá replicar los estudios en diferentes contextos y bajo diversas condiciones de salud, facilitando así una mayor claridad sobre el síndrome.

En cuanto a la conectividad anatómica que se ha relacionado con DCL han confirmado el encogimiento de la materia gris global, la ruptura de las conexiones anatómicas (O'Sullivan *et al.*, 2001) y una disminución generalizada de la conectividad funcional (Damoiseaux *et al.*, 2008; Onoda *et al.*, 2012; Huand *et al.*, 2015), que relaciona el envejecimiento con el funcionamiento cognitivo.

Por ahora, los estudios que se realizan con IRMf se enfocan en explicar el funcionamiento cerebral con teoría de grafos (Du *et al.*, 2023), con conectividad efectiva y dinámica (Liang *et al.*, 2014) y con estudios

electroencefalográficos (Youssef *et al.*, 2021). La necesidad de actuar antes de que se diagnostique la demencia, para determinar su causa y cómo detenerla, hace que sus publicaciones y la formación continua de los profesionales médicos sean vitales.

## Conclusiones

Los hallazgos de las pruebas neuropsicológicas y el examen clínico para el DCL están significativamente influidos por las últimas técnicas de estudio del cerebro; aún así, este síndrome, como otros, necesita cada vez más un equipo multidisciplinar tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

Detectar el DCL puede ser muy oportuno para actuar y evitar el progreso rápido de la enfermedad. Las técnicas de neuroimagen requieren ser utilizadas en estudios longitudinales para identificar el curso de la enfermedad, que el tamaño de la muestra sea más grande y sobre todo que exista la intervención integral y múltiple de diversos especialistas para poder incidir antes de que sea tarde.

## Referencias

- Arnáiz, E., & Almkvist, O. (2003). Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer preclínica. *Acta Neurológica Scandinavica*, 107, 34-41. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.107.s179.7.x>
- Bauer, R. M., Iverson, G. L., Cernich, A. N., Binder, L. M., Ruff, R. M., & Naugle, R. I. (2012). Computerized neuropsychological assessment devices: joint position paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(3), 362-373. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs027>

- Beaman, S. R. de., Beaman, P. E., García-Peña, C., Villa, M. A., Heres, J., Córdova, A., & Jagger, C. (2004). Validation of a modified version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *11*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1076/anec.11.1.1.29366>
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537-541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Cacho Gutiérrez, L. J., García García, R., Arcaya Navarro, J., Vicente Villardón, J. L., & Lantada Puebla, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, *28*(7), 648-655. <https://doi.org/10.33588/rn.2807.98501>
- Claver-Martín, M. D. (2008). *Instrumentos de valoración en el deterioro cognitivo leve*. Viguera.com. [https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0000/0000\\_09\\_16.pdf](https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0000/0000_09_16.pdf)
- Cummings J. L. (2004). Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approaches. *Reviews in Neurological Diseases*, *1*(2), 60-69.
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral cortex (New York, N. Y., 1991)*, *18*(8), 1856-1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., & Matthews, P. M. (2005). Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental Brain Research*, *167*(4), 587-594. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0059-1>
- Comunicación Social. (2023, 6 de julio). Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) y Encuesta de Evaluación Cognitiva 2021 (Comunicado de prensa núm. 394/23). <https://www.inegi.org.mx/investigacion/enasec/>
- Du, Y., Wang, G., Wang, C., Zhang, Y., Xi, X., Zhang, L., & Liu, M. (2023). Accurate module induced brain network construction

- for mild cognitive impairment identification with functional MRI. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1101879>
- Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores. (2021). <https://acortar.link/tpXsSX>
- Farràs-Permanyer, L., Guàrdia-Olmos, J., & Però-Cebollero, M. (2015). Mild cognitive impairment and fMRI studies of brain functional connectivity: the state of the art. *Frontiers in Psychology*, 6, 1095. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01095>
- Farras-Permanyer, L., Mancho-Fora, N., Montalà-Flaquer, M., Bartrés-Faz, D., Vaqué-Alcázar, L., Però-Cebollero, M., & Guàrdia-Olmos, J. (2019). Age-related changes in resting-state functional connectivity in older adults. *Neural Regeneration Research*, 14(9), 1544-1555. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255976>
- Figueroa Jiménez, M. D. (2021). *Conectividad funcional estática y efectiva dinámica en personas con Síndrome de Down en relación con el rendimiento cognitivo*.
- File:Gray727 fusiform gyrus.png. (s/f). Wikimedia.org. Recuperado el 15 de agosto de 2024, de [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727\\_fusiform\\_gyrus.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727_fusiform_gyrus.png)
- Fox, M. D., & Greicius, M. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 19. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00019>
- García Ramón, K. B., Fuentes, N., Morales Chacón, L., & Ruiz, A. (2023). Conectividad funcional a partir de la perfusión cerebral en pacientes epilépticos y con enfermedad de Parkinson. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*.
- Greicius, M. (2008). Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Neurology*, 21(4), 424-430. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328306f2c5>
- Han, Y., Wang, J., Zhao, Z., Min, B., Lu, J., Li, K., He, Y., & Jia, J. (2011). Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: A resting-state fMRI study. *Neuroimage*, 55(1), 287-295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.059>

- Huang, C. C., Hsieh, W. J., Lee, P. L., Peng, L. N., Liu, L. K., Lee, W. J., & Lin. (2015). Age related changes in resting-state networks of a large sample size of healthy elderly. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(10), 817-825. <https://doi.org/10.1111/cns.12396>
- Ilioska, I., Oldehinkel, M., Llera, A., Chopra, S., Looden, T., Chauvin, R., Van Rooij, D., Floris, D. L., Tillmann, J., Moessnang, C., Banaschewski, T., Holt, R. J., Loth, E., Charman, T., Murphy, D. G. M., Ecker, C., Mennes, M., Beckmann, C. F., Fornito, A., & Buitelaar, J. K. (2023). Connectome-wide mega-analysis reveals robust patterns of atypical functional connectivity in autism. *Biological Psychiatry*, 94(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.12.018>
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). (2012). "Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor en el primer nivel de atención". México: IMSS.
- Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H.-P., & van den Bussche, H. (2005). Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*, 331(7512), 321-327. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7512.321>
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 312(23), 2551. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- Lenehan, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., & Summers, J. J. (2016). Vickers Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) distinguish between cognitive domains in healthy older adults? *Assessment*, 23(2), 163-172.
- Liang, P., Li, Z., Deshpande, G., Wang, Z., Hu, X., Li, K. (2014). Altered causal connectivity of resting state brain networks in amnesic MCI. *PloS One*, 9(3), e88476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088476>
- Machulda, M. M., Borowski, B., Gunter, J. L., Cha, R. H., O'Brien, P. C. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer 's patients. *Neurology*, 61, 500-519. <https://doi:10.1212/01.WNL.0000079052.01016.78>

- Markesbery, W. R. (2010). Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 19(1), 221-228
- Mattson, M. P. (2014). Superior pattern processing is the essence of the evolved human brain. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 265. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00265>
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C. R., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(4), 632-638. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.4.632>
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Díaz-Ortiz, L. M., Ríos, R., Martínez-Nogueras, Á. L., Onandia, I., Pérez-Vicente, J. A., Cabello-Rodríguez, L., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*, 33(7), 1007-1021. <https://doi.org/10.1037/pag0000294>
- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(11), 2186-2198.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (s/f). *El mundo no está abordando el reto de la demencia*. <https://acortar.link/DXa3ce>
- Petersen, R. C. (2004b). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rosser, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Petersen, R. C. (2004). *Deterioro cognitivo leve: del envejecimiento a la enfermedad de Alzheimer*. (R. C. En & R. C. Petersen, Eds.). Oxford University Press, pp. 1-14.



- Petersen, Ronald C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45-53. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016151>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2005). Executive control mediates memory's association with change in instrumental activities of daily living: the Freedom House Study: Executive control mediates memory's association with change in iadls. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(1), 11-17. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53004.x>
- Sughrue, M. (2022). What are brain networks? <https://www.o8t.com/blog/brain-networks>
- Sun, Z. (2013). Cognitive impairment characteristics of patients with cognitive dysfunction in the community. *Chinese Journal of Gerontology*, 33(10), 2331-2334.
- The omniscient blog. (s/f). O8t.com. Recuperado el 15 de agosto de 2024, de <https://www.o8t.com/blog/tag/brain-networks>
- Winblad, B., Gauthier, S., Scinto, L., Feldman, H., Wilcock, G. K., Truyen, L., Mayorga, A. J., Wang, D., Brashear, H. R., Nye, J. S., & The GALINT-11/18 Study Group. (2008). Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(22), 2024-2035. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303815.69777.26>
- Wong, A., Fong, C.-H., Mok, V. C.-T., Leung, K.-T., & Tong, R. K.-Y. (2017). Computerized cognitive screen (CoCoSc): A self-administered computerized test for screening for cognitive impairment in community social centers. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 59(4), 1299-1306. <https://doi.org/10.3233/jad-170196>
- Youssef, N., Xiao, S., Liu, M., Lian, H., Li, R., Chen, X., Zhang, W., Zheng, X., Li, Y., & Li, Y. (2021). Functional brain networks in mild cognitive impairment based on resting electroencephalography signals. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 15, 698386. <https://doi.org/10.3389/fncom.2021.698386>

Yu, J., & Li, J. (2012). *Huang The Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study BMC psychiatry.*

# INTERACCIÓN SISTEMA NERVIOSO-SISTEMA INMUNITARIO: NEUROINFLAMACIÓN EN RESPUESTA A ESTRESORES PSICOLÓGICOS

**Ana Gabriela Ramírez Flores**

*Departamento de Ciencias de la Salud,  
Centro Universitario de los Valles.*

**Tania Ferrer Villada**

*Centro Universitario de Investigaciones  
Biomédicas, Universidad de Colima*

## Introducción

El sistema nervioso y el sistema inmunitario son las principales vías de comunicación entre los medios interno y externo, gracias a que ambos sistemas tienen la capacidad de reconocer, integrar, memorizar y responder a diversos estímulos con el fin de generar, aprender y perfeccionar respuestas adaptativas (Ordovas-Montanes *et al.*, 2015).

La presencia de receptores en las células de los dos sistemas posibilita el intercambio bidireccional de información por medio de moléculas que actúan como mensajeros químicos (González-Díaz *et al.*, 2017). Así, el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso se ve afectado por las citocinas secretadas por las células del sistema inmunitario y el funcionamiento del sistema inmunitario se ve afectado por los neurotransmisores y neuropéptidos provenientes del sistema nervioso (González-Díaz *et al.*, 2017).

Gracias a estas moléculas de señalización es que suceden las interacciones entre las células inmunitarias y las terminaciones nerviosas

periféricas que inervan los diversos órganos, lo que permite la regulación de la respuesta inmunitaria local (Dantzer, 2018). De igual forma, las células del sistema inmunitario y sus mediadores juegan un papel regulador en el sistema nervioso, participando por ejemplo en la plasticidad sináptica (Dantzer, 2018), en procesos neurales como la consolidación de la memoria, la potenciación a largo plazo (LTP) y la neurogénesis (Yirmiya & Goshen, 2011).

Aunque las citocinas fueron por años consideradas como moléculas típicamente inmunitarias, hay evidencias de que el sistema nervioso no sólo recibe, sino también produce citocinas. De igual forma, se han identificado diversos neurotransmisores y factores neurotróficos asociados al funcionamiento del sistema nervioso que son producidos por las células del sistema inmunitario y con funciones en la regulación inmunológica (González-Díaz *et al.*, 2017; Dantzer, 2018).

Las alteraciones en las vías de comunicación entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso pueden explicar muchas condiciones patológicas entre las que se encuentran, tanto enfermedades que cursan con trastornos psicológicos y psiquiátricos, como enfermedades mediadas y relacionadas con el sistema inmunitario (Ordovas-Montanes *et al.*, 2015).

En este capítulo nos enfocaremos en la relación funcional existente entre ambos sistemas, profundizando en las vías inducidas por estresores psicológicos que conducen a la generación de un ambiente proinflamatorio, la activación de la microglía y la neuroinflamación.

## **La inmunosupresión condicionada como primera evidencia**

La relación entre las emociones y la salud ha sido un tema discutido desde hace más de 100 años. Las primeras evidencias se obtuvieron en los años 60 cuando el psiquiatra George F. Solomon demostró que, al someter a un grupo de ratas a situaciones estresantes, reducían la producción de anticuerpos (Solomon, 1969). Durante esta década y a través de varios años, Solomon realizó investigaciones sobre los efectos de los factores psicológicos en enfermedades autoinmunes con énfasis en la artritis reumatoide, a partir de las cuales publicó diversos estudios que

describen las historias de vida y las características de personalidad en pacientes, en un esfuerzo por comprender la asociación entre los estados emocionales, personalidades y el inicio y curso de esta enfermedad (Moos & Solomon, 1969; Solomon, 1981).

Sin embargo, fue en la década de los 70 que la investigación realizada por el grupo del psicólogo Robert Ader y del inmunólogo Nicholas Cohen se enfocó en la relación entre las emociones, cuyo sustrato biológico es el sistema nervioso, y la susceptibilidad a las enfermedades relacionada con el funcionamiento del sistema inmunitario, propiciando el desarrollo de un nuevo campo de estudio al que se le denominó psiconeuroinmunología (Ader & Cohen, 1975; Pincock, 2012; González-Díaz *et al.*, 2017).

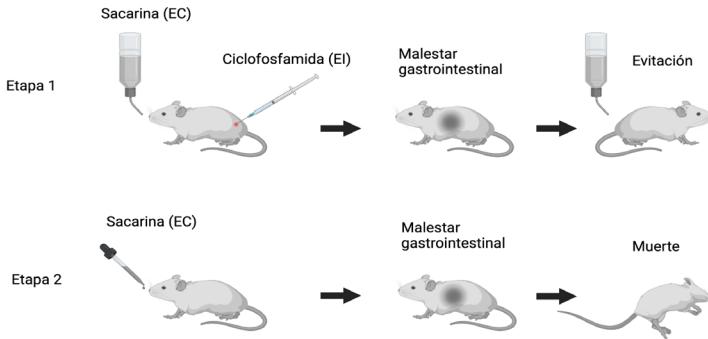
En un experimento clave que permitió tener las primeras evidencias objetivas sobre la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario, utilizaron como modelo el condicionamiento aversivo a sabores, una aversión aprendida que se desarrolló evolutivamente y que previene a los organismos de estímulos ambientales peligrosos y desconocidos. Se trata de una forma particular de condicionamiento clásico o pavloviano (Hadamitzky *et al.*, 2020) a través de la cual se provoca una inmunosupresión condicionada (Ader & Cohen, 1975; Ballesteros *et al.*, 2001; Molero-Chamizo, 2007).

El experimento consistió en lo siguiente (ver Figura 1): inicialmente alimentaron a un grupo de ratas con una solución de sacarina (EC, estímulo condicionado), siempre acompañada de una inyección de ciclofosfamida, un fármaco inmunosupresor que inhibe la replicación del ADN, provoca la apoptosis de células inmunocompetentes (Hadamitzky *et al.*, 2020) y que además induce malestar gastrointestinal (EI, estímulo incondicionado). Con el tiempo las ratas evitaron consumir la solución dulce (respuesta de evitación) para no sufrir el malestar por la inyección de ciclofosfamida, es decir, aprendieron a asociar el malestar gastrointestinal con la ingesta de sacarina (Ader & Cohen, 1975).

En la segunda etapa del experimento se obligó a las mismas ratas a tomar la solución de sacarina mediante un gotero. Aún en ausencia de ciclofosfamida las ratas sufrían malestar y algunas de ellas, las que habían recibido más sacarina y mostraban mayor conducta de evitación,

murieron (Ader & Cohen, 1975; Hadamitzky *et al.*, 2020; Ballesteros *et al.*, 2001; Molero-Chamizo, 2007).

*Figura 1.* Experimento de Ader y Cohen a partir del cual se demuestra la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario



*Fuente:* Figura creada con BioRender.com

*Nota:* EC, estímulo condicionado y EI, estímulo incondicionado.

A partir de estos resultados plantearon la hipótesis de que, además de condicionar la respuesta de evitación por aversión, también estaban condicionando los efectos inmunosupresores de la ciclofosfamida, es decir, la sacarina sola era suficiente para estimular señales nerviosas que suprimen el sistema inmunitario de las ratas, tal como si hubieran recibido una sobredosis del inmunosupresor.

Ader y Cohen (1982) confirmaron esta hipótesis en un experimento posterior, demostrando que el proceso de condicionamiento del comportamiento de evitación podía, al mismo tiempo, suprimir las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos, confirmando así la comunicación y la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario (Pincock, 2012; Hadamitzky *et al.*, 2020).

Posterior a esta temprana investigación sobre el condicionamiento de la respuesta inmunitaria a factores nerviosos, muchos otros grupos de investigación independientes han replicado los hallazgos de Ader y Cohen empleando condiciones experimentales similares (Hadamitzky

*et al.*, 2020), lo cual ha permitido no solamente describir la red de comunicación que se establece a través de las moléculas producidas por las células de los sistemas inmunitario y nervioso, los principios de dicha comunicación y su relación con la salud de los individuos, sino que también ofrece la oportunidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para afectar el curso y el resultado de las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, es decir, utilizando diversos modelos clínicos de inmunomodulación condicionada por el comportamiento, los investigadores analizan si las respuestas inmunitarias aprendidas pueden afectar el curso y resultado de enfermedades alérgicas e inflamatorias crónicas, el crecimiento tumoral y la respuesta ante órganos trasplantados (Hadamitzky *et al.*, 2020).

Para comprender cómo se establece la comunicación y la relación funcional entre los sistemas nervioso e inmunitario es necesario conocer las bases del funcionamiento de cada sistema.

## **Sistema inmunitario**

El sistema inmunitario está constituido por una red de moléculas, células, tejidos y órganos que funcionan en conjunto para vigilar e impedir el ingreso, o en su defecto, reconocer y eliminar principalmente bacterias, virus, parásitos y hongos que logran ingresar al organismo (Parkin & Cohen, 2001). Además de sus contribuciones a la defensa del huésped, el sistema inmunitario participa en la prevención de la malignidad mediante la detección y el reconocimiento de células propias que expresan nuevas moléculas, y también desempeña un papel destacado en la reparación del daño tisular mediante la inducción de un proceso denominado, inflamación (Goldman, 2020; Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001).

## **Respuestas inmunitarias**

La respuesta inmunitaria se clasifica en dos tipos caracterizados por la velocidad y la especificidad de la reacción: respuestas innatas y respuestas adaptativas (Parkin & Cohen, 2001).

El término de inmunidad innata se utiliza para referirse a las barreras físicas, químicas y microbiológicas que impiden el acceso de microorganismos potencialmente patógenos, pero donde también se incluyen algunos elementos del sistema inmunitario que proporcionan una defensa inmediata al huésped. Esta es la primera respuesta en desencadenarse ante la presencia de agentes extraños; es una respuesta rápida (se inicia en minutos u horas después del ingreso del patógeno), poco específica y que no tiene memoria inmunológica, es decir, es incapaz de reconocer o memorizar al mismo patógeno para mejorar la respuesta en caso de que el organismo se exponga a él en el futuro (Goldman, 2020; Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001).

Las células que participan en la respuesta inmune innata son los mastocitos, polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK, *Natural Killer*), todas ellas pertenecientes al grupo de los glóbulos blancos o leucocitos (Goldman, 2020).

El hecho de que la respuesta innata es una respuesta altamente conservada desde el punto de vista evolutivo, que se observa incluso en los animales más simples, está confirmada su relevancia en la supervivencia y adaptación al medio (Parkin & Cohen, 2001). Además, cuando la inmunidad innata es ineficaz para eliminar los agentes infecciosos y se hace necesaria la participación de la respuesta adaptativa, la respuesta innata establece las condiciones necesarias para la generación de vías efectoras específicas para eliminar patógenos o células infectadas por patógenos (Marshall *et al.*, 2018).

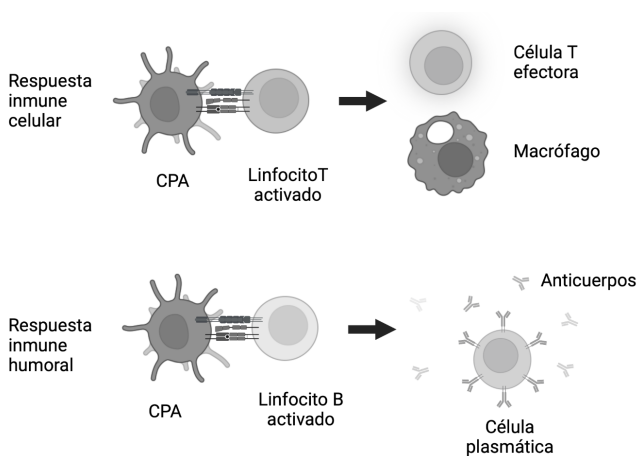
La respuesta inmunitaria adaptativa consiste en reacciones específicas dirigidas hacia antígenos (fragmentos o moléculas específicas y propias del patógeno en cuestión, que desencadenan la respuesta inmunitaria), es una respuesta precisa, pero tarda varios días o semanas en desarrollarse; sin embargo tiene la ventaja de tener memoria, por lo que la exposición posterior al mismo antígeno conduce a una respuesta más vigorosa, más eficiente y más rápida (Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001).

En la respuesta inmunitaria adaptativa se desencadenan dos tipos de respuestas: la respuesta inmune celular y la respuesta inmune humoral (ver Figura 2) (Marshall *et al.*, 2018). La respuesta inmune celular



está dirigida a la destrucción de células infectadas. Este proceso inicia cuando las células presentadoras de antígenos (CPA), principalmente células dendríticas, pero también macrófagos, linfocitos B, fibroblastos y células epiteliales, fagocitan y destruyen un patógeno para posteriormente presentar un antígeno específico a los linfocitos T, y a partir del reconocimiento de dicho antígeno las células T proliferan y se activan (Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001). Si se trata de linfocitos T citotóxicos, ellos mismos destruyen a las células infectadas, y si se tratan de linfocitos T cooperadores, estos activan a los macrófagos los cuales gracias a su actividad fagocítica se encargan de la destrucción de las células infectadas (Marshall *et al.*, 2018).

*Figura 2.* Respuestas inmunes celular y humoral. Los dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas logran el reconocimiento, neutralización y destrucción de microorganismos patógenos y de células tumorales



*Fuente:* Elaboración propia utilizando la aplicación BioRender.com

Por su parte, la respuesta inmune humoral va dirigida a la destrucción de patógenos extracelulares. Este proceso inicia cuando los linfocitos B reconocen antígenos específicos, lo que les permite diferenciarse en células plasmáticas especializadas en la producción de unas proteínas inmunoglobulinas denominadas anticuerpos (Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001). Los anticuerpos producidos son específicos para

el antígeno inicialmente reconocido. Estos son solubles en plasma, por lo que circulan por el torrente sanguíneo hasta que logran reconocer al mismo antígeno que inició su producción. Algunos anticuerpos participan en la neutralización, es decir, impiden que el patógeno o partícula infecciosa tenga algún efecto biológico. Otros destruyen directamente a los patógenos que portan el antígeno, mientras que otros anticuerpos facilitan la tarea a otras células del sistema inmunitario para destruir al patógeno a través de diversos mecanismos (Marshall *et al.*, 2018).

## Citocinas

La participación de las diversas células del sistema inmunitario en los diferentes tipos de respuestas es principalmente coordinada a través de la producción y liberación de factores solubles denominados citocinas (Dembic, 2015; Marshall *et al.*, 2018).

Las citocinas son mensajeros químicos, mayoritariamente polipéptidos, proteínas y glucoproteínas, cuyas funciones generales son el crecimiento, activación, proliferación, relocalización, diferenciación y hasta la muerte de una gran variedad de células. Esto permite, entre otras cosas, el rápido reclutamiento de células inmunitarias a los sitios de infección e inflamación y la activación de las respuestas humorales y celulares locales ante infecciones o lesiones, dirigidas a órganos trasplantados o a sitios donde se identifican células malignas (inmunidad tumoral) o células propias modificadas (autoinmunidad) (Dembic, 2015).

Las citocinas suelen ser producidas y liberadas en respuesta a la activación celular y actúan principalmente a distancias cortas (comunicación autocrina o paracrina); sin embargo y gracias a que las células del sistema inmunitario (glóbulos blancos) son capaces de migrar a casi cualquier tejido, las citocinas pueden estar presentes en muchos tejidos fuera del sistema inmunitario (Dembic, 2015).

Los efectos de las citocinas se realizan a través de su unión a receptores específicos localizados en la superficie celular. Esta unión promueve la participación de otras moléculas localizadas en la membrana plasmática o en el citosol, generando así señales de transducción y cascadas de mensajeros secundarios cuya finalidad es lograr cambios

funcionales en la célula para su participación en las respuestas inmunitarias (Dembic, 2015).

Se han identificado y caracterizado una gran cantidad de citocinas, la mayoría de las cuales pueden ser clasificadas en cinco grupos de acuerdo con su función principal:

1. Interferones: participan en la defensa en contra de virus y son reguladores de la inmunidad.
2. Interleucinas: permiten la comunicación intercelular de los glóbulos blancos y controlan la diferenciación y proliferación de algunas subpoblaciones.
3. Quimiocinas: estimulan la quimiotaxis, es decir, dirigen la migración de los glóbulos blanco hacia los sitios de respuesta inmunitaria.
4. Factores de crecimiento o estimulantes de colonias: promueven el desarrollo y proliferación de células madre para formar células del sistema inmunitario.
5. Factores de necrosis tumoral: ejercen efectos antitumorales.

Sin embargo, es necesario considerar que el efecto de una citocina en particular no se limita a una sola función, sino que cada citocina suele tener muchas funciones superpuestas y que cada función biológica suele estar mediada por más de una citocina.

## **Sistema nervioso**

El sistema nervioso está compuesto por diversos órganos: los que conforman al encéfalo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico), la médula espinal, los nervios y los ganglios, que llevan a cabo las actividades complejas del sistema nervioso (Chu *et al.*, 2015).

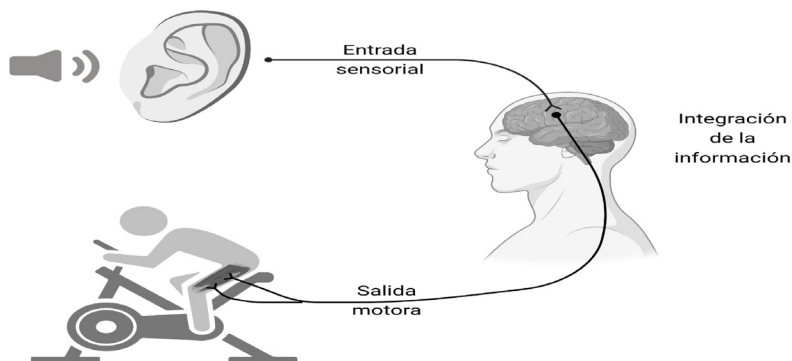
El sistema nervioso es el principal sistema de detección, integración, análisis, regulación y comunicación del organismo (Chu *et al.*, 2015). A través de sus receptores distribuidos por todo el cuerpo, el sistema nervioso detecta estímulos externos (del entorno) e internos (de otros órganos y sistemas) y los analiza para posteriormente dar una respuesta.

La actividad del sistema nervioso se puede dividir en tres funciones generales (ver Figura 3) (Chu *et al.*, 2015):

- *Función sensorial:* a través de los receptores sensoriales, este sistema detecta cambios internos y externos que actúan como estímulos. Los estímulos ambientales son sentidos (detectados) por los receptores que se encuentran en los órganos de los sentidos (tacto, olfato, vista, gusto y oído). Estos son capaces de detectar luz, cambios de presión y temperatura, ondas sonoras y moléculas químicas. Mientras que, para estímulos internos, el sistema identifica principalmente variaciones en la presión, el pH, las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono y los niveles de diversos electrolitos. Cuando los receptores localizados en los órganos de los sentidos o distribuidos por todo el organismo detectan la información sensorial, generan señales eléctricas denominadas potenciales de acción o impulsos nerviosos, que llevan la información hacia el centro integrador (médula espinal y encéfalo).
- *Función integradora:* La información proveniente de los receptores sensoriales se filtra, integra, analiza y se planea la respuesta correspondiente. Es decir, de manera permanente el sistema toma decisiones con base en la información sensorial que está recibiendo.
- *Función motora:* Con base en la información sensorial integrada, el sistema nervioso responde enviando señales a los músculos, lo que hace que se contraigan, o a las glándulas, lo que hace que produzcan y secreten compuestos entre los que se encuentran las hormonas. Los músculos y las glándulas se consideran y denominan efectores porque provocan un efecto en alguna parte del organismo en respuesta a las instrucciones del sistema nervioso.

Entre las funciones del sistema nervioso, específicamente del cerebro, se encuentran las funciones cognitivas, procesos mentales que permiten recibir, seleccionar, modificar, almacenar y recuperar información y que son la base de las conductas y emociones del ser humano. Entre ellas están la atención, memoria, pensamiento, lenguaje, gnosia, praxia, aprendizaje, etc.

*Figura 3.* Funciones generales del sistema nervioso. El sistema nervioso recibe la información sensorial a través de receptores periféricos (entrada sensorial), ésta es integrada, analizada y almacenada (funciones cognitivas) en el sistema nervioso central, para posteriormente dar una respuesta motora (salida motora)



*Fuente:* Elaboración propia, creada mediante BioRender.com

## Células del sistema nervioso

Aunque el sistema nervioso es muy complejo, sólo hay dos tipos principales de células especializadas en el tejido nervioso: las neuronas y las células gliales (Chu *et al.*, 2015). Las neuronas son células que transmiten impulsos nerviosos lo que les otorga la capacidad de comunicarse unas con otras a través de un proceso denominado sinapsis. Mientras que las células gliales, también llamadas neuroglia o glía, son células que proporcionan un sistema de apoyo estructural, de protección, nutricional, metabólico y funcional a las neuronas.

Con base en su anatomía y fisiología, el sistema nervioso se clasifica en dos tipos: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) (Chu *et al.*, 2015). El encéfalo y la médula espinal son los órganos del sistema nervioso central, mientras que los nervios y los ganglios forman el sistema nervioso periférico. Los nervios periféricos se extienden desde el SNC hasta los órganos corporales de modo que existe una vía aferente (sensorial) que transmite impulsos desde los

órganos periféricos al SNC, y una vía eferente (motora) que transmite impulsos desde el SNC hacia los órganos periféricos.

La división eferente o motora se subdivide en el sistema nervioso somático (voluntario) y el sistema nervioso autónomo (involuntario) (Chu *et al.*, 2015). El sistema nervioso somático envía información a los músculos esqueléticos para el movimiento, mientras que el sistema nervioso autónomo proporciona impulsos nerviosos al músculo cardíaco, músculo liso y glándulas de diversos órganos.

El sistema nervioso autónomo se subdivide en sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático. La mayoría de los órganos del cuerpo están inervados por nervios tanto simpáticos como parasimpáticos que realizan funciones opuestas: mientras el simpático se activa en situaciones de estrés, peligro o actividad física, el parasimpático se activa para retornar el funcionamiento del órgano a su actividad basal (Chu *et al.*, 2015). Por ejemplo, si el sistema nervioso simpático acelera la frecuencia del latido cardíaco porque el sujeto está realizando ejercicio físico, el sistema nervioso parasimpático disminuye la frecuencia cardíaca a los valores de reposo.

## Neurotransmisores y neuropéptidos

Las principales moléculas involucradas en la comunicación entre las células del sistema nervioso son los neurotransmisores (NT) y los neuropéptidos (NP) (Hökfelt *et al.*, 2018). Los NT son pequeñas moléculas que transmiten información de una neurona a otra durante la sinapsis. Hay una gran variedad de NT entre los que destacan los aminoácidos como el glutamato y la glicina; purinas como la adenosina trifosfato (ATP); aminas como la dopamina y la serotonina; gases como el óxido nítrico y el monóxido de carbono, etc. Mientras que los NP son un tipo de molécula mensajera que coexisten en las células nerviosas con uno o más neurotransmisores, que están conformados por tres o más aminoácidos (Hökfelt *et al.*, 2018), ejemplos de estos son las encefalinas, endorfinas, péptido Y y sustancia P.

Existen algunas diferencias en la síntesis y funcionamiento de los NT y los NP: los neurotransmisores y los neuropéptidos se empaquetan

en vesículas separadas llamadas vesículas de sinapsis y vesículas de núcleo denso, respectivamente, que se encuentran en el interior de la neurona. Los neuropéptidos son más eficientes que los neurotransmisores convencionales, sin embargo, los neurotransmisores más pequeños son de acción rápida, mientras que los neuropéptidos más grandes son de acción lenta (Hökfelt *et al.*, 2018).

## **Barrera hematoencefálica**

El funcionamiento del sistema nervioso requiere de un microambiente altamente controlado. La existencia de barreras biológicas cercanas al tejido cerebral asegura una separación física del cerebro con respecto al resto del cuerpo y un control de las moléculas que ingresan al tejido cerebral o que salen de él (Kadry *et al.*, 2020).

Se pueden identificar tres diferentes tipos de barreras biológicas localizadas en tres interfases (Kadry *et al.*, 2020): la interfaz entre la sangre y el tejido cerebral, la interfaz entre la sangre y el fluido cerebroespinal y la interfaz entre los fluidos extracelulares del sistema nervioso central y el resto del cuerpo. De las tres, es la interfaz entre la sangre y el tejido cerebral la principal barrera que contribuye a la protección del sistema nervioso y al mantenimiento de la homeostasis cerebral. Esta barrera se conoce como barrera hematoencefálica (BHE).

La función de la BHE recae principalmente en la interacción entre sus principales componentes: las células del endotelio microvascular, los pericitos y los podocitos astrocíticos, que junto con las neuronas cerebrales conforman la unidad neurovascular (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015).

El principal constituyente de la BHE son las células endoteliales de los vasos sanguíneos cerebrales, las cuales presentan características morfológicas y funcionales distintivas que le dan la capacidad de regular el paso de moléculas hacia y desde el tejido cerebral (Daneman & Prat, 2015). Por un lado, poseen uniones estrechas que vuelven impermeables a las vías paracelulares entre células endoteliales adyacentes, evitando el paso de moléculas solubles en agua (polares) y que al mismo tiempo proporcionan una barrera alrededor de las células endoteliales,

separando su porción luminal en contacto con la sangre, de la región basolateral en contacto con el tejido cerebral. Por su característica de no poseer fenestraciones (poros para el paso de moléculas), el transporte de algunas moléculas, como el oxígeno transportado desde la sangre hacia el cerebro, el dióxido de carbono desde el tejido cerebral hacia la sangre y el paso de moléculas lipofílicas de bajo peso molecular, suceden por difusión. Mientras que moléculas más grandes o hidrofílicas como la glucosa, aminoácidos y otros nutrientes utilizan proteínas transportadoras, y moléculas aún más grandes como la insulina, leptina y transferrina se transportan a través de endocitosis mediada por receptores (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015).

Los pericitos o células murales son células contráctiles que rodean a los vasos sanguíneos cerebrales. La estrecha interacción de los pericitos con las células endoteliales de los microvasos permite el intercambio de iones y moléculas (metabolitos, segundos mensajeros y ácidos ribonucleicos) entre los dos tipos de células (Kadry *et al.*, 2020). Existen evidencias de que las células endoteliales asociadas a los pericitos son más resistentes a morir por apoptosis que las células endoteliales no asociadas a pericitos, lo que hace pensar que estas células participan en la integridad estructural de la BHE. Además, por su capacidad contráctil, los pericitos regulan en cierta medida el diámetro capilar y con esto el flujo sanguíneo cerebral (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015), y al tener capacidad fagocítica, también participan en la eliminación de metabolitos tóxicos (Kadry *et al.*, 2020).

Por su parte, los astrocitos son el tipo de célula glial más abundante del sistema nervioso central y tienen la característica de emitir prolongaciones que envuelven tanto la pared de los vasos sanguíneos cerebrales, como a los axones neuronales, formando los procesos pediculares o podocitos. Este tipo celular posee diversas funciones en el sistema nervioso central. Su participación en la BHE es proporcionar un vínculo funcional entre las neuronas y los vasos sanguíneos (Daneman & Prat, 2015). Este acoplamiento neurovascular permite que los astrocitos transmitan señales que regulan el flujo sanguíneo en respuesta a la actividad neuronal. Otra de sus funciones es estabilizar y asegurar la integridad estructural de la BHE a través del mantenimiento de las uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (Kadry



*et al.*, 2020) y de la liberación de factores que regulan el funcionamiento de la BHE (Daneman & Prat, 2015).

De este modo y a través de todos sus componentes, la BHE funciona como una interfaz dinámica que contribuye con la protección y la homeostasis cerebral, al permitir el paso de las moléculas necesarias para su funcionamiento y evitar el paso de otras moléculas no deseadas, manteniendo así las concentraciones adecuadas de iones y nutrientes, regulando el nivel de los neurotransmisores y limitando el paso de proteínas plasmáticas potencialmente patógenas hacia el cerebro, protegiendo al cerebro de sustancias neurotóxicas endógenas y exógenas (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015).

Así, la BHE separa y al mismo tiempo conecta a los sistemas nervioso e inmunitario. De hecho, la situación de privilegio inmunitario del sistema nervioso central se atribuye en gran medida a la capacidad de la BHE para prevenir el intercambio no regulado de células y moléculas del sistema inmunitario, entre el tejido nervioso y la sangre. Ante esta separación física, es que la BHE posee los mecanismos que permiten la comunicación e interacción de los sistemas. Y al mismo tiempo el funcionamiento de la BHE está influenciada por eventos inmunitarios que se están produciendo tanto en la periferia como en el SNC.

Sin embargo, a pesar de la importancia de mantener protegido al sistema nervioso central, existen estructuras cerebrales que no poseen BHE; a los órganos que las componen se les denomina órganos circunventriculares por encontrarse a lo largo del tercer y cuarto ventrículos cerebrales. Estas estructuras incluyen al órgano vascular de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical (SFO), la eminencia media, la glándula pineal, la neurohipófisis (hipófisis posterior), el órgano subcomisural (SCO) y el área postrema (AP) (Verheggen *et al.*, 2020).

Los órganos circunventriculares poseen capilares fenestrados (con poros) que permiten el paso relativamente libre de moléculas. Por lo tanto, las neuronas y las células gliales que residen en estos órganos tienen fácil acceso a estas. Además de la característica distintiva de los vasos sanguíneos, los órganos circunventriculares tienen un suministro de sangre abundante, lo que les permite actuar como sitio de enlace entre las señales metabólicas periféricas y los grupos de células dentro del

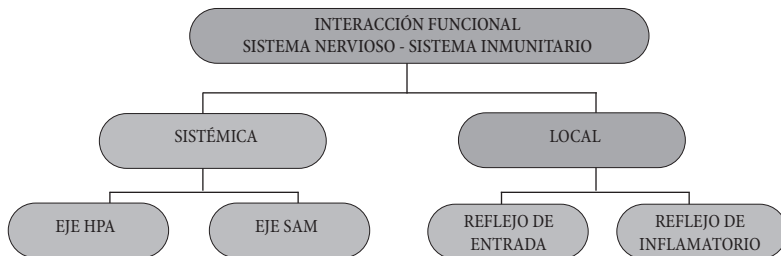
cerebro que regulan las respuestas endocrinas, cognitivas, emocionales y conductuales (Verheggen *et al.*, 2020).

## Interacción funcional entre los sistemas nervioso e inmunitario

El SNC regula la función inmunitaria, la inflamación y las respuestas ante patógenos o dirigidas hacia los tejidos del huésped, gracias a que durante estas respuestas se producen citocinas y otras moléculas solubles que actúan como señales, llevando la información al cerebro. La detección de estas moléculas por el cerebro estimula respuestas que ejercen efectos reguladores sobre la función inmunitaria, lo cual es posible debido a que, como ya se dijo, las células del sistema inmunitario expresan en su superficie receptores para diferentes neurotransmisores y neuropéptidos (Dantzer, 2018).

La interacción funcional entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso sucede en dos niveles, de forma sistémica a través de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y simpático-adrenomedular (SAM) (Schramm & Waisman, 2022); y de forma local a través de las respuestas reflejas denominadas reflejo de entrada y reflejo inflamatorio (Kamimura *et al.*, 2018) (ver Figura 4).

Figura 4. Niveles de interacción entre los sistemas nervioso e inmunitario



Fuente: Schramm y Waisman, 2022; Kamimura *et al.*, 2018.

## Regulación sistémica

Para la regulación sistémica existen dos vías que permiten que las señales de las citocinas del sistema inmunitario lleguen al cerebro: la vía humoral y la vía neural.

La vía humoral posibilita que las citocinas producidas como parte de la respuesta inmunitaria y que se encuentran en el torrente sanguíneo lleguen al cerebro a través de los órganos circunventriculares que carecen de BHE y que, como se mencionó, actúen como sitio de enlace entre las señales metabólicas periféricas y las células cerebrales que regulan las respuestas endocrinas y conductuales. O a través de la interfase endotelio/glial en los vasos cerebrales, es decir, utilizando a la BHE como vía de ingreso. En ambos casos se propicia la activación de los ejes HPA y SAM que se abordarán más adelante (Godoy *et al.*, 2018; Schramm & Waisman, 2022; Dantzer, 2018).

Por su parte, en la vía neural, las citocinas periféricas estimulan a los nervios aferentes, principalmente a los nervios vagos (aferencias vagales) (Tsaava *et al.*, 2020; Dantzer, 2018). Los nervios vagos son los nervios craneales más largos y proporcionan una inervación generalizada de muchos órganos, músculos y depósitos de grasa, por lo que son considerados como una interfaz entre el cerebro y el resto del cuerpo, permitiendo al cerebro la detección del estado de los órganos internos (Schramm & Waisman, 2022; Tsaava *et al.*, 2020; Dantzer, 2018).

La estimulación del nervio vago sucede a través de las citocinas liberadas localmente en órganos del abdomen, tórax y cuello con inervación vagal (corazón, pulmones, estómago, intestinos, vesícula biliar, hígado, páncreas, riñones, bazo, etc.). Estas citocinas son producidas y liberadas por las células dendríticas, macrófagos y otras células del sistema durante las respuestas inmunitarias (Tsaava *et al.*, 2020; Dantzer, 2018). La información del estímulo es recibida en el sistema nervioso central, primero por neuronas del núcleo del tracto solitario (NTS) del bulbo raquídeo y, posteriormente, por el hipotálamo, la amígdala y la corteza insular. Uno de los núcleos hipotalámicos que reciben información proveniente del NTS es el núcleo paraventricular, que a través de la producción y liberación de la hormona liberadora de corticotropina

(CRH, por sus siglas en inglés) regula el funcionamiento del eje HPA y activa al eje SAM (Godoy *et al.*, 2018; Schramm & Waisman, 2022).

En síntesis, la vía humoral es utilizada durante los procesos inmunitarios que resultan en altos niveles de citocinas en la circulación, mientras que la vía nerviosa predomina cuando las citocinas son liberadas localmente en tejidos con innervación vagal. Ambas vías pueden funcionar de forma simultánea o de manera independiente y en ambas vías se activan los ejes HPA y SAM (Godoy *et al.*, 2018; Dantzer, 2018).

### **Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)**

Como se dijo, una de las vías de interacción funcional y de regulación sistémica entre los sistemas inmunitario y nervioso es a través de la activación del eje HPA, el cual inicia con la estimulación de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (Godoy *et al.*, 2018; Dantzer, 2018; Schramm & Waisman, 2022).

La comunicación entre el sistema inmunitario y el tejido cerebral por medio de las citocinas plasmáticas que llegan predominantemente a través de los órganos circunventriculares, lo hacen principalmente a través del área postrema, una estructura del bulbo raquídeo altamente vascularizada localizada en el piso caudal del cuarto ventrículo cerebral (Verheggen *et al.*, 2020).

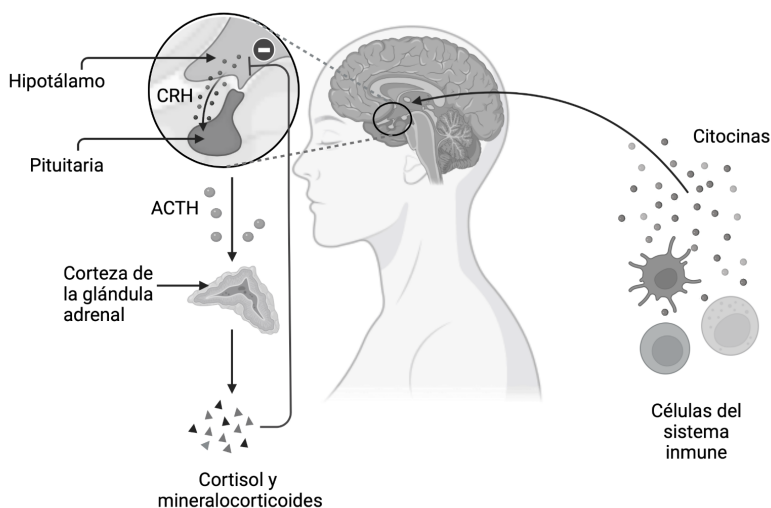
El efecto de las citocinas plasmáticas sobre el AP es a través de dos mecanismos: por un lado, propician que las neuronas del AP se comuniquen con las neuronas del núcleo del tracto solitario en el mismo bulbo raquídeo y éstas activan a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Por otro lado, las citocinas plasmáticas inducen la liberación de prostaglandinas por las neuronas del AP las cuales también estimulan a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (Dantzer, 2018).

Por su parte, las citocinas que alcanzan al cerebro atravesando la barrera hematoencefálica llegan al líquido cefalorraquídeo que fluye por el encéfalo y la médula espinal, y al fluido intersticial del tejido cerebral utilizando mecanismos de transporte saturables (Banks *et al.*, 1995). Estas citocinas transportadas por el torrente sanguíneo se unen a receptores localizados en la superficie del endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales

estimulando la síntesis y la secreción de otros mediadores solubles como el óxido nítrico y las prostaglandinas que se difunden en el tejido cerebral y modulan el funcionamiento de diversos grupos de neuronas (Dantzer, 2018). Uno de los grupos de neuronas estimulado por las prostaglandinas son las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo.

Así, independientemente de la vía de acceso de las citocinas al tejido cerebral, estas estimulan a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo a secretar CRH (ver Figura 5), paso inicial de la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Dantzer, 2018; Schramm & Waisman, 2022).

Figura 5. Eje hipotalámico-pituitario-adrenal



*Nota:* Una vez que las citocinas alcanzan el cerebro provocan la activación del eje HPA. Así, el hipotálamo segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimulando el lóbulo anterior de la pituitaria, induciendo la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). La ACTH va a actuar sobre la corteza de las glándulas adrenales produciendo la liberación de cortisol y mineralocorticoides.

*Fuente:* Figura creada con BioRender.com

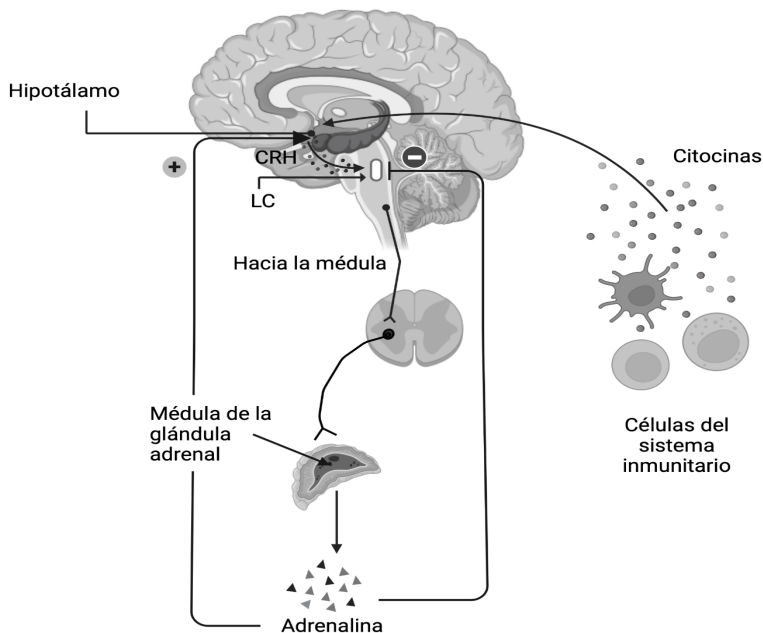
La CRH tiene la función de actuar como estímulo para que las células del lóbulo anterior de la glándula pituitaria secreten hormona adrenocorticotrófica (ACTH, por sus siglas en inglés). Esta hormona es

transportada por el torrente sanguíneo y al llegar a las glándulas adrenales estimula la secreción de cortisol y mineralocorticoides por células de la corteza adrenal y de adrenalina y noradrenalina por células de la médula adrenal (Schramm & Waisman, 2022). Estas moléculas, por un lado, retroalimentan negativamente la excitabilidad de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que disminuye los niveles de CRH para retornar la función del eje HPA a niveles basales. Por otro lado, completan la vía de regulación sistémica al tener efectos moduladores sobre las células del sistema inmunitario (Schramm & Waisman, 2022).

### **Eje simpático-adrenomedular (SAM)**

La activación del eje simpático-adrenomedular por medio de las citocinas liberadas en las respuestas inmunitarias se realiza a través del eje HPA (Godoy *et al.*, 2018; Baritaki *et al.*, 2019): como se describió, la señalización de las citocinas, por vía humoral o neural, llega al núcleo paraventricular del hipotálamo e induce la secreción de la hormona CRH. En el eje SAM (ver Figura 6), la hormona CRH estimula al *locus coeruleus* (LC), un grupo de neuronas que producen y responden al neurotransmisor noradrenalina (centro noradrenérgico) localizado en el tronco encefálico, las cuales a su vez activan a las neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal. La activación del sistema nervioso simpático hace que los nervios que inervan la parte medular de las adrenales estimulen la producción y liberación de catecolaminas, en particular, de adrenalina. Uno de los efectos de la adrenalina es retroalimentar a ambos ejes. Por un lado, promueve la actividad del eje HPA al estimular la producción de CRH y ACTH del hipotálamo y la hipofisis, respectivamente, creando así una retroalimentación bidireccional positiva, y por otro lado ejerce una retroalimentación negativa sobre el LC, para regresar la función del eje SAM a niveles basales (Godoy *et al.*, 2018; Baritaki *et al.*, 2019).

Figura 6. Eje simpático-adrenomedular



*Nota:* Una vez que las citocinas alcanzaron el tejido cerebral, la estimulación del hipotálamo provoca la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual va a actuar sobre el *locus coeruleus* (LC), conllevando a la activación de fibras simpáticas que promueven la liberación de adrenalina por parte de las glándulas adrenales.

*Fuente:* Figura creada con BioRender.com

Además del mecanismo anterior, el efecto inmunomodulador del sistema nervioso simpático sucede debido a que los órganos linfoides primarios donde se forman las células del sistema inmunitario (médula ósea y timo) y los órganos linfoides secundarios donde maduran, diferencian y se activan las células del sistema inmunitario (bazo, ganglios linfáticos y mucosa asociada a tejido linfoide) poseen inervación simpática (Ordovas-Montanes *et al.*, 2015). Cuando los nervios simpáticos son estimulados secretan neurotransmisores, principalmente adrenalina, y neuropéptidos como el neuropéptido Y, en un tipo especial de sinapsis denominada unión neuroinmune.

Además, los neurotransmisores y neuropéptidos secretados por los nervios simpáticos tienen la capacidad de difundirse ampliamente entre los tejidos, lo que les permite llegar a más células del sistema inmunitario tales como células dendríticas, linfocitos y macrófagos, que, al poseer receptores específicos para los neurotransmisores y los neuropéptidos, pueden ejercer efectos inmunomoduladores (Grebe *et al.*, 2010).

## Regulación local

Por su parte, la regulación local sucede a través de respuestas reflejas. Un reflejo es una respuesta involuntaria del sistema nervioso que puede ser motora, secretora o vascular. Esta respuesta es evocada luego de sentir un estímulo, lo cual puede suceder de forma consciente o no. La respuesta al estímulo es una respuesta estereotipada e inalterable, esto es, no puede ser modificada o adaptada a las necesidades o circunstancias (Pedroso, 2008).

## Reflejo de entrada

El reflejo de entrada explica cómo un tipo de células T ( $CD4^+$  autorreactivas) son capaces de provocar inflamación en el tejido nervioso a pesar de que este está protegido por la BHE. Esto ocurre en respuesta a determinados estímulos, como la fuerza de gravedad, el dolor, el estrés, la luz y la estimulación eléctrica, los cuales inducen la liberación de noradrenalina por nervios del sistema nervioso autónomo (Arima *et al.*, 2012; Murakami *et al.*, 2021).

La liberación de noradrenalina conlleva a que se produzca un aumento de la expresión de quimiocinas (moléculas que inducen la migración de los glóbulos blancos), así como a una reducción de las moléculas que forman las uniones estrechas de la BHE lo que la hace altamente permeable, permitiendo así la acumulación de células T  $CD4^+$  autorreactivas, las cuales provocan inflamación en el sistema nervioso central (Matsuyama *et al.*, 2021).



Por ejemplo, ante un estímulo doloroso se activan fibras sensoriales que estimulan a la corteza cingulada anterior (un área de procesamiento del dolor en el cerebro), la cual activa nervios simpáticos específicos que liberan noradrenalina alrededor de los vasos sanguíneos que irrigan a la médula espinal por su parte ventral (Arima *et al.*, 2015). La noradrenalina secretada estimula la producción de una quimiocina denominada CX3CL1, por parte de un grupo de monocitos muy abundantes a nivel de la quinta vértebra lumbar (L5), haciendo que la región L5 sea la más afectada tras la inducción del dolor. Luego, como estos mismos monocitos expresan el receptor para la quimiocina CX3CL1, se induce un mecanismo de retroalimentación positiva que atrae a más de estos monocitos, los cuales tienen la capacidad de presentar antígenos a las células T CD4<sup>+</sup>, lo que conduce a que estas últimas invadan el SNC y causen inflamación (Arima *et al.*, 2015; Matsuyama *et al.*, 2021; Murakami *et al.*, 2021).

## Reflejo inflamatorio

Como se comentó, la inflamación es un proceso que forma parte de la respuesta del sistema inmunitario innato y la respuesta más estudiada es aquella que se desencadena ante una infección causada por patógenos (bacterias, hongos o virus), o ante una lesión o irritación por productos químicos, raspaduras, picaduras (por insectos o astillas, por ejemplo) o por radiación (Chen *et al.*, 2017). A nivel tisular, la respuesta inflamatoria se caracteriza por enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor y pérdida de la función del tejido, resultado de la interacción de las células inmunitarias y vasculares en el sitio de la infección o lesión (Chen *et al.*, 2017).

Si bien la respuesta inflamatoria dependen de la naturaleza del estímulo inicial y su localización en el cuerpo, en todos los casos el mecanismo general sigue los siguientes pasos: 1) los receptores localizados en la superficie celular reconocen el estímulo; 2) por medio de moléculas que actúan como mediadores se activan las vías inflamatorias; 3) se liberan más mediadores inflamatorios (diversas proteínas como citocinas y enzimas); y 4) se reclutan células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, linfocitos y monocitos principalmente) que

desarrollan la respuesta inflamatoria y se encargan de la resolución de la inflamación (Chen *et al.*, 2017).

Esta respuesta tiene como objetivo eliminar el estímulo nocivo inicial y activar los procesos de reparación tisular. Por lo general, durante las respuestas inflamatorias agudas (respuesta inmediata a la presencia del estímulo), los eventos e interacciones celulares y moleculares minimizan eficientemente la infección o lesión, lo que contribuye a la restauración de la homeostasis tisular y a la resolución del proceso inflamatorio. Sin embargo, la inflamación aguda no controlada puede volverse crónica (inflamación lenta y que puede durar meses o años), lo que suele tener consecuencias negativas para la salud (Chen *et al.*, 2017).

Entre los mediadores solubles que participan en las respuestas inflamatorias agudas y crónicas hay dos tipos de citocinas: las citocinas proinflamatorias que facilitan el proceso inflamatorio y las citocinas antiinflamatorias que lo inhiben. En ambos casos las citocinas son liberadas predominantemente por las células inmunitarias, incluidos los monocitos, los macrófagos y los linfocitos. Y son las citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) las que se han asociado a daños en los tejidos, cambios hemodinámicos, insuficiencia orgánica y al desarrollo de una gran variedad de enfermedades crónicas cuando son producidas de forma excesiva, desregulada y crónica (Chen *et al.*, 2017).

Así, en el caso del reflejo inflamatorio, este controla la respuesta inmunitaria innata y la inflamación durante la invasión de patógenos o cuando se producen lesiones tisulares (Andersson & Tracey, 2012; Tracey, 2002, 2009). La función primordial de este reflejo es la detección de la inflamación, para luego suprimir la misma. Como ya se mencionó, el nervio vago (par craneal X) es el nervio principal del sistema nervioso parasimpático e inerva a un gran número de órganos, constituyendo así, uno de los principales componentes de este mecanismo de reflejo neural (Tracey, 2002).

En esta respuesta refleja, cuando se produce una lesión en un tejido, los macrófagos son activados y, en conjunto con otras células del sistema inmunitario, liberan citocinas proinflamatorias (Reardon *et al.*, 2018) las cuales son detectadas por neuronas aferentes primarias que

constituyen la vía de comunicación entre la señalización desencadenada por la inflamación y el sistema nervioso central.

Se ha demostrado que en las terminales aferentes del nervio vago hay receptores para IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  (Ek *et al.*, 1998; Hermann *et al.*, 2004), por lo que estos mediadores proinflamatorios van a activar la vía aferente del nervio vago, llevando así la información al núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo (Tracey, 2002). En el núcleo del tracto solitario, estas terminales aferentes provocan la liberación de glutamato, activando neuronas dentro de este núcleo que se proyectan hacia el núcleo dorsal motor del nervio vago (Andresen & Yang, 1990), iniciando así la vía colinérgica antiinflamatoria, la cual constituye el brazo eferente del reflejo inflamatorio. En esta vía eferente, la acetilcolina activa a los receptores localizados en los macrófagos, monocitos, células dendríticas y células T del sistema inmunitario (Pavlov *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2003), provocando una disminución en la producción de citocinas proinflamatorias a través de vías de señalización que conllevan a una disminución de la translocación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B al núcleo y la activación de una cascada de señalización en los macrófagos y otras células inmunitarias que están implicadas en el control de la producción de citocinas proinflamatorias (Pavlov & Tracey, 2012; Tracey, 2009).

## Respuesta a estresores psicológicos

El término *estrés* tiene dos significados; se refiere tanto a los desafíos o amenazas impuestos a un organismo por el ambiente externo o interno, pero también a los procesos activados en el organismo para hacer frente a dichas amenazas (Kinlein & Karatsoreos, 2020).

A lo largo de la mayor parte de la historia de la evolución humana, las principales amenazas han provenido del medio externo y han estado relacionadas con la supervivencia de la especie, como la obtención de alimentos o el enfrentar infecciones y lesiones. Sin embargo, durante los últimos años de evolución y gracias a los avances científicos, la probabilidad de que los individuos se enfrenten a desafíos para la supervivencia ha ido disminuyendo, y al estrés de la sociedad moderna se le han sumado desafíos generados de manera interna, principalmente debido a

la percepción individual de las situaciones que experimentan los individuos que con frecuencia son percibidas como situaciones amenazantes ante las cuales el individuo manifiesta sentirse rebasado, sobrecargado, tenso y preocupado (Kinlein & Karatsoreos, 2020). Estos desafíos que dependen de la percepción individual implican que una misma situación puede ser percibida de manera distinta por dos personas, o que el mismo individuo perciba una misma situación de manera diferente, en distintos momentos.

Desde este punto de vista, el estrés es una construcción biopsicosocial y las respuestas al estrés psicológico surgen de la interacción entre las demandas o amenazas (estresores psicológicos) y los recursos psicosociales que cada individuo posee para hacer frente a estas (Godoy *et al.*, 2018; Kinlein & Karatsoreos, 2020), de este modo dos individuos ante la misma amenaza tendrán dos respuestas diferentes.

Existen evidencias de que no únicamente la identificación de patógenos o de lesiones tisulares pueden activar una respuesta inflamatoria en el organismo, sino que el estrés psicológico es otro factor que puede activar este tipo de respuesta (Godoy *et al.*, 2018; Kinlein & Karatsoreos, 2020). Y a diferencia de los estresores que son predominantemente físicos y que evocan respuestas del sistema nervioso autónomo, los estresores psicológicos provocan, además, respuestas emocionales, conductuales y cognitivas en las que participan los componentes de circuitos neuronales localizados en la corteza cerebral, amígdala, hipotálamo, núcleo paraventricular del hipocampo, área tegmental ventral y núcleo accumbens, principalmente (Godoy *et al.*, 2018).

Para que estas estructuras reciban la información, primeramente deben ser sensados (detectados) los estímulos del entorno que forman parte de la experiencia que se está viviendo. Cuando un individuo sensa estos estímulos a través de los receptores localizados en los órganos de los sentidos (vista, olfato, gusto, oído y tacto), se genera un patrón específico de potenciales de acción que llevan la información así codificada al cerebro. Cuando la información de los sentidos llega a la corteza cerebral y a las estructuras subcorticales antes mencionadas, es integrada, interpretada, evaluada, comparada y almacenada en la memoria. De esta forma el individuo logra una percepción de la situación, le otorga

un significado que le permite comprender su realidad y almacena la información para futuras experiencias (Pulido, 2018).

La asociación de emociones durante este proceso juega un papel determinante en guiar la conducta del individuo. El tipo de emoción que se asocia depende de una primera valoración automática y subjetiva que el individuo hace de esta, influenciada por las vivencias y aprendizajes previos, el significado que el sujeto les haya otorgado, los recuerdos y el contexto del individuo, entre otros factores (Bisquerra, 2009). Inmediatamente después de esta primera valoración automática se realiza una valoración cognitiva más racionalizada que permite al individuo determinar si posee los medios para afrontar la situación. En esta segunda valoración se debe considerar que, debido a las mismas capacidades intelectuales de los humanos, las emociones pueden verse influenciadas por los recuerdos, inferencias, creencias e inventiva de cada individuo (Immordino-Yang, 2016).

Así, debido a que este proceso está fuertemente influenciado por las características y vivencias individuales, una misma experiencia puede ser percibida por algunas personas como estresante y que para otras no lo sea.

Cuando alguien experimenta un evento percibido como estresante, la amígdala, estructura subcortical que contribuye al procesamiento emocional, asocia la experiencia a una emoción negativa (ira, tristeza, miedo, etc.) y envía la información al hipotálamo. Este activa dos vías previamente descritas involucradas en la respuesta al estrés: el eje SAM y el eje HPA (Kinlein & Karatsoreos, 2020; Baritaki *et al.*, 2019).

El sistema simpático-adrenal induce la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por las glándulas suprarrenales (Godoy *et al.*, 2018). Estas provocan una reacción inmediata conocida como *respuesta de lucha o huida*, caracterizada por incrementos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, dilatación de las pupilas, sudoración, liberación de glucosa y grasa desde los sitios de almacenamiento, etc., lo que permite preparar al organismo. Al mismo tiempo, las fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas que inervan a los órganos linfoides influyen en funciones básicas de las células inmunitarias como la proliferación, diferenciación, tráfico celular y la producción de citocinas, entre las que se encuentran las citocinas proinflamatorias.

Al mismo tiempo, las estructuras cerebrales que responden al estrés (amígdala e hipotálamo) también activan a las neuronas que conforman al *locus coeruleus*, sitio principal de producción de noradrenalina en el sistema nervioso central. Y debido a que las neuronas catecolaminérgicas del *locus coeruleus* inervan muchas regiones cerebrales, se produce una extensa liberación de noradrenalina en buena parte del cerebro (Schramm & Waisman, 2022). Esta señalización adrenérgica contribuye a la activación de la microglía, un tipo de célula glial que forma parte del sistema inmunitario en el cerebro.

Por otro lado, a medida que disminuye la oleada inicial de catecolaminas en la circulación periférica, el hipotálamo activa el segundo componente del sistema de respuesta al estrés, el eje HPA (Godoy *et al.*, 2018; Baritaki *et al.*, 2019; Kinlein & Karatsoreos, 2020). En este, tal como se describió, las neuronas del hipotálamo secretan hormona CRH, que a su vez estimula la secreción de hormona ACTH por la glándula hipófisis, y esta estimula a la corteza suprarrenal para producir glucocorticoides, principalmente cortisol.

El cortisol influye de manera importante en la homeostasis del sistema inmunitario, ejerciendo efectos antiinflamatorios al inhibir la acción y la transcripción de las citocinas proinflamatorias (Bendezú *et al.*, 2022). Además, y debido a que el cortisol puede atravesar la BHE, sus propiedades antiinflamatorias también promueven la adaptación cognitiva del individuo, disminuyendo la aparición de conductas asociadas a la irritabilidad, la fatiga o a los pensamientos negativos que podrían dificultar los esfuerzos de afrontamiento. Es decir, los patrones de respuesta al cortisol evidenciados en respuestas conductuales y emocionales apropiadas ante el estrés reflejan una función del eje HPA bien regulada, acompañada de una baja actividad de citocinas proinflamatorias (Bendezú *et al.*, 2022).

Por el contrario, en condiciones de estrés crónico, las alteraciones funcionales del eje HPA contribuyen a que el cortisol tenga un deficiente efecto para disminuir la actividad del sistema nervioso simpático (Bendezú *et al.*, 2022). Además, induce en las células inmunitarias resistencia a los glucocorticoides, por lo que las células se vuelven menos sensibles a las señales antiinflamatorias del cortisol, manteniendo así una alta producción y actividad de las citocinas proinflamatorias

periféricas (Chen *et al.*, 2017). Estas citocinas son moléculas hidrofílicas que, aunado a su peso molecular relativamente alto, en condiciones normales no pueden atravesar la BHE. Sin embargo, sí pueden ingresar al cerebro a través de los órganos circunventriculares carentes de la protección de la BHE, donde promueven el desencadenamiento de emociones y conductas que dificultan el afrontamiento.

El efecto del cortisol se realiza a través de su unión a dos tipos de receptores: receptores de glucocorticoides y receptores mineralocorticoides, presentes en una gran variedad de células entre las que se encuentran las células de la microglía. Estos dos receptores presentan diferentes afinidades por el cortisol, de modo que cuando hay una alta concentración de cortisol se activan preferentemente los receptores de glucocorticoides, resultando en un efecto antiinflamatorio y reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias (Schramm & Waisman, 2022). Mientras que cuando las concentraciones de cortisol son más bajas, se activan preferentemente los receptores mineralocorticoides, lo que conduce, al igual que con las catecolaminas, a la activación de la microglía (Schramm & Waisman, 2022).

## **Activación de la microglía y neuroinflamación**

La microglía son células del sistema inmunitario que participan en las respuestas innatas en el sistema nervioso central. En estado de reposo, la microglía posee una anatomía caracterizada por un soma con un núcleo pequeño, a partir del cual surgen finas y cortas ramificaciones que se extienden radialmente hacia el entorno celular, a manera de estrella. Dichas ramificaciones son altamente móviles, de forma que permanentemente exploran el microambiente extracelular en busca de potenciales amenazas y para establecer contacto con las células vecinas (Brown & Neher, 2014).

En un cerebro sano, la microglía realiza una gran diversidad de funciones neuroprotectoras: establece contacto con las sinapsis neuronales y en respuesta a la actividad neuronal fagocita elementos sinápticos para dar forma a las conexiones sinápticas. Además, participa en la formación de los vasos sanguíneos durante el desarrollo

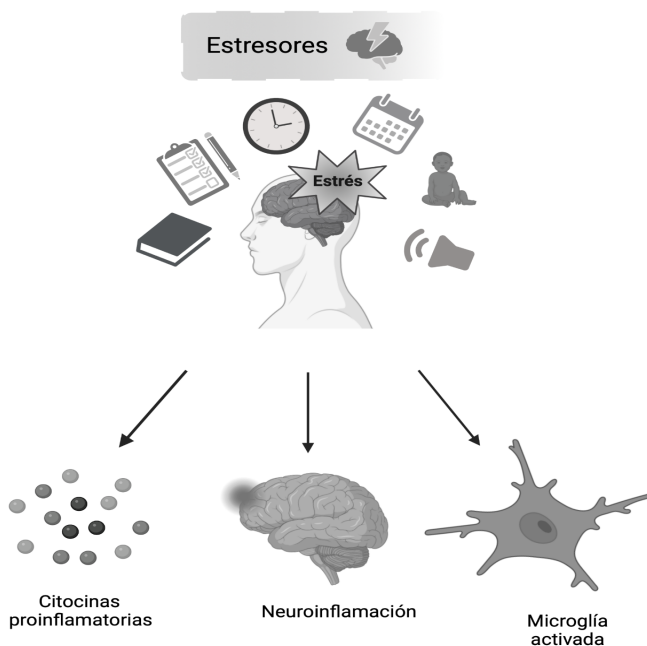
cerebral; controla la neurogénesis interactuando con células precursoras de neuronas y oligodendrocitos e induce apoptosis durante el desarrollo neuronal, eliminando el exceso de neuronas presentes en etapa embrionaria (Schramm & Waisman, 2022). Adicionalmente, y cuando esta es activada, adquiere la capacidad de proliferar, migrar y fagocitar desechos celulares, células muertas y material identificado como no propio (Schramm & Waisman, 2022).

Durante los estados patológicos como los experimentados durante la respuesta a estresores psicológicos, cuando la microglía es activada cambia su fenotipo y sus propiedades funcionales, hacia unas con características potencialmente neurotóxicas. Adopta una morfología ameboidea, retrae y engrosa sus prolongaciones y expresa moléculas que facilitan las nuevas funciones adquiridas y que se utilizan como marcadores de activación (Schramm & Waisman, 2022). La activación de la microglía conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias y de especies reactivas del oxígeno, a la infiltración de leucocitos periféricos y a daño en el tejido nervioso a través de otra de las capacidades que adquiere al activarse, la de fagocitar neuronas viables a través de un proceso denominado fagoptosis, que parece estar mediado por las especies reactivas del oxígeno liberadas en un entorno proinflamatorio (Brown & Neher, 2014; Neher *et al.*, 2011). Todos estos cambios que suceden en condiciones patológicas dan por resultado un proceso de neuroinflamación (ver Figura 7).

La neuroinflamación es un mecanismo de defensa que tiene como objetivo proteger al cerebro, eliminando o inhibiendo diversos patógenos, reparando los tejidos y eliminando restos celulares. Sin embargo, las respuestas inflamatorias crónicas son perjudiciales y conducen a neurotoxicidad y a neurodegeneración, provocando envejecimiento neuronal y deterioro cognitivo (Kwon & Koh, 2020; Guzmán-Martínez *et al.*, 2019).



Figura 7. Efecto de estresores psicológicos sobre los sistemas inmunitario y nervioso



*Nota:* Cuando un estímulo es percibido como un estresor se activan los ejes HPA y SAM, resultando en la liberación de adrenalina y noradrenalina. Esto desencadena la producción de citocinas proinflamatorias que activan a la microglía, contribuyendo a la neuroinflamación.

*Fuente:* Figura creada con BioRender.com

La neuroinflamación suele mantenerse en el tiempo gracias a la persistencia de varios factores endógenos (mutaciones genéticas y agregación de proteínas, por ejemplo) o ambientales (infecciones, traumatismos y drogas) (Kwon & Koh, 2020) dando como resultado cambios en el metabolismo de los neurotransmisores donde se observa reducida la disponibilidad de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina, dopamina y glutamato (Rhie *et al.*, 2020); desregulación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal que conduce a un incremento en su actividad; activación patológica de células microgliales que mantienen la neuroinflamación, deterioro de la neuroplasticidad, muerte neuronal

y, con todo esto, cambios en la estructura y funcionamiento del cerebro que afectan la cognición, las emociones y las conductas. Es por esto que los individuos sometidos a estrés crónico pueden presentar afectaciones en el aprendizaje y la memoria, agitación, miedo, ansiedad, anhedonia, depresión e ideas suicidas (Woodburn *et al.*, 2021).

En el mismo sentido, la liberación prolongada y excesiva de citoquinas proinflamatorias por la microglía, que conduce a procesos neuroinflamatorios, también se ha asociado al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, caracterizadas por la pérdida neuronal progresiva en ciertas áreas del cerebro como el hipocampo, el cuerpo estriado, la sustantia nigra pars compacta y la corteza cerebral (Woodburn *et al.*, 2021; Kwon & Koh, 2020).

A pesar de que para cada enfermedad neurodegenerativa se afectan diferentes áreas y poblaciones neuronales, estas enfermedades comparten un proceso de neuroinflamación mediado por la activación patológica de células de la microglía, inclinándose a un fenotipo más neurotóxico que neuroprotector, lo que conduce a los síntomas característicos presentes en las primeras etapas de dichas enfermedades: depresión, ansiedad, disfunción cognitiva y olfativa, entre otros (Kwon & Koh, 2020). De aquí que el uso de mediadores de la neuroinflamación se esté analizando como un posible tratamiento para este tipo de enfermedades (Kwon & Koh, 2020).

## Conclusiones

Si bien durante muchos años se consideró al sistema nervioso como un sitio privilegiado, con la característica de mantenerse aislado y protegido de las influencias periféricas y de no verse afectado por las respuestas inmunitarias ahí generadas, los conocimientos actuales de la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario han permitido descubrir y explicar que existen vías de comunicación entre estos dos sistemas y que estas permiten una regulación bidireccional.

Inicialmente esta relación e interacción se describió para la exposición a patógenos, a células malignas o lesiones periféricas, con la finalidad

de explicar cómo es regulada la respuesta inmunitaria y por qué los individuos presentan cambios conductuales durante el desarrollo de una enfermedad. Sin embargo, el conocimiento de que la exposición crónica a situaciones percibidas como estresantes induce un estado proinflamatorio periférico, que afecta al sistema nervioso central al promover un estado de neuroinflamación, es, desde el punto de vista de la neuropsicología, una nueva perspectiva para comprender y tratar trastornos del estado de ánimo, de la conducta y enfermedades neurodegenerativas que afectan significativamente la calidad de vida de los individuos.

## Referencias

- Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, *37*, 333-340.
- Ader, R., & Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, *215*, 1534-1536. <https://doi.org/10.1126/science.7063864>
- Andersson, U., & Tracey, K. J. (2012). Reflex principles of immunological homeostasis. *Annual Review of Immunology*, *30*, 313-335. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075015>
- Andresen, M. C., & Yang, M. Y. (1990). Non-NMDA receptors mediate sensory afferent synaptic transmission in medial nucleus tractus solitarius. *American Journal of Physiology*, *259* (4 Pt 2), H1307-1311. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.259.4.H1307>
- Arima, Y., Harada, M., Kamimura, D., Park, J. H., Kawano, F., Yull, F. E., Kawamoto, T., Iwakura, Y., Betz, U. A. ... (2012). Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell*, *148*(3), 447-457. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.022>
- Arima, Y., Kamimura, D., Atsumi, T., Harada, M., Kawamoto, T., Nishikawa, N., & Murakami, M. (2015). A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. *eLife*, *4*, e08733. <https://doi.org/10.7554/eLife.08733>

- Ballesteros, M.A., Gallo, M., & Maldonado, A. (2001). Detección de aversiones gustativas inducidas por estímulos incondicionados débiles como la rotación. *Psicológica*, 22, 217-234.
- Banks, W.A., Kastin, A. J., & Broadwell, R.D. (1995). Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*, 2(4), 241-248. <https://doi.org/10.1159/000097202>
- Baritaki, S., de Bree, E., Chatzaki, E., & Pothoulakis, C. (2019). Chronic stress, inflammation, and colon cancer: a CRH system-driven molecular crosstalk. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1669. <http://doi.org/10.3390/jcm8101669>
- Bendezú, J. J., Calhoun, C. D., Vinograd, M., Patterson, M. W., Rudolph, K. D., Giletta, M., Hastings, P., Nock, M. K., Slavich, G. M., & Prinstein, M. J. (2022). Exploring joint HPA-inflammatory stress response profiles in adolescent girls: Implications for developmental models of neuroendocrine dysregulation. *Developmental Psychobiology*, 64, e22247. <https://doi.org/10.1002/dev.22247>
- Bisquerra, A. R. (2009). *Psicopedagogía de las emociones*. Síntesis.
- Brown, G. C., & Neher, J. J. (2014). Microglial phagocytosis of live neurons. *Nature Reviews. Neuroscience*, 15(4), 209-216. <https://doi.org/10.1038/nrn3710>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chu, L.A., Cuenca, B.S., & López, B.M. (2015). *Anatomía y fisiología del sistema nervioso*. Universidad Técnica de Machala.
- Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
- Dantzer, R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological Reviews*, 1;98(1), 477-504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
- Dembic, Z. (2015). *The cytokines of the immune system: the role of cytokines in disease related to immune response*. Elsevier.
- Ek, M., Kurosawa, M., Lundeberg, T., & Ericsson, A. (1998). Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta:

- role of endogenous prostaglandins. *Journal of Neuroscience*, 18(22), 9471-9479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-22-09471.1998>
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- Goldman, L. (2020). *The innate immune system*. En L. Goldman & A. Schafer (eds.), *Goldman-Cecil Medicine* (pp. 198-202). Elsevier.
- González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B., & Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organization Journal*, 10, 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
- Grebe, K. M., Takeda, K., Hickman, H. D., Bailey, A. L., Embry, A. C., Bennink, J. R., & Yewdell, J. W. (2010). Cutting edge: sympathetic nervous system increases proinflammatory cytokines and exacerbates influenza A virus pathogenesis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 184(2), 540-544. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903395>
- Guzmán-Martínez, L., Maccioni, R. B., Andrade, V., Navarrete, L. P., Pastor, M. G., & Ramos-Escobar, N. (2019). Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 10(SEP), 1-17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01008>
- Hadamitzky, M., Lückemann, L., Pacheco-López, G., & Schedlowski, M. (2020). Pavlovian conditioning of immunological and neuroendocrine functions. *Physiological Reviews*, 100(1), 357-405. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2018>
- Hermann, G. E., Hebert, S. L., Van Meter, M. J., Holmes, G. M., & Rogers, R. C. (2004). TNF alpha-p55 receptors: medullary brainstem immunocytochemical localization in normal and vagus nerve-transected rats. *Brain Res*, 1004(1-2), 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.078>
- Hökfelt, T., Barde, S., Xu, Z. D., Kuteeva, E., Rüegg, J., Le Maitre, E., Risling, M., Kehr, J., Ihnatko, R., Theodorsson, E., Palkovits, M., Deakin, W., Bagdy, G., Juhasz, G., Prud'homme, H. J., Mechawar,

- N., Diaz-Heijtz, R., & Ögren, S. O. (2018). Neuropeptide and small transmitter coexistence: fundamental studies and relevance to mental illness. *Frontiers in neural circuits*, *12*, 106. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00106>
- Immordino-Yang, M. H. (2016). *Emotions, learning, and the brain: Exploring the educational implications of affective neuroscience*. W.W. Norton & Company.
- Kadry, H., Noorani, B., & Cucullo, L. A. (2020). Blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* *17*, 69. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>
- Kamimura, D., Ohki, T., Arima, Y., & Murakami, M. (2018). Gateway reflex: neural activation-mediated immune cell gateways in the central nervous system. *International Immunology*, *30*(7), 281-289. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy034>
- Kinlein, S. A., & Karatsoreos, I. N. (2020). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *56*, 100819. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100819>
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, *9*(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* *14*, 49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Matsuyama, S., Tanaka, Y., Hasebe, R., Hojyo, S., & Murakami, M. (2021). Gateway reflex and mechanotransduction. *Frontiers in Immunology*, *12*, 780451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.780451>
- Molero-Chamizo, A. (2007). Aprendizaje aversivo gustativo: características, paradigma y mecanismos cerebrales. *Anales de Psicología*, *23*, 57-64.
- Moos, R. H., & Solomon, G. F. (1969). Personality correlates of the rapidity of progression of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *23*, 145-151.

- Murakami, K., Tanaka, Y., & Murakami, M. (2021). The gateway reflex: breaking through the blood barriers. *International Immunology*, 33(12), 743-748. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab064>
- Neher, J. J., Neniskyte, U., Zhao, J. W., Bal-Price, A., Tolkovsky, A. M., & Brown, G. C. (2011). Inhibition of microglial phagocytosis is sufficient to prevent inflammatory neuronal death. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 186(8), 4973-4983. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003600>
- Ordovas-Montanes, J., Rakoff-Nahoum, S., Huang, S., Riol-Blanco, L., Barreiro, O., & von Andrian, U. H. (2015). The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 36(10), 578-604. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.007>
- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*. 2; 357(9270):1777-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Pavlov, V. A., Ochani, M., Yang, L. H., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Lin, X., & Al-Abed, Y. (2007). Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit Care Med*, 35(4), 1139-1144. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259381.56526.96>
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2012). The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 743-754. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.189>
- Pedroso, F. S. (2008). Reflexes. In M. M. Haith, & J. B. Benson (Eds.), *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development* (pp. 11-23). Academic Press.
- Pincock, S. (2012). Robert Ader. *The Lancet*, 379 (9813), 308.
- Pulido, L. M. (2018). *Aprendizaje y cognición - Modelos cognitivos*. Fundación Universitaria del Área Andina.
- Reardon, C., Murray, K., & Lomax, A. E. (2018). Neuroimmune communication in health and disease. *Physiological Reviews*, 98(4), 2287-2316. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2017>
- Rhie, S. J., Jung, E. Y., & Shim, I. (2020). The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 16(1), 2-9. <https://doi.org/10.12965/jer.2040016.008>

- Schramm, E., & Waisman, A. (2022). Microglia as central protagonists in the chronic stress response. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 9(6), e200023. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200023>
- Solomon, G. F. (1969). Stress and antibody response in rats. *International Archives of Allergy and Immunology*, 35, 97-104.
- Solomon, G. F. (1981). Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. En R. A. Ader (ed.). *Psychoneuroimmunology* (pp. 159-182). Academic Press.
- Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853-859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
- Tracey, K. J. (2009). Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 9(6), 418-428. <https://doi.org/10.1038/nri2566>
- Tsaava, T., Datta-Chaudhuri, T., Addorisio, M., Masi, E., Silverman, H., Newman, J., Imperato, G. ... (2020). Serum cytokine levels are modulated by specific frequencies, amplitudes, and pulse widths of vagus nerve stimulation. <https://doi.org/10.1101/2020.01.08.898890>
- Verheggen, I. C. M., de Jong, J. J. A., van Boxtel, M. P. J., Postma, A. A., Verhey, F. R. J., Jansen, J. F. A., & Backes, W. H. (2020). Permeability of the windows of the brain: feasibility of dynamic contrast-enhanced MRI of the circumventricular organs. *Fluids Barriers CNS*, 17, 66. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00228-x>
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
- Woodburn, S. C., Bollinger, J. L., & Wohleb, E. S. (2021). The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 2, 181-213. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>



# IMPACTO NEUROPSICOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN: PSICOLOGÍA Y NEUROBIOLOGÍA<sup>1</sup>

**MC. Eva Eunice Ventura Martínez**

**Dr. Héctor Adrián Limón Fernández**

*Departamento de Ciencias de la Salud, CUAAltos,  
Universidad de Guadalajara*

## Introducción

Es esencial para los profesionales que atienden a personas con condiciones como la depresión contar con información precisa sobre estos padecimientos. En este capítulo se inicia con una discusión sobre la epidemiología de la depresión, detallando su frecuencia y distribución tanto a nivel mundial como en la población mexicana. A continuación, se describen la sintomatología, las principales clasificaciones diagnósticas y las preguntas clave para la detección de la depresión.

Asimismo, se analiza la vulnerabilidad de ciertos grupos poblacionales a desarrollar depresión en comparación con otros. Para los psicólogos, es crucial entender los elementos etiológicos asociados a la depresión, especialmente las alteraciones en las funciones neuropsicológicas evidenciadas por múltiples estudios. La depresión no solo afecta los procesos emocionales, sino también los perceptuales, atencionales,

---

<sup>1</sup> *Financiamiento y Reconocimientos.* Algunos trabajos citados fueron posibles gracias a la participación voluntaria de pacientes hospitalizados en el área de psiquiatría del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde y del Hospital San Juan de Dios. Agradecemos también a los directivos de dichos hospitales por las facilidades otorgadas para la realización de esos estudios. Ni los estudios referidos ni el presente trabajo recibieron apoyo económico para su realización.

pero principalmente las funciones ejecutivas, funciones mentales relevantes para el tratamiento psicoterapéutico y neuropsicológico.

Otro factor etiológico importante es la biología subyacente a la depresión, incluyendo los cambios en la arquitectura y el funcionamiento cerebral documentados en diversos estudios. Finalmente, se presentan hallazgos relevantes sobre el tratamiento de la depresión en distintas poblaciones, destacando la importancia de la psicoterapia, la participación en programas de estimulación cognitiva y los programas de activación física.

## **Epidemiología y Consecuencias de la Depresión: Un Problema Global**

La depresión es un trastorno mental con alta incidencia a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 280 millones de personas en el mundo padecen depresión (Organización Mundial de la Salud, 2021). En América Latina, las cifras son igualmente alarmantes, con una estimación de 48.16 millones de personas afectadas por este trastorno (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

La reciente pandemia de COVID-19 exacerbó esta situación, incrementando la incidencia de ansiedad y depresión en un 25% sólo en el primer año (Organización Mundial de la Salud, 2022).

México no es una excepción a este problema, ya que el 15.4% de los adultos reportaron síntomas depresivos. Es notable que una mayor proporción de mujeres (19.5%) presenta estos síntomas en comparación con los hombres (10.7%) (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2021). Esta tendencia se repite a nivel global, donde se calcula que el 5.1% de las mujeres sufre depresión en comparación con el 3.6% de los hombres (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

La depresión es un problema de salud mundial que debe ser atendido con urgencia debido a su asociación con un sufrimiento significativo, repercusiones negativas en el ámbito laboral, interpersonal y en la salud física. Además, presenta altas tasas de comorbilidad con otros trastornos mentales, especialmente los trastornos de ansiedad, y es uno de los principales factores de riesgo para el suicidio (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

## Sintomatología y ruta crítica para el diagnóstico del trastorno depresivo

La depresión es un trastorno mental que debe diferenciarse del espectro de respuestas naturales a situaciones vitales que forman parte de la reactividad emocional normal. Aunque puede variar en gravedad, sintomatología y duración, es la principal causa de discapacidad y pérdida de salud sin consecuencias mortales en el mundo.

Un trastorno depresivo se asocia con la presencia de múltiples síntomas físicos y cognitivos sin una causa aparente, tales como: baja energía, fatiga, alteraciones del sueño; un estado de ánimo triste o deprimido, con manifestaciones de angustia y ansiedad; pérdida de interés o placer en actividades que normalmente eran placenteras, entre otros síntomas.

En el Cuadro 1 se enlistan los síntomas característicos y se comparan las principales categorizaciones diagnósticas relacionadas con el trastorno depresivo.

*Cuadro 1.* Principales categorizaciones gnoseológicas del trastorno depresivo.

	<i>Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V)</i>	<i>Clasificación internacional de enfermedades (CIE-11)</i>
<i>Identificado como...</i>	296 – Trastorno depresivo mayor	F32 – Episodio depresivo
<i>Características de la persona que padece depresión.</i>	<p>A. Cinco o más de los siguientes síntomas presentes durante un lapso de dos semanas y es notorio un cambio en su funcionamiento diario, donde al menos uno de los síntomas es un estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o de placer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mostrar un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, la mayoría de los días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado de ánimo decaído (sin variación sustancial día a día, poco acorde con las circunstancias).</li> <li>• Menor energía y más cansancio.</li> <li>• Caída en su actividad diaria.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida del interés o el placer por todas o casi todas las actividades de su día a día.</li> <li>• Pérdida importante de peso sin hacer dieta o cambios en el apetito de casi todos los días.</li> <li>• Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</li> <li>• Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no sólo una percepción propia).</li> <li>• Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</li> <li>• Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada casi todos los días.</li> <li>• Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.</li> </ul> <p>B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p> <p>C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.</p> <p>D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.</p> <p>E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaniaco.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenta una disminución en el disfrute, el interés, la capacidad de atención y el apetito.</li> <li>• Pérdida de peso y de la libido.</li> <li>• Ritmo alterado del sueño (despertar matinal anticipado a la hora habitual).</li> <li>• Retardo psicomotor.</li> </ul>
<p><i>Clasificación</i></p>	<p>Se clasifican según su gravedad o curso, así como por su frecuencia episódica (único o recurrente).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve.</li> <li>• Moderado.</li> <li>• Grave.</li> <li>• Con características psicóticas.</li> <li>• En remisión parcial.</li> <li>• En remisión total.</li> <li>• No especificado.</li> </ul>	<p>Según la cantidad y la gravedad de sus síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodio depresivo leve.</li> <li>• Episodio depresivo moderado.</li> <li>• Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos.</li> <li>• Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos.</li> <li>• Episodio depresivo, no especificado.</li> </ul> <p>También se consideran episodios recurrentes y únicos.</p>

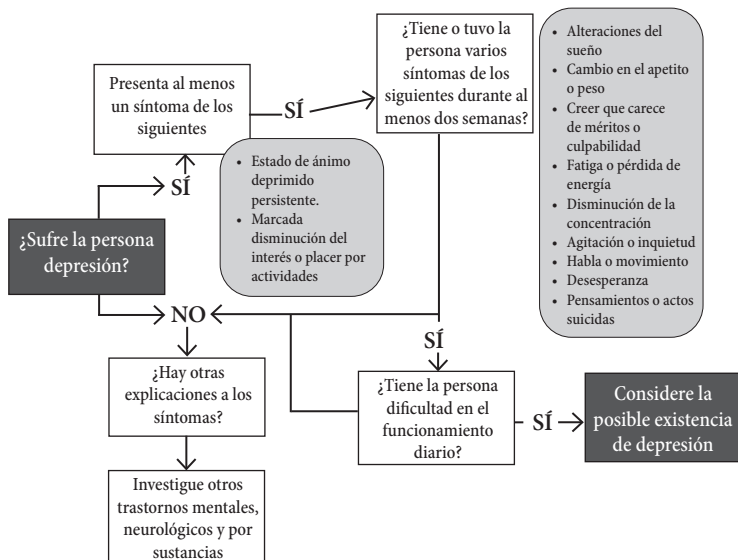
*Fuente:* Elaborado a partir de los manuales de la American Psychiatric Association (2014) y la Organización mundial de la Salud (2019).

Existen criterios más o menos homologados para el diagnóstico de la depresión. Sin embargo, durante la evaluación es fundamental considerar los riesgos de autolesión, el consumo de sustancias adictivas y distinguir entre la depresión infantil, juvenil y en adultos. También es crucial realizar un diagnóstico diferencial, identificando episodios de manía para no confundir la depresión con el trastorno bipolar (Organización Panamericana de la Salud, 2018).

La OPS (2018), a través del programa Mental Health Gap Action Programme (mhGAP), propone la siguiente ruta crítica para el diagnóstico de depresión: a) ¿La persona sufre depresión? b) ¿Hay otras explicaciones posibles para los síntomas? Es importante descartar trastornos físicos, antecedentes de manía y reacciones normales a una pérdida importante reciente. c) Investigar otros trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias, como psicosis, epilepsia, trastornos mentales y conductuales en niños y adolescentes, demencia, trastornos por consumo de sustancias, autolesión y tentativa de suicidio.

Estos tres pasos permiten un manejo puntual y estrategias de seguimiento para las personas que padecen depresión (ver Figura 1).

Figura 1. Esquema inicial para el diagnóstico de depresión



Fuente: Realizado a partir de la mhGAP de la OPS (2018).

El diagnóstico diferencial es esencial, no solo por las similitudes conductuales y sintomáticas existentes entre varios trastornos, pues la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad, la ideación suicida, la conducta autolesiva y las manifestaciones patológicas de agresividad (Sequeira & Fornaguera, 2009), e incluso los trastornos alimenticios (Lopez *et al.*, 2009) presentan alteraciones similares en los sistemas de neurotransmisión. Desgraciadamente un diagnóstico incorrecto puede llevar a un tratamiento inadecuado.

### **Análisis integral de la depresión: Factores de riesgo y diagnóstico.**

La depresión es un trastorno mental que afecta a personas de todas las edades, géneros, clases socioeconómicas y razas. Se han identificado variables biológicas, sociales y psicológicas asociadas a un mayor riesgo de padecer depresión. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha señalado como factores de riesgo la pobreza, el desempleo, el duelo por separación o muerte de un ser querido, enfermedades físicas y trastornos relacionados con el consumo de alcohol y otras drogas (OPS, 2017).

En este segmento se discutirán brevemente algunas de estas variables y se argumentará sobre su naturaleza interactiva. Los factores económicos, políticos y socioculturales suelen interactuar de forma dinámica, determinando las condiciones de vida de las personas. Por ejemplo, ser mujer se asocia con una mayor probabilidad de padecer trastornos depresivos, especialmente si provienen de entornos rurales y se hallan en edades tempranas o avanzadas (Sadock *et al.*, 2018). Aunque esto podría parecer un sesgo biológico, ser mujer en sociedades machistas conlleva múltiples formas de discriminación que impactan negativamente en el bienestar y la salud de las mujeres.

En México, las principales variables de riesgo para la depresión son: ser mujer entre los 20 y 39 años, vivir en pobreza y contar con bajo nivel académico (Ramírez-Ruiz & Martínez-Martínez, 2011). Otra combinación de factores de riesgo es ser mujer migrante, madre soltera de hijos pequeños y contar con poco apoyo social (Liang *et al.*, 2019). Asimismo, ser migrante, del sexo femenino, vivir sin pareja, y contar con nivel

educativo inferior a bachillerato, además de sufrir problemas de salud (De Oliveira *et al.*, 2017).

La edad avanzada también es un factor destacado, en los adultos mayores interactúa con variables como enfermedad física, el declive funcional, la muerte del cónyuge y de otros seres queridos, lo que contribuye al aislamiento social y mayor vulnerabilidad (Bruce, 2002).

En cuanto a los factores biológicos, se considera la configuración anatómica y funcional, así como la genética como factores de riesgo significativos. Harder y colaboradores (2022) encontraron que ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) influyen en aproximadamente el 6% del desarrollo de un fenotipo de inicio temprano de la depresión, y comparten riesgo genético con trastornos como el espectro autista, la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Estas asociaciones implican que ciertos SNP que son importantes para la aparición del trastorno depresivo mayor en edades tempranas, además de incrementar el riesgo de presentar otros trastornos psiquiátricos.

Los cambios epigenéticos en pacientes con depresión son observables en el tejido del sistema nervioso y en el resto del cuerpo. En el sistema nervioso, se han observado cambios en la metilación que favorecen la expresión de genes RUFY3 (gen que genera una proteína para el sostenimiento de la polaridad neuronal) y GABBR2 (gen que codifica para formar una subunidad del receptor tipo B para GABA), y la baja expresión de genes asociados a la disfunción astrocítica como el GRIK2 (gen que codifica para formar una subunidad del receptor tipo kainato para glutamato) y BEGAIN (gen que codifica para una cinasa asociada al enriquecimiento cerebral de guanilato). Además, la modificación de histonas, que suelen verse afectadas al alza como las histonas H3, o a la baja, como en la histona HDAC2. También algunos microARN se ven afectados, tal es el caso de miARN-1202, el cual regula al gen GRM4 (que codifica para un receptor metabotrópico de glutamato) (Penner-Goeke & Blinder, 2019).

El tratamiento con antidepresivos, la resiliencia frente al estrés y el estado de remisión están implicados en la modificación de la acetilación y metilación de histonas, lo que implica cambios transcripcionales de genes puntuales, ya sea en una disminución o aumento de la tasa de transcripción. Dichos cambios en la transcripción están diferenciados

por estructuras cerebrales, revelando, como se verá más adelante, un complejo circuito cerebral implicado en la depresión (Sun *et al.* 2013).

Entre los rasgos de personalidad considerados de riesgo para manifestar depresión se encuentran la personalidad evitativa o entusiasta, especialmente si manifiestan la cualidad de industriosisdad, lo que aumenta la probabilidad de presentar síntomas depresivos (Allen *et al.*, 2018).

Identificar estos factores es crucial para los clínicos, ya que permite prever el impacto de aquellos factores no modificables, implementar planes de acción para modificar los factores cambiantes y desarrollar estrategias que favorezcan la resiliencia ante sus efectos.

## **Alteraciones neuropsicológicas en la depresión: Diversidad y complejidad**

En este apartado se describen las principales alteraciones cognitivas que sufren los pacientes con depresión. Valorar e identificar la importancia de estas alteraciones no solo tiene implicaciones teóricas al aumentar nuestro conocimiento sobre las bases neurofuncionales de la depresión, sino que también permite al clínico enfocar la rehabilitación o estimulación de estos procesos como objetivos terapéuticos, aportando soluciones prácticas al problema.

Las alteraciones cognitivas son altamente prevalentes entre los pacientes con trastornos depresivos (Douglas *et al.*, 2018) y son los mayores determinantes de la funcionalidad y efectos sociales en la vida de estos pacientes (Fossati, 2018). En adultos mayores con depresión, la disfunción ejecutiva explica un 3.9% de la varianza del déficit funcional (Ramos-Henderson *et al.*, 2021). Según algunos autores, estas alteraciones constituyen características centrales del trastorno y no son solo síntomas secundarios (Rock *et al.*, 2014), por lo que su estudio y abordaje terapéutico son esenciales.

Las alteraciones neuropsicológicas en pacientes depresivos se observan en múltiples dominios, pero los efectos más perniciosos se han reportado en el funcionamiento ejecutivo, la atención, la memoria y la velocidad de procesamiento de la información. Es importante destacar que no se trata de funciones unitarias, sino de un conjunto de funciones



cognitivas que se solapan entre sí. A continuación, se describen los déficits cognitivos observados en pacientes con depresión, aunque esta separación es arbitraria y se realiza con fines académicos siguiendo las categorías neuropsicológicas actuales.

En el trabajo de Zaninotto y colaboradores (2016), se observó que los pacientes con depresión severa y síntomas melancólicos presentaban alteraciones en tareas atencionales, memoria de trabajo, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas. Otro estudio que comparó pacientes con depresión melancólica, depresión atípica y controles reportó un pobre desempeño en ambos grupos clínicos, especialmente en fluencia verbal, atención y tiempos de reacción, siendo los pacientes con depresión melancólica los que mostraron el peor desempeño (Bosaipo *et al.*, 2017). Esto sugiere perfiles diferenciales según la categoría diagnóstica y posibles mecanismos neuropsicológicos distintos que merecen ser estudiados más a fondo.

En pacientes jóvenes con depresión mayor se han descrito déficits en la memoria de trabajo visoespacial y el control de interferencia (Li *et al.*, 2021). Alteraciones del funcionamiento ejecutivo también se han encontrado en estudiantes jóvenes con depresión y ansiedad (Warren *et al.*, 2021). Un metaanálisis reciente encontró que los pacientes con diagnóstico de depresión, así como aquellos con depresión subsindrómica, presentaban déficit del control cognitivo<sup>2</sup> (Dotson *et al.*, 2020). Este déficit se asoció positivamente con una edad superior a los 39 años, la gravedad de los síntomas y el uso de medicamentos (Dotson *et al.*, 2020). Breukelaar y colaboradores (2020) evaluaron el control cognitivo a través de una batería de dominios relacionados con el funcionamiento ejecutivo y la impulsividad, observando peor funcionamiento en tareas de memoria de trabajo e impulsividad tanto en pacientes con depresión mayor como bipolares; mientras el desempeño conductual se correlacionó con anormalidades en la activación y desactivación de la corteza prefrontal medial, región clave para las funciones ejecutivas.

La velocidad de procesamiento de la información también se ha explorado en pacientes con depresión. Un estudio que evaluó adultos

---

<sup>2</sup> Función que subyace a la capacidad de la conducta dirigida a los objetivos, la selección de objetivos, de actualización de las representaciones mentales y mantenimiento de las mismas, mientras se seleccionan conductas suprimiendo aquellas automáticas y poco adecuadas mientras se monitorea la ejecución.

mayores con depresión y los comparó con personas sin historial depresivo notó peor desempeño en el primer grupo, especialmente cuando se consideraban variables como el envejecimiento y mayor duración del episodio depresivo (Albert *et al.*, 2018). En adultos mayores, además enlentecimiento de la velocidad de procesamiento, se han documentado déficits en la fluidez verbal, el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva (Rajtar-Zembaty *et al.*, 2017). Además, en mayores de 65 años se observó peor desempeño en tareas de aprendizaje y memoria verbal después de controlar los riesgos de enfermedad cerebrovascular y disfunción generalizada (MacKin *et al.*, 2014a). La relación entre disfunción cognitiva y funcionalidad en la vida diaria ha sido planteada por varios autores, pues ya se dijo que la disfunción ejecutiva en adultos mayores deprimidos explica el 3.9% de la varianza del déficit funcional (Ramos-Henderson *et al.*, 2021). Asimismo, alteración severa del razonamiento y el funcionamiento psicosocial tuvo la asociación más robusta en los adultos mayores con depresión (de Nooij *et al.*, 2020).

La memoria autobiográfica es otra función comúnmente alterada en los pacientes con depresión. La característica central implica menor especificidad (pocos detalles) cuando el paciente narra eventos de su vida, aunado a una menor capacidad para recordar hechos autobiográficos. Este déficit se ha asociado con eventos traumáticos en la infancia (Kaczmarczyk *et al.*, 2018). A su vez, la declaración de abuso sexual o emocional en la infancia y/o conflictos familiares severos, enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información, menor desempeño en memoria de trabajo y anormalidades estructurales del sistema frontolímbico resultan ser un buen predictor para el diagnóstico de depresión en la edad adulta (Saleh *et al.*, 2017).

En una revisión sistemática, Rayner y colaboradores (2016) proponen dos redes cognitivas centrales en la depresión: la primera implica la memoria autobiográfica y la segunda, la red de control cognitivo. Un funcionamiento anómalo de la primera red se manifiesta en una tendencia acusada a la introspección, relacionada con la melancolía patológica, la autculpa y la rumiación. En el caso de la red de control cognitivo, un funcionamiento deficitario se manifiesta en la tendencia a la indecisión, los pensamientos negativos automáticos, el déficit de

concentración y las distorsiones cognitivas. Estas tendencias cognitivas pueden condicionar la presencia de síntomas vegetativos y afectivos.

El déficit mnésico no autobiográfico en pacientes deprimidos se ha documentado ampliamente. Una explicación sugiere la existencia de un déficit atencional subyacente, pues esta es una función prerequisite para la memoria. Se ha observado que las personas con depresión mayor tienen dificultades en la atención sostenida, lo que afecta su capacidad para transferir información desde la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo. Sin embargo, este déficit se ve influido por factores como la gravedad del episodio, el sexo y la edad (Marazziti *et al.*, 2010). Un aspecto importante es que estos déficits persisten incluso después de la remisión de los síntomas depresivos, sugiriendo que, aunque comórbidos, las alteraciones neuropsicológicas no son necesariamente secundarias al trastorno del estado de ánimo (Rock *et al.*, 2014). Esta tendencia se observó también en otros dominios cognitivos como la atención visual, la memoria de trabajo y la memoria verbal, cuyos déficits persistieron a pesar de la remisión de los síntomas depresivos, siendo más graves en pacientes con historial de episodios recidivantes (Semkovska *et al.*, 2019).

Un estudio experimental en ratas, realizado por Maramis y colaboradores (2021), evaluó la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva aplicando un paradigma de estrés crónico de intensidad moderada e impredecible. Se observó que al día 21 ya había cambios en ambas funciones cognitivas, alcanzando su pico de deterioro al día 41. Las ratas también manifestaron cambios en el peso, la ingesta de alimentos y una preferencia por sacarosa, aportando evidencia a la hipótesis de que las alteraciones cognitivas anteceden a la depresión.

En tareas de toma de decisiones también se han encontrado patrones disfuncionales. Pacientes geriátricos deprimidos comparados con pacientes en remisión y controles tuvieron peor desempeño en la tarea Iowa Gambling Task, además de puntuaciones altas en procrastinación y tendencia a eludir responsabilidades (Siqueira *et al.*, 2021). La toma de decisiones en contextos sociales también ha sido evaluada. Un estudio que comparó a pacientes deprimidos con intento suicida, pacientes deprimidos sin historia de intento suicida y controles reportó deficiencias en la toma de decisiones en ambos grupos clínicos. Los pacientes con

depresión e intento suicida tuvieron la peor ejecución, caracterizada por una aparente insensibilidad tanto a la recompensa como al castigo. Los deprimidos sin intento suicida mostraron mejor sensibilidad a la recompensa, pero alterada sensibilidad a las pérdidas. Aunque este grupo utilizó mejor los estímulos socioemocionales para guiar su conducta, su ejecución fue menos eficiente en comparación con los controles (Sánchez-Loyo *et al.*, 2016; Ventura-Martínez, 2015). Un estudio similar de Liu y colaboradores (2016) encontró que personas con síntomas subclínicos de depresión y familiares de primer grado de pacientes con depresión mayor mostraban una respuesta aplanada a la recompensa, asociada al grado de anhedonia.

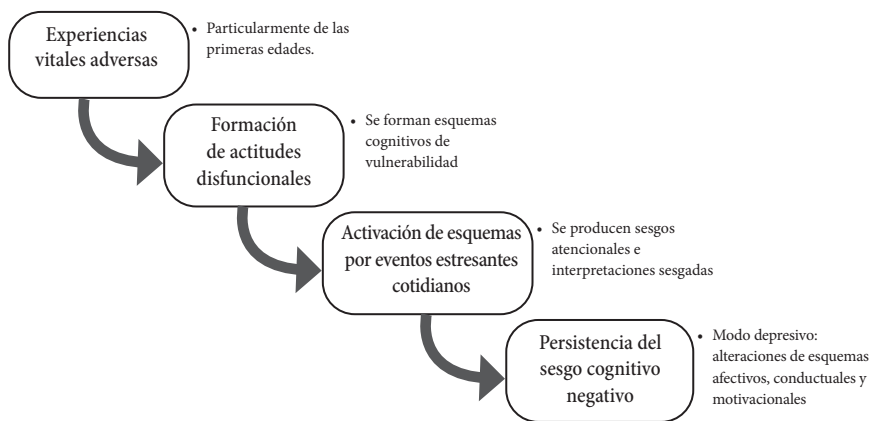
La evidencia anterior sugiere que los pacientes con depresión tienden a tomar decisiones desadaptativas y desventajosas que podrían tener como base anomalías en el procesamiento de la recompensa, y, en la base de dichas alteraciones, se encuentra un solapamiento entre la toma de decisiones y el control cognitivo, donde los elementos centrales incluyen alteraciones en la motivación, anticipación de la recompensa, costos del esfuerzo y estimaciones sobre el manejo del entorno, todos mecanismos cruciales que contribuyen al control cognitivo (Grahek *et al.*, 2019).

## **Alteración atencional y sesgos: Mecanismos y manifestaciones**

El modelo cognitivo clásico de la depresión propone que los sesgos cognitivos o esquemas disfuncionales de pensamiento afectan negativamente la percepción, atención, memoria e interpretación de las personas con trastornos depresivos, desempeñando un papel crucial en la aparición, mantenimiento y cronicidad de los síntomas (ver Figura 2) (Beck, 2008). En pacientes deprimidos, el sesgo atencional hacia estímulos congruentes con el estado de ánimo (*mood congruent stimuli*), implica una mayor propensión a atender estímulos de valencia negativa, mientras que su capacidad para detectar y prestar atención a estímulos positivos (*mood incongruent stimuli*) está reducida. Por ejemplo, se ha observado una disminución significativa en la detección de rostros felices en estos pacientes (Milders *et al.*, 2016).

Además, los pacientes muestran dificultades adicionales en la atención, como una mayor dificultad para “desenganchar” su atención de estos estímulos negativos (Fossati, 2018). Esto puede conducir a sesgos mnésicos, donde el pasado, presente y futuro se interpretan de manera desfavorable. También es común la tendencia al pensamiento rumiante, caracterizado por su pasividad y repetitividad sin acciones de remediación, lo que mantiene y exagera los síntomas depresivos y favorece cuadros recidivantes (Nolen-Hoeksema, 2000; LeMoult & Gotlib, 2019). Además, se ha reportado que los pacientes con síntomas más severos presentan una atención temprana y rápida (menos de 100 ms) a estímulos emocionales sobresalientes (Trapp *et al.*, 2018).

Figura 2. Modelo de sesgo cognitivo y su relación en la formación de un estado de ánimo depresivo

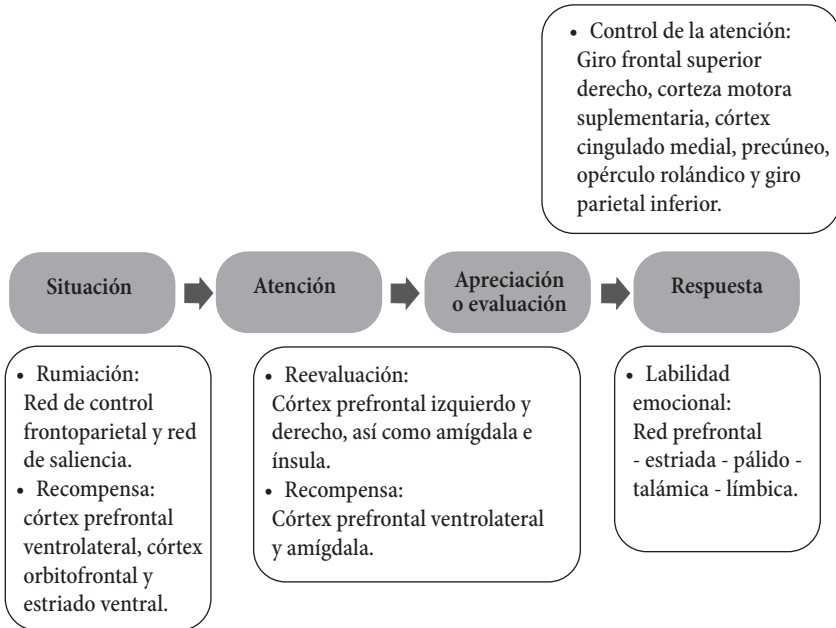


Fuente: Elaboración a partir de Beck (2008).

Los modelos más recientes desde la neurociencia proponen una relación entre redes neurales subyacentes al procesamiento cognitivo, aunque existen diferencias en cuanto a las funciones relacionadas con procesos neurales y su interacción. Estos modelos han ayudado a entender la interacción entre los sesgos cognitivos, el procesamiento de la recompensa, la motivación, la rumiación y la estabilidad emocional, así como su influencia en la manera como se presta atención, se valora y se

responde a los estímulos. No obstante, los modelos aún no se encuentran del todo integrados (ver Figura 3) (Malhi *et al.*, 2015).

Figura 3. Modelo de redes neurales y procesamiento emocional. Estas redes suelen verse alteradas en los pacientes que padecen depresión



Fuente: Elaborado a partir de Mahli *et al.* (2015).

Como el lector ha podido observar, los perfiles de alteración son heterogéneos y están asociados a factores como la severidad del trastorno, la historia de recaídas, el curso y la duración de los episodios, la edad, el tipo de comorbilidad, la historia de eventos traumáticos, los rasgos de personalidad, las tendencias suicidas o los pensamientos negativos, la educación y el sexo. Por lo tanto, las investigaciones enfocadas en este tema deben considerar estas variables para comprender la relación entre el funcionamiento cognitivo y la depresión, especialmente con miras al desarrollo de estrategias terapéuticas (Beblo *et al.*, 2011).

Estos procesos cognitivos de alto nivel permiten la selección, coordinación y optimización de los recursos atencionales, el razonamiento, la memoria, así como el control emocional y la motivación. Estos procesos son cruciales para el aprendizaje y la adaptación a ambientes complejos y cambiantes, favoreciendo la autorregulación de conductas automáticas en pro de aquellas que permiten el logro de objetivos (Verdejo-García & Bechara, 2010). No es sorprendente, entonces, que los pacientes con déficits en estas funciones experimenten una disminución en su funcionalidad de la vida diaria y sufran efectos negativos en sus vidas.

Lo anterior resalta la importancia de la evaluación neuropsicológica, un proceso complejo que recopila datos relevantes del historial médico, los resultados de entrevistas diagnósticas y las pruebas neuropsicológicas *per se*. Esta evaluación permite al clínico obtener un diagnóstico preciso, y al establecer el perfil neuroconductual y neuropsicológico, es posible desarrollar un programa de rehabilitación personalizado (McClintock *et al.*, 2021) que aborde la disfunción cognitiva como una característica clave de la depresión, la cual está asociada a un pobre funcionamiento psicosocial (Rock *et al.*, 2014). El hecho de que los pacientes presenten alteraciones significativas en el funcionamiento ejecutivo tiene importantes implicaciones.

## **Explorando la disfunción cognitiva en la depresión: Una visión neurobiológica**

En los apartados previos se ha señalado la asociación entre la depresión y alteraciones en las funciones mentales superiores. Se ha presentado evidencia que apoya la exacerbación de estos déficits, especialmente en pacientes con episodios recidivantes y crónicos. Estos déficits se han asociado, a su vez, con alteraciones funcionales y anatómicas del sistema nervioso, principalmente de redes neuronales fronto-límbicas. En esta sección se discutirá la evidencia relacionada con estas bases neurobiológicas.

## La depresión está asociada con mecanismos neuroinflamatorios y adaptaciones moleculares

Recientemente se ha aportado evidencia que sostiene la hipótesis de una relación neurobiológica entre la depresión y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y trastornos inflamatorios como la esclerosis múltiple o la esquizofrenia. Esto ha llevado a conceptualizar la depresión en relación directa con las alteraciones cognitivas moderadas y las demencias. Todas estas enfermedades comparten la reducción de la tasa de neurogénesis, el aumento de la apoptosis, de la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROs), de catabolitos del triptófano, de alteraciones autoinmunes e inflamatorias, así como una disminución de procesos antioxidantes (Galecki *et al.*, 2015).

Modelos *in vivo*, *in vitro* y *postmortem* han evidenciado el papel de la inflamación en la patogénesis de la depresión. Más allá de los antecedentes personales de depresión y el aumento del riesgo de padecer Alzheimer en edades tardías, o la alta comorbilidad entre estos trastornos, se han descrito mecanismos inflamatorios crónicos compartidos. La pérdida de neuronas en estos casos comienza con la activación de los macrófagos presentes en la microglía y el torrente sanguíneo, lo que acciona a las citocinas proinflamatorias y aumenta los niveles de prostaglandinas E2, cortisol y óxido nítrico (NO). El cortisol puede inhibir la formación de proteínas necesarias para la síntesis de factores neurotróficos, y la acumulación de productos neurotóxicos en la ruta del triptófano-quinurenina, como el ácido quinolínico en las neuronas y astrocitos, induciendo la neurodegeneración, y la reducción de procesos neuroprotectores y de reparación neuronal (Leonard, 2007).

Las vías serotoninérgica y catecolaminérgica son los objetivos farmacológicos para el tratamiento de la depresión. En relación con estos sistemas, se han documentado cambios en los receptores serotoninérgicos 5-HT, así como una disminución de los niveles de serotonina y su precursor, el triptófano, además de la hiperreactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). Se considera que las interleucinas IL-1, IL-2 y el TNF- $\alpha$  actúan sobre la vía noradrenérgica, mientras que las interleucinas IL-1, IL-6 y el TNF- $\alpha$  estimulan el eje HPA. Por lo tanto, se cree que las citocinas pueden inducir depresión a través de una



influencia en las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y del sistema HPA (Wichers & Maes, 2002).

Asimismo, se han documentado adaptaciones moleculares en distintas áreas cerebrales, afectando las vías del glutamato, la dopamina y GABA, además de cambios específicos en niveles de ciertos neurotransmisores en estructuras cerebrales clave. En el córtex prefrontal, hipocampo, núcleo accumbens y amígdala se observan cambios en proteínas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), las proteínas NR2A y NR2B, PSD-95, VGF, VEGF, ERK1/2, así como alteraciones en las vías Wntless-Dishevelled (WNT-DVL), AKT, IL-1 $\beta$ , NF $\kappa$ B y GSK-3 $\beta$ , entre otras anomalías en el circuito molecular (Sun *et al.*, 2013).

## **Redes frontolímbicas y anomalías en la sustancia blanca en la depresión**

Aunque las bases neurobiológicas del procesamiento de la recompensa aún no se entienden completamente, estudios de neuroimagen, tractografía, modelos animales y estudios conductuales han identificado áreas cerebrales implicadas en una red neuronal que procesa la recompensa. Esta red podría ser la base neurobiológica de síntomas como la anhedonia, común en la depresión, y su asociación con respuestas aplanadas a la recompensa (Liu *et al.*, 2016).

Desde el primer episodio de depresión mayor, se observan anomalías en la sustancia blanca, como una reducción de la anisotropía fraccional en el cíngulo izquierdo y el fórceps menor (un tracto de fibras que conecta las caras medial y lateral de los lóbulos frontales), así como un aumento en la difusividad radial en tractos que incluyen la radiación talámica anterior bilateral, los tractos corticoespinales, el fascículo longitudinal superior y el fascículo uncinado en el hemisferio izquierdo. Estas anomalías se correlacionaron con un incremento en la difusividad radial y la anhedonia anticipatoria y, entre la reducción en la anisotropía fraccional con anhedonia consumatoria evaluada mediante el *Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS)*. Anomalías en la sustancia blanca del hemisferio izquierdo podrían contribuir en el desarrollo de la anhedonia en pacientes con depresión mayor (Yang *et al.*, 2017).

Pacientes con depresión refractaria a la medicación mostraron menor de anisotropía fraccional en el lóbulo frontal y límbico, en la corteza cingulada anterior y posterior, en el córtex prefrontal dorsolateral, la rodilla del cuerpo caloso, la zona del parahipocampo, en la sustancia blanca insular y del cerebro medio, así como lóbulos parietales y temporales. Estas alteraciones podrían ser marcadores de vulnerabilidad y respuesta pobre al tratamiento (Serrani, 2010).

Un estudio de resonancia magnética funcional (*fMRI*, por sus siglas en inglés) en pacientes con depresión mayor sugiere la existencia de comunicación disfuncional entre la ínsula anterior, el cíngulo anterior dorsal y rostral, áreas orbitofrontales, el estriado dorsal, el cerebelo, el precuneo, el córtex prefrontal anterior, el córtex somatomotor, el córtex dorsolateral prefrontal, áreas visuales en el córtex occipital y los lóbulos temporales inferiores. Estas anomalías en la comunicación entre áreas podrían desempeñar un papel crucial en la fisiopatología de la depresión, la vulnerabilidad a la misma y el déficit cognitivo asociado (Samara *et al.*, 2018). Breukelaar y colaboradores (2020) estudiaron el control cognitivo en pacientes deprimidos mediante *fMRI*, reportando una menor desactivación de la corteza prefrontal medial en comparación con el grupo control, lo cual se asoció con un peor desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo. Una menor desactivación durante tareas de control cognitivo podría ser la base de las alteraciones cognitivas en la depresión (Breukelaar *et al.*, 2020).

En modelos animales se ha documentado disfunción en redes que incluyen el córtex frontal y la amígdala, redes que se consideran clave en los síntomas característicos de la depresión mayor. Estas redes evalúan los estímulos en términos de su valencia (positivo-negativo) y actualizar dicha información frente a objetos, reglas y acciones. En humanos, esta red facilita la representación de sí mismo, especialmente mediante la acción de la corteza frontomedial. Alteraciones en esta red afectarían negativamente la capacidad de evaluación y de utilizar el feedback positivo, con la corteza orbitofrontal desempeñando un papel esencial (Murray *et al.*, 2011).

Experiencias estresantes en etapas tempranas de la vida se han asociado a un mayor riesgo de depresión mayor que correlacionan con alteraciones cognitivas, como el enlentecimiento de la velocidad de

procesamiento de la información y menor desempeño en memoria de trabajo. Estas alteraciones se asocian a una disminución del volumen de la corteza orbitofrontal lateral, del caudado y del grosor de la ínsula bilateral y el hipocampo izquierdo (Saleh *et al.*, 2017).

## **Impacto de la psicoterapia, la estimulación cognitiva y la actividad física en el tratamiento de la depresión**

Uno de los ejes fundamentales del tratamiento de la depresión es la psicoterapia. Su impacto no se limita solo a aspectos emocionales, sino que también parece trascender a aspectos cognitivos. En adultos mayores de 60 años se observaron mejoras significativas en la velocidad de respuesta en tareas de control cognitivo (*Stroop test*) tras el tratamiento psicoterapéutico. Esta mejoría se asoció con una reducción de los síntomas, independientemente del tipo de tratamiento (por ejemplo, terapia de resolución de problemas o terapia de apoyo) después de 12 semanas; sin embargo, no se observó mejoría en la ejecución de tareas de memoria verbal y otras funciones ejecutivas (MacKin *et al.*, 2014b).

La estimulación cognitiva es un área importante para el tratamiento integral de los trastornos cognitivos asociados a la depresión. Programas centrados en el mejoramiento del control cognitivo y su interacción con el pensamiento negativo-repetitivo han demostrado su utilidad terapéutica. Estos programas, enfocados en el entrenamiento del control cognitivo y otras técnicas de remediación del funcionamiento ejecutivo, han probado su efectividad (van den Bergh *et al.*, 2018). Más estudios sobre estos programas permitirán describir con mayor precisión el impacto real de dichas intervenciones en el futuro.

La actividad física también se ha propuesto como una opción terapéutica eficiente, aunque la evidencia respecto a su efectividad en la mejoría de cuadros depresivos es contradictoria. Por ejemplo, una revisión sistemática no encontró beneficios del ejercicio físico por sí solo en el funcionamiento cognitivo relacionado con la depresión (Brondino *et al.*, 2017). Sin embargo, cuando se combinó el ejercicio físico con ejercicios cognitivos en pacientes geriátricos deprimidos que sufrían alteraciones cognitivas moderadas, se observó una mejora significativa en

la ejecución de tareas de funcionamiento cognitivo general, funciones ejecutivas y atención, además de una disminución de los síntomas depresivos tras 8 semanas de intervención a un ritmo de dos sesiones por semana (Kim & Kim, 2015).

## Conclusiones

Con lo dicho en este capítulo se puede concluir que la depresión es un trastorno psicológico con síntomas característicos, es de alta incidencia en la población mundial y tiene impacto negativo sobre la vida diaria de las personas que la padecen. Este padecimiento no respeta edad, condición social ni historia de vida, pero sí hay factores predisponentes como bajo nivel educativo, pobre salud física, pobre calidad de las relaciones interpersonales, factores económicos, padecer una enfermedad crónica, vivir pérdidas, el sexo o la edad de una persona.

La realización de un correcto diagnóstico por parte del clínico permitirá la atención oportuna y adecuada a cada persona. Igualmente, un buen diagnóstico diferencial apoyará el tratamiento idóneo de acuerdo con las características sintomatológicas del paciente, evitando tratamientos farmacológicos y psicológicos ineficaces.

Dentro del diagnóstico, se debe considerar que existen sesgos atencionales muy puntuales. Los sesgos van desde una mayor atención a estímulos de valencia negativa, hasta una atención más inmediata a estímulos emocionales sobresalientes. Los sesgos atencionales pueden conducir también a sesgos en los recuerdos de la persona que padece depresión.

Las funciones ejecutivas se ven frecuentemente alteradas, como el control cognitivo y la toma de decisiones, que suele caracterizarse por ser desventajosa para el paciente. Asimismo, la velocidad de procesamiento de información suele estar disminuida en estos pacientes.

En cuanto a la estructura y funcionamiento cerebral, se ha observado que las anomalías en pacientes con depresión se encuentran en zonas frontolímbicas. Se ha establecido que procesos inflamatorios podrían incidir en este malfuncionamiento cerebral, además de la alteración de vías de neurotransmisión como la serotoninérgica, catecolaminérgica, glutamatérgica, dopaminérgica y GABAérgica.

La depresión no es un trastorno con un tratamiento único y bien establecido, sin embargo, se ha propuesto que programas de estimulación cognitiva, la psicoterapia y la actividad física pueden apoyar, junto con la psicofarmacología (en algunos casos) a la recuperación de la persona. Es decir, para un trastorno multifactorial como la depresión es mejor un abordaje multidisciplinario.

## Referencias

- Albert, K. M., Potter, G. G., McQuoid, D. R., & Taylor, W. D. (2018). Cognitive performance in antidepressant-free recurrent major depressive disorder. *Depression and Anxiety*, 35(8), 694-699. <https://doi.org/10.1002/da.22747>
- Allen, T. A., Carey, B. E., McBride, C., Bagby, R. M., DeYoung, C. G., & Quilty, L. C. (2018). Big Five aspects of personality interact to predict depression. *Journal of Personality*, 86(4), 714-725. <https://doi.org/10.1111/jopy.12352>
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)* (5a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Beblo, T., Sinnamon, G., & Baune, B. T. (2011). Specifying the neuropsychology of affective disorders: Clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychology Review*, 21(4), 337-359. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9171-0>
- Beck, A. T. (2008). The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. *The American Journal of Psychiatry*, 165(8), 969-977.
- Bosaipo, N. B., Foss, M. P., Young, A. H., & Juruena, M. F. (2017). Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 73, 309-325. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.014>
- Breukelaar, I. A., Erlinger, M., Harris, A., Boyce, P., Hazell, P., Grieve, S. M., Antees, C., Foster, S., Gomes, L., Williams, L. M., Malhi, G. S., & Korgaonkar, M. S. (2020). Investigating the neural basis of cognitive

- control dysfunction in mood disorders. *Bipolar Disorders*, 22(3), 286-295. <https://doi.org/10.1111/bdi.12844>
- Brondino, N., Rocchetti, M., Fusar-Poli, L., Codrons, E., Correale, L., Vandoni, M., Barbui, C., & Politi, P. (2017). A systematic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 285-295. <https://doi.org/10.1111/acps.12690>
- Bruce, M. L. (2002). Psychosocial Risk Factors for Depressive Disorders in Late Life. *Biological Psychiatry*, 52, 175-184.
- de Oliveira, G., Cianelli, R., Gattamorta, K., Kowalski, N., & Peragallo, N. (2017). Social Determinants of Depression Among Hispanic Women. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 23(1), 28-36. <https://doi.org/10.1177/1078390316669230>
- de Nooij, L., Harris, M. A., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Shen, X., Cox, S. R., McIntosh, A. M., & Whalley, H. C. (2020). Cognitive functioning and lifetime major depressive disorder in UK Biobank. *European Psychiatry*, 63(1). <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.24>
- Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., Gradone, A. M., Bogoian, H. R., & Wit, L. de. (2020). Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 30(4), 461-476. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09436-6>
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V. W., Frampton, C. M. A., Watson, S., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Porter, R. J. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(3), 260-274. <https://doi.org/10.1111/bdi.12602>
- Fossati, P. (2018). Is major depression a cognitive disorder? *Revue Neurologique*, 174(4), 212-215. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.365>
- Gałecki, P., Talarowska, M., Anderson, G., Berk, M., & Maes, M. (2015). Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Medical Science Monitor*, 21, 1535-1547. <https://doi.org/10.12659/MSM.893176>
- Grahek, I., Shenhav, A., Musslick, S., Krebs, R. M., & Koster, E. H. W. (2019). Motivation and cognitive control in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 371-381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.011>

- Harder, A., Nguyen, T. D., Pasman, J. A., Mosing, M. A., Hägg, S., & Lu, Y. (2022). Genetics of age-at-onset in major depression. *Translational Psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01888-z>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2021). *Comunicado de prensa Núm. 772/21 Presenta INEGI resultados de la primera encuesta nacional de bienestar autoreportado (ENBIARE) 2021*. <https://www.inegi.org.mx/programas/enbiare/2021/>
- Kaczmarczyk, M., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Otte, C., & Hinkelmann, K. (2018). Childhood trauma and diagnosis of major depression: Association with memory and executive function. *Psychiatry Research*, 270, 880-886. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.071>
- Kim, K., & Kim, O. (2015). The effects of exercise-cognitive combined dual-task program on cognitive function and depression in elderly with mild cognitive impairment. *Korean Journal of Adult Nursing*, 27(6), 707-717. <https://doi.org/10.7475/kjan.2015.27.6.707>
- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 69, 51-66. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.cpr.2018.06.008>
- Leonard, B. E. (2007). Inflammation, depression and dementia: Are they connected?. *Neurochemical Research*, 32(10), 1749-1756. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9385-y>
- Li, X., Chen, X. lei, Zhang, Y. ting, Li, R. ting, Bai, H. ping, Lui, S. S. Y., & Chan, R. C. K. (2021). Deficits in maintenance and interference control of working memory in major depression: evidence from the visuospatial change detection task. *Cognitive Neuropsychiatry*, 26(2), 122-135. <https://doi.org/10.1080/13546805.2021.1871890>
- Liang, L. A., Berger, U., & Brand, C. (2019). Psychosocial factors associated with symptoms of depression, anxiety and stress among single mothers with young children: A population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 242, 255-264. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.013>
- Liu, W. H., Roiser, J. P., Wang, L. Z., Zhu, Y. H., Huang, J., Neumann, D. L., Shum, D. H. K., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2016). Anhedonia is associated with blunted reward sensitivity in first-degree relatives of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 190, 640-648. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.050>

- Lopez, C., Roberts, M., & Treasure, J. (2009). Biomarkers and Endophenotypes in Eating Disorders. En M. Ritsner (Ed.), *En The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes. Volume I: Neuropsychological Endophenotypes and Biomarkers* (pp. 227-238). Springer.
- MacKin, R. S., Nelson, J. C., Delucchi, K. L., Raue, P. J., Satre, D. D., Kiosses, D. N., Alexopoulos, G. S., & Arean, P. A. (2014a). Association of age at depression onset with cognitive functioning in individuals with late-life depression and executive dysfunction. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1633-1641. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.02.006>
- MacKin, R. S., Nelson, J. C., Delucchi, K., Raue, P., Byers, A., Barnes, D., Satre, D. D., Yaffe, K., Alexopoulos, G. S., & Arean, P. A. (2014b). Cognitive outcomes after psychotherapeutic interventions for major depression in older adults with executive dysfunction. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1496-1503. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.11.002>
- Malhi, G. S., Byrow, Y., Fritz, K., Das, P., Baune, B. T., Porter, R. J., & Outhred, T. (2015). Mood disorders: Neurocognitive models. *Bipolar Disorders*, 17, 3-20. <https://doi.org/10.1111/bdi.12353>
- Maramis, M. M., Mahajudin, M. S., & Khotib, J. (2021). Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*, 80(3), 225-233. <https://doi.org/10.1159/000508682>
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 83-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046>
- McClintock, S. M., Minto, L., Denney, D. A., Bailey, K. C., Cullum, C. M., & Dotson, V. M. (2021). Clinical Neuropsychological Evaluation in Older Adults With Major Depressive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 23(9). <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01267-3>
- Milders, M., Bell, S., Boyd, E., Thomson, L., Mutha, R., Hay, S., & Gopala, A. (2016). Reduced detection of positive expressions in major depression. *Psychiatry Research*, 240, 284-287. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.075>



- Murray, E. A., Wise, S. P., & Drevets, W. C. (2011). Localization of dysfunction in major depressive disorder: Prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 69(2). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.041>
- Nolen-Hoeksema Susan. (2000). Further evidence for the role of psychosocial factors in depression chronicity. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 7, 224-227. <https://doi.org/10.1093/clipsy.7.2.224>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad*. CIE-11 Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión. <https://icd.who.int/es>
- Organización Mundial de la salud. (2022, Marzo 2). *COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide*. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
- Organización Mundial de la Salud. (2021, Septiembre 13). *Depresión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Organización Panamericana de la Salud. (2017). *Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34006>
- Organización Panamericana de la Salud. (2018). *Guía de intervención mhGAP para los trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias en el nivel de atención de salud no especializada. Versión 2.0*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34071>
- Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 397-405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>
- Rajtar-Zembaty, A., Salakowski, A., Rajtar-Zembaty, J., & Starowicz-Filip, A. (2017). Executive dysfunction in late-life depression. *Psychiatria Polska*, 51(4), 705-718. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/63765>
- Ramírez-Ruiz, L., & Martínez-Martínez Oscar Alfonso. (2011). Factores asociados a la depresión en las grandes urbes. El caso del Distrito Federal en México. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, 10(20), 110-120.
- Ramos-Henderson, M., Ledezma-Dámes, A., López, N., & Machado Goyano Mac Kay, A. P. (2021). Executive functions and functional impairment in Latin seniors suffering from depression. *Aging*,

- Neuropsychology, and Cognition*, 28(4), 543-558. <https://doi.org/10.1080/13825585.2020.1796915>
- Rayner, G., Jackson, G., & Wilson, S. (2016). Cognition-related brain networks underpin the symptoms of unipolar depression: Evidence from a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.022>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029-2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2018). *Kaplan & Sadock. Manual de Psiquiatría Clínica* (4ª ed.). Wolters Kluwer.
- Saleh, A., Potter, G. G., McQuoid, D. R., Boyd, B., Turner, R., MacFall, J. R., & Taylor, W. D. (2017). Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychological Medicine*, 47(1), 171-181. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002403>
- Samara, Z., Evers, E. A. T., Peeters, F., Uylings, H. B. M., Rajkowska, G., Ramaekers, J. G., & Stiers, P. (2018). Orbital and medial prefrontal cortex functional connectivity of major depression vulnerability and disease. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(4), 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.004>
- Sánchez-Loyo, L., Ventura-Martínez, E., & González-Garrido, A. A. (2016). Decision Making in Social Context in Patients with Suicide Attempt History. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 46(5), 598-608. <https://doi.org/10.1111/sltb.12239>
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Glood, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(10), 851-861. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)
- Sequeira, A., & Fornaguera, J. (2009). Neurobiología de la depresión. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 10(6), 462-478. <https://previous.revemexneurociencia.com/archivos/?ano=2009&mes=11>
- Serrani, D. (2010). Disminución de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca como predictor de la falta de remisión en la depresión

- tardía tratada con antidepresivos. *Neurología Argentina*, 2(3), 155-160. [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70052-5](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70052-5)
- Siqueira, A. S. S., Biella, M. M., Borges, M. K., Mauer, S., Apolinario, D., Alves, T. C. de T. F., Jacob-Filho, W., Oude Voshaar, R. C., & Aprahamian, I. (2021). Decision-making executive function profile and performance in older adults with major depression: a case-control study. *Aging and Mental Health*, 26(8), 1551-1557. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.1950617>
- Sun, H., Kennedy, P. J., & Nestler, E. J. (2013). Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 124-137. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.73>
- Trapp, W., Kalzendorf, C., Baum, C., Hajak, G., & Lautenbacher, S. (2018). Attentional biases in patients suffering from unipolar depression: results of a dot probe task investigation. *Psychiatry Research*, 261, 325-331. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.005>
- van den Bergh, N., Hoorelbeke, K., de Raedt, R., & Koster, E. H. W. (2018). Remediation of depression-related cognitive impairment: cognitive control training as treatment augmentation. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(12), 907-913. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1537783>
- Ventura-Martínez, E. E. (2015). *Toma de decisiones en contexto social en pacientes con intento de suicidio*. [Tesis para obtener el grado de Maestría en Psicología, Orientación en Neuropsicología, Universidad de Guadalajara].
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.
- Warren, S. L., Heller, W., & Miller, G. A. (2021). The Structure of Executive Dysfunction in Depression and Anxiety. *Journal of Affective Disorders*, 279, 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.132>
- Wichers, M., & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 375-388. <https://doi.org/10.1017/S1461145702003103>
- Yang, X. hua, Wang, Y., Wang, D. Fang, Tian, K., Cheung, E. F. C., Xie, G. Rong, & Chan, R. C. K. (2017). White matter microstructural abnormalities and their association with anticipatory anhedonia in

depression. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 264, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.04.005>

Zaninotto, L., Solmi, M., Veronese, N., Guglielmo, R., Ioime, L., Camardese, G., & Serretti, A. (2016). A meta-analysis of cognitive performance in melancholic versus non-melancholic unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 201, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.039>

# **“ESCUCHAR” A TRAVÉS DEL SENTIDO DEL TACTO: LA SORDERA PROFUNDA COMO MODELO CLÍNICO PARA EL ESTUDIO DE LA PLASTICIDAD CEREBRAL<sup>1</sup>**

**Dra. Vanessa D. Ruiz-Stovel**

**Dra. Fabiola R. Gómez-Velázquez**

*Laboratorio de Neurodesarrollo Cognitivo. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara*

## **Introducción**

La percepción auditiva primaria se considera un determinante esencial del aprendizaje del lenguaje a lo largo del neurodesarrollo, en el que parece existir una relación causal entre la capacidad de procesamiento sensorial y la eficiencia en la adquisición del lenguaje (Leppänen *et al.*, 2010; Mueller *et al.*, 2012).

Durante el proceso de adquisición del lenguaje se integra una compleja red de conexiones entre distintas regiones cerebrales. Esta red del lenguaje se desarrolla con el tiempo, proporcionando la maduración y la organización neuronal asociadas a la percepción y la producción del habla. Sin embargo, la privación auditiva congénita afecta drásticamente

---

<sup>1</sup> *Financiamiento y Reconocimientos.* Los estudios realizados fueron financiados por el Instituto de Neurociencias (Universidad de Guadalajara, México), por el proyecto SEP-CONACYT-221809 y el proyecto SEP UDG-PTC-1594/NPTC. Agradecemos a la Asociación de Sordos de Jalisco, a la Asociación Deportiva, Cultural y Recreativa Silentes de Jalisco y a Educación Incluyente, A.C., así como a los participantes, familiares, profesores y alumnos que hicieron posible los estudios presentados en este capítulo.

a esta integración neurofuncional (Kral, 2007), comprometiendo así el desarrollo del lenguaje oral.

El lenguaje permite al individuo comunicarse y comprender el entorno, fomentando el desarrollo social y cognitivo, ambos cruciales para la alfabetización. Es fundamental para el desarrollo de aspectos cognitivos superiores, como el pensamiento categórico, la organización jerárquica y las estrategias de pensamiento crítico que nos permiten hacer inferencias, sintetizar información y hacer generalizaciones (Kushalnagar *et al.*, 2010b; Paul, 2009). Por lo tanto, la adquisición temprana y adecuada del lenguaje en la sordera profunda constituye un reto importante para evitar que la privación lingüística interfiera con el desarrollo cognitivo, lo que justifica la búsqueda continua de alternativas viables para facilitar este proceso.

Los enfoques multisensoriales para la educación oral han incluido el tacto como vía sensorial complementaria para facilitar la percepción de los sonidos del lenguaje. La percepción somatosensorial de la vibración y la audición dependen de un mecanismo similar para codificar los patrones oscilatorios que constituyen un sonido, ese mecanismo involucra la actividad de mecanorreceptores especializados. Con base en esta similitud de codificación neural, varios estudios han explorado la percepción del habla a través del sistema somatosensorial empleando dispositivos de estimulación vibrotáctil (Auer Jr *et al.*, 2007; Bernstein *et al.*, 1998). El uso de los métodos de discriminación vibrotáctil ha aumentado significativamente durante las últimas décadas, así como el desarrollo de dispositivos táctiles de bajo costo que permiten acceder a información acústica, que no proporciona la lectura de labios (Yuan *et al.*, 2005).

La discriminación vibrotáctil de los sonidos que se encuentran dentro del espectro del lenguaje debe entrenarse adecuadamente para que puedan ser reconocidos como estímulos lingüísticos (Moallem *et al.*, 2010; Yuan *et al.*, 2003), el entrenamiento también puede facilitar la percepción de los elementos prosódicos del lenguaje mientras se leen los labios. En este contexto, la base de la decodificación vibrotáctil de los sonidos del lenguaje depende de la detección, la discriminación y la identificación de las características fundamentales de las ondas sonoras, como la amplitud, la frecuencia y la duración.

Las pruebas empíricas subrayan la importancia de un procesamiento neural adecuado de estas tres características de los sonidos. La discriminación de distintos sonidos dentro de un amplio rango de frecuencias es uno de los procesos funcionales más tempranos en el desarrollo del sistema auditivo. Esta discriminación es crucial para la distinción de fonemas, notas musicales y sonidos más complejos (por ejemplo, Bailey y Snowling, 2002).

Por otro lado, la discriminación de la duración de un sonido desempeña un papel vital en la percepción lingüística categórica (Fujisaki y Kawashima, 1971; Liberman *et al.*, 1957; Pisoni, 1973), la percepción de las vocales (Lehnert-Lehouillier, 2013; Yu *et al.*, 2014) y variaciones en el tono (Chen *et al.*, 2017) en individuos con audición normal.

En resumen, las dificultades para distinguir con éxito las diferentes características de los sonidos en los niños sordos prelocutivos parecen tener consecuencias perjudiciales en los procesos de aprendizaje básicos y pudieran afectar posteriormente su rendimiento académico. La mayoría de los niños sordos profundos encuentran grandes dificultades para adquirir la conciencia fonológica, junto con el reto de desarrollar un pensamiento alfabetizado cuando han experimentado un conocimiento lingüístico empobrecido y fuera de las ventanas óptimas del desarrollo.

Derivado del interés por estudiar la capacidad para reconocer las propiedades físicas de los sonidos a través del tacto, hemos llevado a cabo varios estudios sobre la discriminación perceptiva vibrotáctil de diferentes características sonoras en personas con sordera profunda, con la intención de evaluar si un breve entrenamiento en la percepción vibrotáctil puede modificar positivamente la discriminación conductual y revelar los cambios neurofuncionales cerebrales derivados de ese nuevo aprendizaje somatosensorial.

Este capítulo ofrecerá un panorama general de la sordera profunda y sus implicaciones cognitivas, pero principalmente hará una revisión sobre la investigación relacionada a la percepción somatosensorial de características básicas del sonido y del lenguaje en una población con sordera profunda prelocutiva y los mecanismos cerebrales asociados a este tipo de procesamiento vibrotáctil. ¿Cómo es que un sordo profundo puede aprender a "escuchar" a través del tacto? ¿Cuál es el verdadero

alcance de la sustitución sensorial audio-táctil cuando hay una pérdida auditiva severa desde temprana edad?

## Los déficits auditivos

### Prevalencia, clasificación y etiología

La elevada prevalencia de los déficits auditivos determina que esta limitación sensorial sea un tema importante para la salud pública, la educación especial y el desarrollo económico y social (Olusanya *et al.*, 2014). La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2021) reporta que más del 5% de la población mundial (aproximadamente 430 millones de personas) padece una pérdida de audición discapacitante de gravedad moderada a severa. El estudio de *Global Burden of Disease* (GBD) de 2019 midió el impacto global de las pérdidas auditivas realizando estimaciones de la prevalencia, gravedad y distribución de la pérdida auditiva en la población mundial a través de revisiones sistemáticas (en 2008, 2013 y 2016) de encuestas epidemiológicas representativas utilizando un total de 215 fuentes en 77 países. El estudio GBD estima que aproximadamente 70 millones de niños menores de 15 años tienen pérdida auditiva, afectando considerablemente el desarrollo de las habilidades lingüísticas, la alfabetización, el comienzo de la educación y, por lo tanto, la cognición y el bienestar social (Haile *et al.*, 2021).

En México, se estima que viven aproximadamente 4 250 910 personas con discapacidad y limitación para oír aun usando aparato auditivo, lo que representa el 3.37% de la población total (Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI], 2021) del cual el 52% está conformado por hombres y el 48% por mujeres. Además, cerca del 6.77% (287 993) de las personas sordas se encuentran en un rango entre los 0 y los 19 años de edad.

La discapacidad auditiva es un término genérico que hace referencia a todos los tipos, las etiologías y los niveles de pérdida auditiva (Trezek *et al.*, 2010). Cabe resaltar que independientemente de la causa o la localización del daño que ocasiona la sordera, el grado de pérdida auditiva es un término audiológico general que se refiere a la agudeza de la audición y se mide en decibelios (dB), una unidad exponencial de intensidad de



sonido. Cuando se habla de la severidad de un déficit auditivo, convencionalmente se describe en términos de un umbral de audición que es la intensidad mínima que puede ser percibida por el paciente el 50% de las ocasiones. Lo que comúnmente se reporta para criterios diagnósticos es el umbral promedio de tonos puros (PTA, por sus siglas en inglés, *Pure Tone Average*) en el mejor oído (sin aparato) en tres frecuencias importantes para la percepción del habla: 500, 1000 y 2000 Hz. Este promedio tiene implicaciones importantes en las alternativas viables de métodos de comunicación, así como en el pronóstico de la oralización (adquisición del lenguaje oral). Sin embargo, como señalan Ling y De Manrique (2002), especialmente en los niños con pérdida auditiva profunda, no hay una relación clara entre el PTA y la habilidad para el reconocimiento de las palabras. Un ejemplo sería el caso de dos niños, ambos con un PTA de 95 dB, uno es capaz de discriminar palabras con un 70% de precisión, mientras que el otro lo hace con sólo un 24%.

Existen ligeras variaciones en cuanto a los rangos de severidad del déficit auditivo. En la Tabla 1, se muestran los rangos que corresponden a los diferentes grados de severidad según los estudios epidemiológicos de la OMS (2021) y de acuerdo con el estudio GBD 2019. Ambos definen como déficit auditivo aquellas hipoacusias con umbrales de audición mayores de 30 dB en niños y de 40 dB en adultos. Un paciente con un grado de pérdida auditiva moderada presenta dificultad para oír una conversación normal, ya que la intensidad de esta varía entre los 50 y los 65 dB. Aquellos pacientes con grados de pérdida superiores son incapaces de percibir muchos de los ruidos de su entorno, incluido el lenguaje oral, por lo que se les dificulta adquirir el lenguaje por la vía auditiva. Cuando la sordera profunda se presenta desde temprana edad, el déficit sensorial repercute de manera global en la vida del individuo que la padece, ya que la audición juega un papel crucial en la adquisición y el desarrollo del lenguaje.

Las distintas causas de la sordera son un importante factor de variabilidad entre los individuos sordos. Estas se dividen en dos grandes tipos, las sorderas congénitas y las sorderas adquiridas. Sin embargo, en 33% de los casos no es posible determinar la etiología con exactitud (Marchesi, 1998). De acuerdo con el cuestionario ampliado del INEGI se estima que en México el 9.65% de las pérdidas auditivas en edades

tempranas se originan alrededor del nacimiento, y se relacionan en gran medida con factores genéticos, factores no genéticos e incluso con complicaciones durante el embarazo (por ejemplo, rubéola, sarampión, varicela) y durante el parto, tales como hipoxia e ictericia severa neonatal. La mayoría de las sorderas congénitas son de carácter autosómico recesivo y únicamente el 10% de las sorderas congénitas son de herencia autosómica dominante. La mutación más comúnmente reportada es en el gen de conexina26 (Cx26); sin embargo, se han identificado alrededor de 11 genes relacionados con este tipo de sordera no sindrómica (Morton, 1991; Steel, 1998).

*Cuadro 1. Clasificación de los grados de pérdida auditiva*

<i>Grado de pérdida auditiva</i>	<i>OMS 2021</i>	<i>GBD 2019</i>
Leve	26-40 dB	20-34 dB
Moderada	41-60 dB	35-49 dB
Moderada severa	-----	50-64 dB
Severa	61-80 dB	65-79 dB
Profunda	≥ 81 dB	80-94 dB
Completa	-----	≥ 95 dB

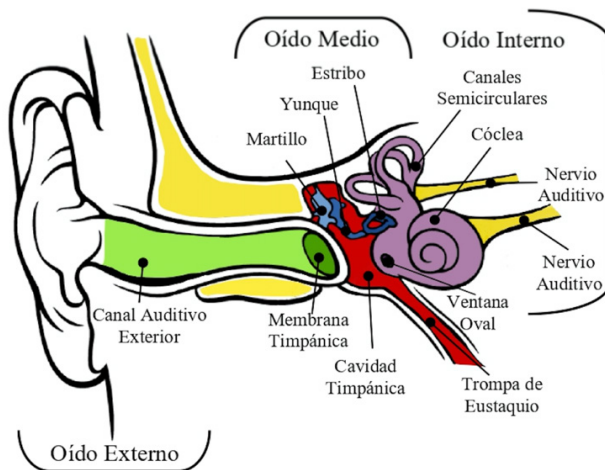
*Fuente:* Se muestra la clasificación de los grados de pérdida auditiva de acuerdo con estudios epidemiológicos de la OMS (2021) y *The Global Burden of Disease (GBD) Study 2019*. dB: decibelios.

Las sorderas adquiridas, excluyendo aquellas relacionadas con el envejecimiento, tienden a asociarse con otros trastornos o alteraciones de otro tipo y constituyen en México el 25.23% de los casos (INEGI, 2021b). La causa más común son las infecciones de oído crónicas, seguido de otras enfermedades como la rubéola y la meningitis, la administración de antibióticos ototóxicos (por ejemplo, aminoglicósidos), traumatismo o exposición a ruido con niveles de intensidad nocivos. La incidencia de las sorderas adquiridas ha disminuido con los avances médicos que permiten un mejor control de las enfermedades causales y la prohibición del uso de ciertos medicamentos. No obstante, de acuerdo a las estadísticas de la OMS, la implementación de mejores medidas

preventivas de salud pública e inmunización podrían prevenir el 50% de las sorderas adquiridas.

Los tipos de sordera se pueden clasificar de acuerdo con su etiología, pero también existe una clasificación que se relaciona con la parte específica en el sistema auditivo en donde se localiza el daño responsable del déficit. En la Figura 1 se señalan las tres partes principales en la que este se divide: el oído externo, el oído medio y el oído interno, además de mostrar las pequeñas estructuras que conforman cada una de ellas. En este contexto anatómico, las hipoacusias se clasifican en: hipoacusia conductiva, hipoacusia neurosensorial o hipoacusia mixta. Las hipoacusias conductivas se relacionan con alteraciones en el oído externo o medio, las de tipo neurosensorial en el oído interno y las mixtas existen cuando se presentan ambos tipos de alteraciones.

Figura 1. Esquema de la estructura anatómica del oído humano



Fuente: Adaptado de Wikimedia Commons (2009) [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Anatomy\\_of\\_the\\_Human\\_Ear.svg](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Anatomy_of_the_Human_Ear.svg)

Los medios alternativos de comunicación que pudieran beneficiar al individuo en el desarrollo del lenguaje hablado dependen en gran medida del tipo de sordera. Por ejemplo, los sordos con hipoacusia conductiva pueden utilizar un auxiliar auditivo que amplifique el sonido.

Las alteraciones en la parte externa y media del oído pueden ser causadas por una otitis media producida por infecciones o bloqueos de las trompas de Eustaquio, por una otoesclerosis, por lesiones traumáticas y por faringoamigdalitis, todo lo cual impide una vibración adecuada del tímpano y los huesecillos en respuesta a las ondas sonoras. Sin embargo, en este tipo de hipoacusia, las estructuras del oído interno encargadas de la codificación neural del sonido están intactas, por lo tanto, sí se puede codificar, siempre y cuando, las vibraciones lleguen a esta parte interna con una intensidad adecuada. En los casos que no se producen lesiones permanentes, este tipo de sordera puede ser temporal y reversible si recibe tratamiento farmacológico o incluso con una intervención quirúrgica.

Por otro lado, la hipoacusia neurosensorial es más grave y de pronóstico más reservado. Se asocia con alteraciones en la cóclea (pérdida de células ciliadas o malformaciones), daño en el nervio vestibulo-coclear o en la corteza cerebral encargada del procesamiento auditivo. Algunas de las causas de este tipo de sordera son las malformaciones del oído interno (por ejemplo, malformación de Mondini), medicamentos ototóxicos, neurinoma del acústico y otras diversas lesiones cerebrales. Los sordos con hipoacusia neurosensorial, sólo se benefician de los audífonos digitales que amplifican el sonido en frecuencias específicas, de acuerdo con sus necesidades individuales, cuando aún se cuenta con suficientes células ciliadas funcionales en la cóclea. En una pérdida en la audición mayor a los 90 dB las personas con sordera obtienen pocos beneficios de un amplificador de señales auditivas. Los aparatos auditivos se han usado sólo como una forma de ayudar a las personas con sordera severa en la lectura de labios durante la comunicación oral (Yuan *et al.*, 2003).

Las alternativas disponibles que existen para la oralización de pacientes con sordera neurosensorial profunda son los implantes cocleares y los implantes auditivos de tronco encefálico. La función de los implantes cocleares es sustituir la función de la cóclea mandando señales directamente hacia el canal del nervio auditivo por medio de electrodos implantados quirúrgicamente en los ductos de la cóclea, estos electrodos convierten la energía acústica en señales eléctricas. Lamentablemente, los implantes cocleares no son una opción viable para algunas personas con sordera profunda que no tienen el nervio auditivo o que está

ausente o dañado. En estos casos, el implante auditivo de tronco encefálico es una alternativa, se implanta directamente este aparato en los centros de procesamiento auditivo del tronco del encéfalo, traspasando la cóclea y el nervio auditivo, para su estimulación directa. Sin embargo, no es una posibilidad para todos acceder a un implante auditivo, por un lado, porque no cumplen con la estructura neuroanatómica para ello y, por otro, por su alto costo económico. En México, el costo aproximado de un implante coclear oscila alrededor de medio millón de pesos, adicionalmente, una vez que el individuo ya cuenta con un implante, el valor de la actualización del procesador es de alrededor de 310 mil pesos, a lo que se suma la necesidad de afrontar la compra de refacciones con un alto costo económico (Ayala, 2019). Por lo tanto, el costo es una limitante importante para que alguien pueda acceder a esta tecnología, que además requiere una intervención quirúrgica y años de terapia del lenguaje para que la persona aprenda a procesar los sonidos que son transmitidos por el implante. Se ha descrito que la implantación en una edad temprana es el predictor más importante de resultados favorables en esta intervención quirúrgica.

Por último, la hipoacusia mixta es la pérdida auditiva como resultado de una combinación de problemas conductivos y neurosensoriales. Las causas pueden abarcar cualquier combinación de los determinantes de hipoacusia conductiva y neurosensorial mencionados previamente.

## **Implicaciones cognitivas de los déficits auditivos**

La sordera profunda prelocutiva implica no sólo una deficiencia sensorial específica, sino la incapacidad para adquirir el lenguaje oral del modo habitual. Lo anterior tiene importantes repercusiones sobre el neurodesarrollo del individuo, ya que la cognición y el lenguaje están íntimamente entrelazados y este vínculo se forja durante los primeros meses de vida. El lenguaje proporciona una "amplia red facilitadora" que promueve otros procesos fundamentales del aprendizaje (Vouloumanos & Waxman, 2014), como, por ejemplo: el aprendizaje de palabras abstractas (Ferguson & Lew-Williams, 2016), el aprendizaje asociativo (Reeb-Sutherland *et al.*, 2011) e incluso, el aprendizaje de respuestas

condicionadas (Gervain *et al.*, 2012). Además, el lenguaje ejerce una influencia importante sobre la formación de conceptos, promoviendo a temprana edad la categorización a través de su función comunicativa (Ferguson & Waxman, 2016). Con el desarrollo del lenguaje se adquiere una herramienta que facilita la codificación de información perceptual, al igual que la habilidad de combinar conceptos elementales para formar conceptos más complejos (Chomsky, 2011).

El estudio de la relación entre la privación auditiva desde temprana edad y la cognición ha sido un tema delicado y de difícil abordaje para la comunidad científica, ha tenido distintos enfoques que han evolucionado desde perspectivas que argumentan que los déficits auditivos ocasionan un “retraso cognitivo” que hace a los sordos intelectualmente inferiores a sus pares oyentes (Myklebust, 1960; Pintner & Patterson, 1971), hasta una visión más equilibrada que interpreta las diferencias reportadas en algunos de los dominios cognitivos, no como resultado de la sordera *per se* que causa una deficiencia, sino como el resultado de la interacción de varios factores. Entre los factores mencionados por Tharpe, Ashmead & Rothpletz (2002), se encuentran las estrategias para resolver tareas, las cuales están influenciadas por el método de comunicación primario del individuo sordo, y la cantidad de conocimiento cotidiano, conceptual y estratégico con la que éste cuenta (Bebko & Metcalfe-Haggert, 1997).

De manera más específica, algunos investigadores han señalado al lenguaje como el factor crucial en el desarrollo de la cognición en los sordos, Katheryn Meadow (1968) fue la primera en postular que la adquisición tardía y empobrecida del lenguaje era el problema primario de los individuos sordos. En la actualidad, hay evidencia suficiente que apoya esta postura (Marschark, 2003; Mayberry, 2002). El desarrollo del lenguaje es crítico para la organización de la memoria y de las habilidades lectoras y numéricas, entre otros aspectos del desarrollo cognitivo (Kushalnagar *et al.*, 2010b).

En la literatura se hace énfasis en la importancia de adquirir un lenguaje completo dentro de los tres primeros años de vida, independientemente de si este es oral o lengua de señas (Chamberlain *et al.*, 2000; Mayberry & Lock, 2003; Mayberry, 2007). Esta conclusión es sustentada por hallazgos en experimentos que comparan ciertas habilidades

cognitivas en sordos nativos (hijos de padres sordos) con las de los sordos profundos con padres oyentes (sordos no nativos). Estos dos grupos se distinguen principalmente por la calidad de la exposición lingüística que tuvieron desde nacimiento, los sordos no nativos fueron expuestos al lenguaje oral, que por su trastorno auditivo es de calidad comunicativa muy limitada porque se reduce a la información visual que obtienen de la lectura labiofacial. En cambio, los sordos nativos fueron expuestos de forma natural a una lengua materna de señas que usan sus padres para comunicarse. Esta experiencia es muy distinta debido a que los sordos señantes nativos adquieren su lengua materna durante las mismas etapas de maduración que los bebés oyentes (Petitto *et al.*, 2004) e incluso presentan balbuceo con las manos con una organización fonética y lingüística similar (Petitto & Marentette, 1991).

Las evidencias que sustentan esta postura también son compartidas por Mayberry (2002) y Marschark (2003), quienes postulan que las habilidades cognitivas de los sordos señantes nativos son equiparables a las de sus pares oyentes. Sin embargo, los resultados en este sentido han sido contradictorios, porque dependen en gran medida de la complejidad de la tarea, del dominio cognitivo que está siendo explorado, y además de factores sociales externos tales como las oportunidades académicas y el estatus socioeconómico. Por lo tanto, estas conclusiones deben ser interpretadas tomando en cuenta las limitaciones mencionadas.

A continuación, se mencionarán las evidencias de algunos estudios que han explorado en poblaciones con sordera diferentes dominios cognitivos como habilidades visuoespaciales, memoria y funciones ejecutivas.

En experimentos que estudian aspectos de percepción visual, se ha documentado un desempeño superior en sordos señantes en comparación a sus pares oyentes. Estos resultados se han reportado en tareas que evalúan la habilidad para cambiar de manera rápida el foco de la atención al rastrear estímulos visuales (Rettenback *et al.*, 1999), en la rapidez de rotación mental de figuras tridimensionales (Chamberlain, 1994), en la detección visual de movimiento (Neville & Lawson, 1987) y la detección de la lengua de señas en la periferia (Swisher, 1993), en la discriminación de rostros en diferentes orientaciones espaciales (Bellugi *et al.*, 1990), y en la discriminación de expresiones faciales de asco y miedo (Goldstein & Feldman, 1996). En un estudio que exploró los efectos

del bilingüismo-bimodal en sordos, se observó que estos cuentan con una ventaja en cuanto a la flexibilidad atencional en tareas visuales con carga cognitiva que requieren un procesamiento de nivel superior (Kushalnagar *et al.*, 2010a).

Un aspecto importante que se debe tomar en cuenta al analizar los resultados de la mayor parte de los estudios que han explorado la retención de información en memoria inmediata y la capacidad de memoria de trabajo en poblaciones con sordera, es que se ha empleado material lingüístico escrito en inglés y no en lengua de señas, sin tomar en cuenta el grado de conocimiento del idioma o incluso la habilidad lectora de los participantes. Una de las hipótesis para explicar el porqué los sordos señantes tienden a recordar un menor número de ítems en tareas que evalúan el *span* (capacidad) de memoria verbal, en comparación a sordos oralizados y sus pares normoyentes, es que los sordos señantes emplean estrategias menos eficientes de retención de información a través de códigos visuales (Marshark, 2003), en lugar de códigos verbales que facilitan el sostenimiento y manipulación temporal de secuencias, y la evocación serial (Musselman, 2000). Se ha reportado una reducción en la capacidad de la memoria inmediata para palabras escritas y dígitos en sordos señantes, que abarca de 2 a 5 estímulos. Sin embargo, los resultados en sordos oralizados son distintos, debido posiblemente a que emplean códigos verbales, lo que hace que su capacidad sea más similar a la de personas oyentes. Otra posible explicación de las diferencias en la capacidad de memoria, es que toma más tiempo reproducir señas que palabras articuladas y, por lo tanto, estas abarcan más espacio en los almacenes de la memoria de trabajo que tiene una capacidad limitada (Marschark & Harris, 1996). En contraste, cuando Furth (1966) utilizó figuras complejas (elementos no lingüísticos) para evaluar la capacidad de memoria, los sordos se desempeñaron mejor que sus pares oyentes, excepto cuando la presentación de los estímulos y el orden de evocación fueron seriados. Este fenómeno reafirma la importancia que tienen las estrategias lingüísticas de codificación y cómo impactan sobre la capacidad de memoria.

También se ha planteado que las diferencias descritas en memoria y otras habilidades cognitivas, podrían deberse a un menor acceso a las relaciones conceptuales abstractas que influye de manera importante en



cómo se organiza y clasifica la información (Marschark, 2003; Marschark y Hauser, 2008). Un claro ejemplo, es el estudio de Marschark y Everhart (1999) que demostró que los niños sordos son menos propensos a utilizar información categórica para resolver problemas en un juego de deducción. En estudios previos que incursionaron en la exploración del desarrollo conceptual, como Furth (1963), que caracterizan el tiempo de aprendizaje de conceptos abstractos en niños sordos y oyentes, no han encontrado diferencias en el tiempo de aprendizaje de conceptos simples como igualdad y simetría, pero sí en aquellos más complejos que dependen de asociaciones o de conceptualización lingüística como en el concepto de oposición. En otro estudio, Furth (1966) observó un desarrollo tardío en la capacidad para utilizar símbolos abstractos y seguir reglas de lógica. Estas diferencias en la complejidad y la profundidad del conocimiento conceptual, son precisamente, las que tienen implicaciones que trascienden más allá de un dominio cognitivo o un entorno en particular.

De manera general en el ámbito académico, diversos trabajos de investigación han demostrado que en comparación con los estudiantes normoyentes, es menos probable que los estudiantes con déficits auditivos procesen de manera automática relaciones entre conceptos o estímulos en múltiples dimensiones (Marschark & Wauters, 2008). Como resultado, el conocimiento conceptual de estudiantes con déficits auditivos a menudo parece tener una interconexión más débil y menos rica que la de sus compañeros normoyentes. La falta de procesamiento integrador automático entre conceptos, durante el aprendizaje, probablemente también contribuya a los hallazgos recientes que indican la dificultad de los estudiantes con sordera para vincular la información obtenida en las clases en el aula con los materiales de lectura, aunado al relativo poco autoconocimiento que tienen de este hecho.

Por último, es importante mencionar que la audición no sólo juega un importante papel en la cognición, sino también en el bienestar psicológico de la persona y en la formación de una identidad dentro de un contexto social. La gran mayoría de los niños sordos están privados de un elemento crítico del desarrollo de la ecología del lenguaje, del contexto comunicativo e informativo que comparte un niño y su cuidador (Campbell & MacSweeney, 2004), todo esto puede ser devastador

en la formación de fuertes vínculos maternos durante el desarrollo y representar una gran limitante para la convivencia familiar. De hecho, se ha descrito que la pérdida auditiva puede generar sentimientos de aislamiento y soledad (Schick *et al.*, 2005).

## **La exploración del tacto para la percepción de los sonidos**

La exploración del sentido del tacto como medio alternativo de recepción del lenguaje y como complemento importante para el aprendizaje del habla en personas con ciertos déficits sensoriales ha sido un área de investigación que podría tener implicaciones clínicas importantes. Es por esto que, desde mediados del siglo XVIII, se ha estudiado como una opción de apoyo para la mayoría de las personas con hipoacusia profunda, que como ya se ha mencionado, no se benefician de audífonos de sordera y/o que no tienen la posibilidad de ser implantados por diversos factores, como la edad, condiciones médicas o limitaciones económicas.

Particularmente, la interpretación táctil del habla oral basada en la capacidad de percibir los sonidos del habla a través del sistema somestésico tiene una larga historia. Los primeros registros se remontan a 1924, cuando Joseph Gault realizó varios experimentos en los que entrenó a un sujeto, en el cual se simulaban condiciones de sordera de forma artificial, para identificar palabras basándose en las vibraciones percibidas en la palma de su mano. Las palabras se emitían hablando a través de un tubo que él denominó “*Teletactor*”, con el objetivo de lograr que los sordos “escucharan a través de la piel”.

El interés por el uso del sentido del tacto como medio de comunicación existe desde hace muchos años, su potencial de recibir información de forma táctil queda bien ilustrado por el método Tadoma, un método de comunicación verbal táctil no relacionado con dispositivos (Reed *et al.*, 1985; Reed, 1996), desarrollado como alternativa para los sordociegos. El método Tadoma consiste en la percepción de vibraciones producidas por un hablante, ya que el receptor se coloca una mano en la cara y el cuello con el pulgar apoyado ligeramente en los labios. Mediante una práctica exhaustiva, el receptor aprende a comprender el habla integrando diversas acciones relacionadas con la producción del habla, como los

movimientos de los labios y la mandíbula, el flujo de aire en la boca y las vibraciones en el cuello.

Aunque el método Tadoma en la actualidad no se utiliza ampliamente, tiene un importante significado histórico en el estudio de la comunicación verbal táctil, ya que establece el antecedente en la investigación científica del potencial que pueden tener otras vías sensoriales alternativas que compensen o complementen los sentidos afectados. También, desde hace varias décadas, su estudio ha sido relevante en el diseño de sistemas artificiales transformadores de ondas acústicas a patrones táctiles para proveer la comunicación efectiva a distancia. Reed y colaboradores (1985) demostraron que el sentido del tacto puede ser un canal eficaz para percibir sonidos del habla.

En sus inicios, la sustitución sensorial tenía como objetivo principal proporcionar a los usuarios información sobre el entorno a través de un canal sensorial distinto del utilizado normalmente. Paul Bach-y-Rita junto con Stephen Kercel (2003) señalan que los estudios sobre la sustitución sensorial han demostrado que el cerebro tiene la capacidad de adaptarse a la información que entra por una vía sustituta de una vía sensorial dañada o completamente impedida, gracias a los avances en la tecnología de instrumentos diseñados para desarrollar sistemas de compensación de la pérdida sensorial. Bach-y-Rita y Kercel demostraron que el cerebro puede utilizar la información provista por un receptor artificial a través de un órgano sensorial intacto (como el oído o la piel) para compensar la pérdida de la vista o el mal funcionamiento del sistema vestibular debido a la capacidad plástica del cerebro. Esta capacidad de sustituir una vía sensorial dañada o impedida por otra vía sustituta, conocida como sustitución sensorial, puede ocurrir entre diferentes sistemas sensoriales, por ejemplo: tacto-visual, tacto-auditiva o auditiva-visual. El sistema de sustitución sensorial más exitoso hasta el momento es el Braille, en el cual la información del lenguaje escrito, que normalmente se capta a través de la vista, es procesada a través de las yemas de los dedos. Numerosos estudios han demostrado que este fenómeno puede producirse en distintos sistemas sensoriales, como el del tacto a la vista (Bach-y-Rita, 2004), y que la información visual, auditiva y táctil, puede ser procesada por los mecanorreceptores cutáneos

consiguiendo la sustitución tacto-visión y la sustitución tacto-auditiva (Kaczmarek *et al.*, 1991).

En el caso de las personas sordas, la sustitución sensorial audio-táctil consiste en sustituir la vía auditiva por la vía somatosensorial como medio de codificación de los sonidos. Por lo tanto, la percepción del sonido ya no depende de capacidades auditivas residuales, sino del funcionamiento de otra modalidad sensorial no afectada. La estimulación mecánica producida por las ondas sonoras en una frecuencia determinada puede ser detectada en las yemas de los dedos por mecanorreceptores de la piel llamados corpúsculos de Pacini, cuya estructura encapsulada multilaminar está especializada en detectar vibraciones.

Con el principio de la sustitución sensorial, la aplicación de Tadoma como alternativa para la recepción del lenguaje oral fue clave para la base teórica del desarrollo de dispositivos táctiles artificiales (Yuan *et al.*, 2003). Del mismo modo, la investigación de las opciones de recepción táctil del habla mediante dispositivos, sentó las bases para el diseño y la implementación de codificadores táctiles que filtran una forma de onda acústica y la transducen a patrones vibratorios que se sienten en la piel. Varios estudios han explorado la percepción del habla a través del sistema somatosensorial empleando dispositivos de estimulación vibrotáctil para transmitir información sonora y del habla a personas con deficiencias auditivas. Los primeros trabajos estudiaron la transmisión de información de intensidad temporal, sobre todo pistas prosódicas y cambios de entonación de contornos de tono vibrotáctiles, a través de ayudas táctiles de un solo canal que proporcionaban estimulación que codificaba sólo la frecuencia fundamental de la voz (F0) para complementar la lectura de labios (Plant & Risberg, 1983; Rothenberg & Molitor, 1979), mientras que los experimentos posteriores emplearon dispositivos multicanal para transmitir información espectral dirigida específicamente a pistas fonémicas. Algunos experimentos incluso se propusieron evaluar comparativamente a participantes sordos con diferentes experiencias con audífonos, empleando tres tipos diferentes de dispositivos de estimulación: un dispositivo F0 de un solo canal, un dispositivo de ocho canales y un *vocoder* de 16 canales (Bernstein *et al.*, 1998). Este estudio de Bernstein y colaboradores comprobó que los sordos con experiencia en el uso prolongado de aparatos auditivos desde edades tempranas tenían

la capacidad de beneficiarse al máximo de aparatos de estimulación vibrotáctil para procesar efectivamente información del lenguaje hablado. Concluyeron que el funcionamiento óptimo de estos aparatos depende de muchos factores, como la edad de inicio de la sordera, si sucedió antes o después de la adquisición del lenguaje oral, de la capacidad de lectura de labios y del uso previo de audífonos para sordos.

En 2002, se desarrolló un nuevo dispositivo de estimulación vibrotáctil portátil, un dedal que se coloca en el dedo índice llamado SEVITAC-D\*. El dispositivo cuenta con una capacidad de registro con un ancho de banda de 10 Hz a 10K Hz, una batería de litio de 4.2v con una duración de 72 horas, tiene además un procesador con dimensiones de 5cm x 5cm x 1.5cm y pesa 80 gramos, que puede ir colgado o colocado sobre un brazo por medio de un brazalete. El dispositivo es una membrana plástica que se coloca sobre el dedo índice y cuenta con un micrófono no direccional con un alcance de aproximadamente 3 metros que capta la información sonora circundante. A diferencia de los aparatos vibrotáctiles anteriores, este no transforma ni filtra las ondas acústicas de un sonido en una sola señal que transmite únicamente una frecuencia fundamental (Plant & Risberg, 1983), ni tampoco descompone el estímulo sonoro en canales que codifican la frecuencia principal en bandas de frecuencia determinadas (Bernstein *et al.*, 1998), de modo que el sujeto percibe una vibración en el dedo que es producto de todos los componentes acústicos de un sonido complejo y no una distorsión de los sonidos del entorno.

## **Estudios recientes sobre la discriminación vibrotáctil de los sonidos**

### **¿Es posible discriminar distintas propiedades físicas del sonido a través del tacto?**

Como se mencionó en la introducción, la base de la decodificación vibrotáctil de los sonidos del lenguaje se basa en la detección, discriminación e identificación de las características fundamentales de las ondas sonoras, como la amplitud, la frecuencia y la duración. Las pruebas

empíricas subrayan la importancia de un procesamiento neural adecuado de estas tres características de un sonido.

La discriminación de frecuencias y la detección de altas frecuencias son cruciales para distinguir fonemas, notas musicales y sonidos más complejos. Los tonos puros consisten en formas de onda sinusoidales de frecuencia única sintetizadas digitalmente. La frecuencia es una propiedad física del sonido, una medida objetiva de la frecuencia de ciclo de una forma de onda relacionada con la experiencia perceptiva auditiva del tono. En general, los tonos puros de alta frecuencia se perciben como sonidos agudos y los tonos puros de baja frecuencia como sonidos graves. Sin embargo, la composición espectral de los sonidos ambientales, como los generados por los instrumentos musicales y los sonidos vocales del habla, es mucho más compleja. Por lo tanto, la naturaleza simple de los tonos puros los hace muy útiles para explorar los aspectos conductuales y los correlatos neurofisiológicos de la discriminación vibrotáctil de los sonidos elementales.

Existen grandes similitudes entre los sistemas sensoriales del tacto y la audición, ya que ambos pueden codificar la frecuencia temporal de los patrones oscilatorios generados por la presión mecánica (Bolognini *et al.*, 2012). La deformación estructural de las cápsulas mecanorreceptoras y el desplazamiento mecánico de las células ciliadas de la cóclea desencadenan señales neurales (Orr *et al.*, 2006). Se ha descrito que la discriminación de frecuencias a través de la vía auditiva depende de la organización tonotópica de las células ciliadas de la cóclea y de la forma en cómo estas para codificar los sonidos complejos, los descomponen en la frecuencia fundamental y sus armónicos. En cuanto a la vía somatosensorial, varios estudios han informado de hallazgos compatibles con un modelo de cuatro canales de sensibilidad táctil de la yema del dedo, en el que los canales de procesamiento de la información presentan selectividad de frecuencia, suma espacial y suma temporal. En concreto, la selectividad de frecuencia de estos canales se debe a las características fisiológicas de las fibras nerviosas pacinianas, y a dos tipos de fibras nerviosas no pacinianas, que son de adaptación rápida y de adaptación lenta (Gescheider *et al.*, 2002).

Ambas modalidades sensoriales transducen la energía física de las ondas sonoras en excitación neuronal; sin embargo, el sistema sensorial táctil tiene un rango de respuesta de frecuencia más estrecho que el sistema auditivo, aproximadamente de 2 Hz a 1000 Hz en comparación con el de la audición que va de 20 Hz a más de 20 kHz (Gescheider *et al.*, 1992; Rahman *et al.*, 2020). La experiencia perceptiva táctil dependerá de la frecuencia de onda de la estimulación vibrotáctil, la sensación no es la misma para toda la gama de frecuencias. En el rango de *flutter* o de cosquilleo (16 -34 Hz), la vibración se percibe como discreta, y por encima de 50 Hz, la estimulación se percibe como un continuo (Hegner *et al.*, 2010). Además, los umbrales de frecuencia pueden variar en función del lugar del cuerpo que se estimula (Verrillo & Capraro, 1974), de la temperatura (Verrillo & Bolanowski, 2003), del tamaño del área de contacto (Verrillo, 1963) y de la duración de la vibración (Verrillo & Smith, 1976).

Young, Murphy y Weeter (2015) realizaron un experimento que confirmó que los seres humanos son capaces de distinguir entre formas de onda sinusoidales puras y complejas con forma periódica no sinusoidal. Asimismo, Birnbaum (2007) sugirió que, dentro del rango de 20 Hz a 40 Hz, el umbral de detección de vibraciones es independiente de la frecuencia de vibración. Sin embargo, el umbral de sensibilidad entre las frecuencias de 40 Hz y 700 Hz es una función de la frecuencia, con un pico de sensibilidad alrededor de los 250 Hz.

El área del cuerpo con mayor sensibilidad a la respuesta del sistema somatosensorial a diferentes frecuencias de estimulación sinusoidal es la yema del dedo índice, esta es una característica fundamental cuando el objetivo es el explorar el potencial de los dispositivos de comunicación táctil para complementar la lectura labial en personas sordas profundas. Se ha demostrado que, únicamente a través de la percepción vibrotáctil, las personas sordas pueden distinguir el timbre de distintos instrumentos musicales (Russo *et al.*, 2012) y discriminar el timbre particular de la voz de interlocutores masculinos y femeninos (Ammirante *et al.*, 2013).

### **¿Se puede diferenciar exitosamente entre tonos agudos y graves empleando un aparato de estimulación vibrotáctil que se coloca en la yema del dedo índice?**

Además de buscar mejorar el desempeño en actividades que requieren del procesamiento e identificación de los sonidos a través del tacto, las investigaciones centradas en el aprovechamiento de aparatos de estimulación vibrotáctil por parte de los sordos, se han interesado por conocer los cambios plásticos derivados de ese aprendizaje a través de la técnica conocida como electroencefalografía. La electroencefalografía (EEG) es una técnica electrofisiológica que permite registrar la suma de potenciales post-sinápticos de conjuntos de neuronas corticales y subcorticales que genera campos eléctricos detectables por electrodos inertes colocados en la superficie del cuero cabelludo. La actividad eléctrica cerebral espontánea permanece constante (en sueño y vigilia) y es totalmente aleatoria e independiente de estímulos específicos. Los Potenciales Relacionados a Eventos (PREs) son cambios rápidos en la actividad eléctrica cerebral que se dan en respuesta a eventos o estímulos específicos. Los PREs se obtienen al promediar varios segmentos del EEG que correspondan a la repetición de estímulos con las mismas características (Carretié, 2001; Gumá-Díaz & González-Garrido, 2001). En particular, la técnica de los PREs es de gran utilidad para estudiar diferentes funciones cognitivas como la memoria, el lenguaje, la conciencia y la atención.

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una línea de investigación enfocada en el estudio de los cambios plásticos derivados del entrenamiento en el reconocimiento de diferentes propiedades del sonido, usando la estimulación vibrotáctil en personas con sordera profunda, sobre la actividad eléctrica cerebral. El primer experimento que se realizó en esta línea de investigación empleó la técnica de PREs para explorar los cambios electrofisiológicos en adultos jóvenes con sordera profunda en comparación con jóvenes con audición normal (González-Garrido *et al.*, 2017), en una tarea de discriminación vibrotáctil de tonos de distintas frecuencias, usando el dispositivo SEVITAC-D<sup>®</sup>.

Es importante señalar que las poblaciones de pacientes, por lo general, constituyen muestras con una gran variabilidad, por las diferencias



en la gravedad y las consecuencias de la pérdida de audición, además de las diferencias en el ambiente en el que se han desarrollado, en las experiencias de aprendizaje que han tenido y en la capacidad de aprendizaje inherente a cada individuo, todo esto contribuye a la variabilidad de los resultados terapéuticos y por ende en los resultados de las investigaciones.

En este primer estudio participaron catorce jóvenes con sordera bilateral profunda (media de pérdida auditiva de tonos puros binaurales superior a 90 dB), que habían nacido sordos o habían sufrido una pérdida auditiva en los primeros seis meses de vida. La sordera profunda es la forma más pronunciada de pérdida de audición. Todos los participantes sordos eran diestros y tenían entre 13 y 31 años (media: 21.96, *DE*: 6.63 años). Sólo un participante había nacido de padres sordos y había adquirido de forma natural la Lengua de Señas Mexicana (LSM) como lengua materna. En cambio, los otros 13 habían recibido una instrucción en LSM al comenzar la escuela primaria, aproximadamente a los siete años. Todos ellos se comunicaban principalmente a través del LSM, y sólo cuatro de los que portaban regularmente audífonos de sordera estaban parcialmente oralizados.

El grupo control estaba conformado por participantes con umbrales de audición normales, que tenían la misma edad y sexo (siete varones; edad promedio: 21.93 años, *DE*: 5.02 años) que los individuos del grupo de sordos. Al inicio del estudio, evaluamos mediante una entrevista clínica que los participantes de los dos grupos no tuvieran antecedentes personales o familiares de enfermedades psiquiátricas, neurológicas o neurodegenerativas y que tuvieran un examen neurológico normal.

Dado que nuestro objetivo era evaluar los cambios relacionados con el entrenamiento en la discriminación vibrotáctil de frecuencias sonoras, los participantes realizaron el mismo experimento de discriminación de tonos agudos y graves en dos momentos distintos. El primero se realizó sin experiencia previa en discriminación vibrotáctil. El segundo se realizó tras completar cinco sesiones de entrenamiento con un sistema estimulador portátil (modelo adaptado del SEVITAC-D\*), colocado en el dedo índice derecho.

El breve programa de entrenamiento fue impartido por un instructor en 2.5 semanas, con sesiones individuales de una hora con una

frecuencia de dos a tres veces por semana. Se enseñó a los participantes a identificar y discriminar secuencias de tonos puros, con frecuencias y duraciones variables, y sonidos no verbales más complejos como sonidos naturales de animales (ladridos, mugidos, etc.) y sonidos asociados a objetos (la sirena de una ambulancia, una melodía de piano, el timbre de un teléfono, etc.). El diseño y la metodología del programa de entrenamiento se tratarán en detalle en otra sección de este capítulo.

Antes y después del programa de entrenamiento, los participantes realizaron una tarea experimental con el registro simultáneo del EEG, que consistía en una variante del paradigma clásico de *odd ball* con la presentación de estímulos frecuentes e infrecuentes. Se administraron en forma secuencial un total de 150 tonos en la yema del dedo índice derecho a través de un estimulador vibrotáctil portátil conectado a la salida de audio de una computadora. Se presentaron aleatoriamente dos tonos puros sintetizados digitalmente, uno grave de 700 Hz y otro agudo de 900 Hz, ambos con una duración de 200 milisegundos (mseg), con un intervalo entre los tonos de 1500 mseg. La frecuencia de presentación de los tonos fue de 20 (infrecuente): 80 (frecuente), y estas condiciones se contrabalancearon entre los sujetos. Es decir, a la mitad de los participantes se les presentaron 20% tonos agudos y 80% tonos graves y a la otra mitad 20% tonos agudos y 80% tonos graves. En estudios previos sobre la detección vibrotáctil de tonos con diferentes frecuencias (Auer Jr *et al.*, 2007; Levänen *et al.*, 1998), se han discriminado estímulos en rangos de frecuencia mucho más bajos (alrededor de 250 Hz), pero dado que estábamos interesados en explorar la discriminación somatosensorial dentro del rango de frecuencia del espectro del lenguaje, se seleccionaron los tonos dentro de ese rango.

Al realizar la tarea, los participantes estaban cómodamente sentados en una sala insonorizada y blindada eléctricamente, con ambos antebrazos apoyados en reposabrazos y las manos en posición relajada. Se les indicó que miraran a un punto de fijación en forma de cruz en el centro de un monitor para minimizar los movimientos oculares y se les indicó que respondieran pulsando una tecla con el dedo índice izquierdo cada vez que percibieran vibrotáctilmente en el dedo índice derecho el tono infrecuente (el tono puro de 700 Hz o 900 Hz), realizaron varios ensayos de prueba para garantizar la comprensión de la instrucción. Un asistente

de investigación les comunicó las instrucciones en LSM a los participantes sordos y verificó que las entendían correctamente. Los participantes del grupo control recibieron las instrucciones verbalmente por parte del investigador.

Para eliminar cualquier señal auditiva creada por el estimulador portátil, los participantes normoyentes colocaron su mano derecha dentro de una caja de atenuación acústica para garantizar que los tonos no fueran perceptibles auditivamente y sólo se procesaran a través de la vía somatosensorial. Además, se les colocaron tapones de espuma para los oídos diseñados para proporcionar una atenuación de 30 dB y se les colocaron unos audífonos a través de los cuales estuvieron expuestos a ruido blanco de fondo (70 dB SPL).

La actividad eléctrica cerebral se registró simultáneamente en 19 sitios de electrodos según el sistema internacional 10/20 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz y Pz), utilizando un gorro Electrocap comercial. Todos los lugares de registro estaban referenciados a lóbulos cortocircuitados y las impedancias entre electrodos eran inferiores a 5 kOhms. Las señales de EEG y EOG se amplificaron con un filtro de paso de banda de 0.5 a 30 Hz (puntos de corte de 3 dB de curvas de atenuación de 6 dB/octava) con un periodo de muestreo de 5 milisegundos en un sistema MEDICID-04 (Neuronic S. A.).

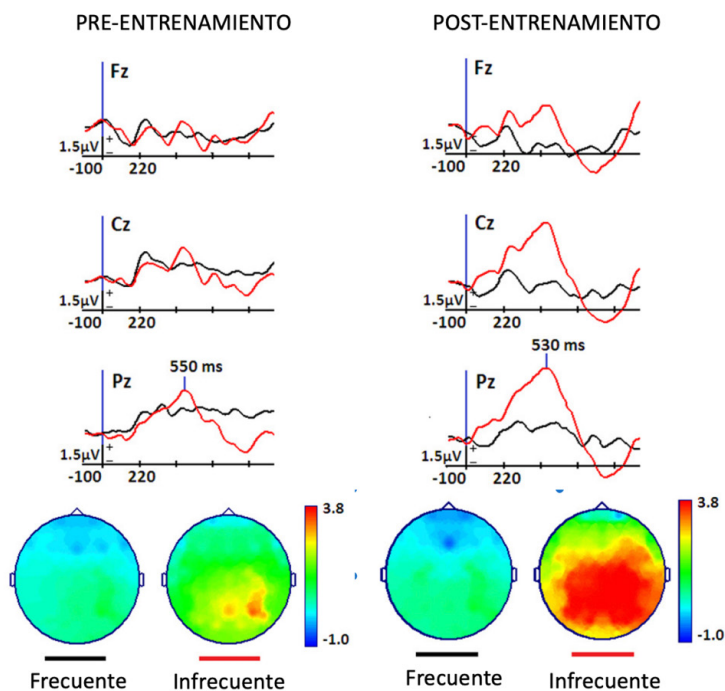
Posteriormente, los datos de cada ensayo se examinaron fuera de línea para promediarlos y analizarlos. Mediante inspección visual, se seleccionaron para cada condición las ventanas correspondientes a los ensayos con respuestas correctas que además estuvieran libres de artefactos. De esta forma, se obtuvieron ventanas temporales de 1 100 mseg en total, que comenzaban 100 mseg antes del inicio del estímulo (utilizado como periodo de corrección de la línea base) y concluían 1 000 mseg después. Se promediaron un mínimo de quince ensayos por condición con el fin de obtener los promedios individuales y grupales para poder observar el componente de los Potenciales Relacionados con Eventos denominado P300, este componente es un cambio de voltaje positivo generado alrededor de los 300 ms posteriores a la presentación de un estímulo, el cual se ha relacionado con la detección de un estímulo relevante, en este caso, la detección del tono infrecuente.

Según los datos conductuales de la tarea, ambos grupos se beneficiaron del entrenamiento vibrotáctil al aumentar significativamente el número de respuestas correctas y disminuir el número de respuestas incorrectas. Los índices de precisión conductual de la tarea de discriminación, basados en la media de respuestas correctas del grupo control, mejoraron del 42% antes del entrenamiento, al 59% posterior a este; mientras que el grupo de sordos profundos mejoró del 48% al 62%. Las pruebas sugieren que, tras completar un breve periodo de entrenamiento de sólo cinco sesiones, todos los participantes mejoraron su capacidad para identificar los tonos agudos y graves, percibidos a través de la estimulación vibrotáctil en el dedo índice derecho, y fueron menos propensos a cometer errores de detección.

Los cambios electrofisiológicos que acompañan a la mejora conductual en la capacidad de discriminación se reflejan en un aumento significativo de la amplitud del componente P300 como resultado del entrenamiento en ambos grupos. En la Figura 2 se puede observar una clara tendencia en el grupo de sordos a mostrar mayores amplitudes después del entrenamiento, que reflejan una nueva capacidad de los individuos para reconocer diferencias entre dos estímulos de diferente frecuencia a través de la yema de los dedos. Además, se encontró una robusta lateralización, con mayor amplitud del componente P300 en el hemisferio derecho en las áreas parietales, durante la discriminación vibrotáctil de estímulos infrecuentes en el grupo de sordos profundos.

Junto con la discriminación somatosensorial de frecuencias, también se ha estudiado la capacidad de distinguir entre estímulos de ondas sonoras de diferente duración o longitud comparando el rendimiento de individuos sordos y normoyentes en diversas tareas en el dominio temporal. El fundamento de que el sistema auditivo desempeña un papel crucial en el desarrollo de un procesamiento temporal eficiente en todas las modalidades sensoriales (Bavelier & Hirshorn, 2010; Dye & Bavelier, 2010; Gori *et al.*, 2012), subyace a esta línea de investigación. Unos pocos estudios recientes han examinado la capacidad táctil para procesar información temporal en condiciones de privación auditiva, aunque estos se han centrado en las habilidades de discriminación temporal visual en el rango de los segundos.

Figura 2. PREs promedio del grupo de sordos profundos en la tarea de discriminación vibrotáctil de tonos de diferente frecuencia (Fz, Cz y Pz) y sus mapas de distribución topográfica correspondientes



Fuente: Elaboración propia.

### ¿Cambia el procesamiento temporal de los estímulos somatosensoriales en función de la experiencia auditiva?

Heming y Brown (2005) realizaron un estudio para examinar si la capacidad de medir el tiempo de la información táctil y visual se veía afectada por la privación auditiva temprana. Midieron los umbrales temporales (la cantidad de tiempo que separa el inicio de dos estímulos sensoriales en las modalidades visual y táctil) en participantes sordos y en controles pareados por edad y sexo. En la tarea táctil se presentaron

pares de estímulos, uno en el dedo medio y el otro en el dedo índice, en dos condiciones experimentales (estimulación unimanual y bimanual), y se pidió a los participantes que realizaran una tarea de juicio de simultaneidad respecto al momento de presentación del par de estímulos. Los umbrales temporales fueron significativamente mayores en el grupo de sordos ( $M= 84.14$  mseg;  $DE = 25.34$ ) que en el de control ( $M= 21.59$  mseg;  $DE = 14.99$ ), lo que sugiere una afectación del procesamiento temporal tras la sordera temprana. Los umbrales temporales significativamente más altos del grupo de sordos en tareas táctiles y visuales pueden atribuirse a la reorganización funcional de las vías neurales que soportan el procesamiento temporal. Es posible que los individuos sordos reclutaran más regiones cerebrales para procesar los aspectos temporales de las tareas sensoriales. Estos y otros resultados experimentales han confirmado una sensibilidad alterada en la discriminación táctil de la información relacionada con el tiempo en adultos que han sufrido una pérdida auditiva temprana en comparación con participantes con audición normal (Bolognini *et al.*, 2012; Heming & Brown, 2005). Sin embargo, los resultados conductuales disponibles son contradictorios y parecen variar en función del tipo de tarea y de los estímulos empleados (Amadeo *et al.*, 2019).

Los experimentos que exploran la percepción vibrotáctil en el dominio temporal en individuos con sordera profunda y controles con audición normal implican tareas muy diferentes. Desde tareas de juicio de simultaneidad de estímulos puntuales (Heming & Brown, 2005), hasta la resolución temporal táctil medida en términos de discriminación temporal de orden de inicio y orden de desplazamiento (Moallem *et al.*, 2010).

Bolognini y colaboradores (2012) también quisieron investigar los efectos de la sordera temprana sobre el papel causal y el momento del reclutamiento de áreas somatosensoriales y auditivas durante la discriminación temporal de estímulos táctiles. Nueve adultos con sordera congénita realizaron tareas temporales y seis de ellos espaciales. Las tareas temporales requerían la distinción de dos estímulos táctiles (vibración larga: 25 mseg vs. vibración corta: 15 mseg), administrados a 100 Hz a los dedos índice derecho o izquierdo, y se les indicó responder sólo a la vibración larga. Utilizaron la estimulación magnética transcraneal (EMT) para estudiar el sustrato neural dirigiéndose al área

somatosensorial primaria (SI) o al córtex de asociación auditiva (giro temporal superior: GTS). La sensibilidad perceptiva (medida como  $d$  prima según la teoría de detección de señales) fue significativamente menor en los individuos sordos que en los controles auditivos sanos, sólo en el procesamiento temporal táctil.

Las pruebas empíricas sugieren que el procesamiento cortical de las características espaciales y temporales de los estímulos táctiles es diferente. El SI contribuye al procesamiento táctil contralateral (Hegner *et al.*, 2010) en una ventana temporal temprana (60-120 msec), mientras que el GTS se recluta habitualmente a los 180 msec en el procesamiento táctil para participar en la discriminación de la información temporal en sujetos oyentes. El experimento de Bolognini y colaboradores demostró que la EMT del GTS en etapas tempranas (60-120 msec) alteraba el procesamiento temporal perjudicando la discriminación táctil de la información relacionada con el tiempo, demostrando así que la audición temprana parece ser crítica para desarrollar un procesamiento temporal eficiente.

En nuestra línea de investigación, también exploramos el procesamiento temporal de estímulos auditivos a través de la estimulación vibrotáctil. Este segundo estudio nos permitió evaluar comparativamente la discriminación vibrotáctil del sonido, ahora implicando directamente un juicio temporal en el dominio del tiempo, antes y después del mismo programa de entrenamiento breve de discriminación diseñado e implementado en el estudio mencionado previamente, para determinar los cambios inducidos por el entrenamiento en las medidas cuantitativas subyacentes del EEG (Ruiz-Stovel *et al.*, 2021). En esta tarea de discriminación temporal, evaluamos una muestra análoga a la estudiada en el primer experimento, compuesta por quince participantes sordos profundos prelocutivos ( $M= 21.84$  años;  $DE = 6.41$  años), siete mujeres y sus controles normoyentes emparejados por edad y género ( $M=21.95$  años,  $DE = 4.84$  años).

Se siguió el mismo procedimiento experimental y el mismo protocolo de registro de EEG que el descrito para el primer estudio (González-Garrido *et al.*, 2017). En la tarea actual, sin embargo, los participantes realizaron una tarea que implicaba la discriminación entre dos tonos puros con la misma frecuencia (700 Hz), pero de diferente duración

(un tono corto de 250 mseg y un tono más largo de 500 mseg). Se les pidió que respondieran únicamente a las vibraciones de larga duración pulsando una tecla con el dedo índice izquierdo, ya que llevaban el estimulador portátil en el índice derecho. En este estudio se analizaron los datos de la actividad del EEG de forma diferente al anterior. En lugar de examinar los PREs para evaluar los cambios electrofisiológicos relacionados con el entrenamiento, ahora nos propusimos a explorar los cambios cuantitativos del EEG en la energía absoluta en las bandas espectrales individuales que van de 0.06 Hz a 30 Hz, que incluyen los intervalos de frecuencia de la banda delta (0.6-3.3 Hz), la banda theta (4-7.3 Hz), la banda alfa (8-13.3 Hz) y la banda beta (14-30 Hz). Las medidas cuantitativas de EEG han demostrado ser útiles para estudiar procesos cognitivos en individuos sanos, como la atención focalizada, la memoria de trabajo, el lenguaje, el aprendizaje y la toma de decisiones, entre varios otros. En consecuencia, el EEG cuantitativo también se ha utilizado para estudiar a pacientes que sufren una amplia variedad de patologías, entre las que se incluyen lesiones cerebrales traumáticas, deterioro cognitivo leve, diversos trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, las enfermedades priónicas, así como el trastorno depresivo mayor y un conjunto considerable de enfermedades psiquiátricas (véase una revisión en Jung *et al.*, 2019), entre muchas otras.

Aplicamos la transformada rápida de Fourier (FFT) para obtener el espectro de potencia. Posteriormente, se calculó la mediana del valor absoluto de energía en cada uno de los 19 sitios de registro de electrodos del sistema de montaje internacional 10/20. Este cálculo se realizó seleccionando quince ventanas libres de artefactos, cada una con una duración de 1500 mseg comenzando 100 mseg antes de la presentación del estímulo, para cada una de las condiciones de la tarea experimental (patrón vibrotáctil largo y corto) antes y después del entrenamiento.

Esta tarea específica, que implicaba una simple discriminación vibrotáctil entre vibraciones sinusoidales largas y cortas de una frecuencia de 700 Hz, arrojó resultados conductuales que no apoyan la noción de que el procesamiento temporal táctil en individuos con sordera temprana esté comprometido, como se ha reportado anteriormente (Bolognini *et al.*, 2012; Heming & Brown, 2005). Hacemos



esta afirmación teniendo en cuenta lo que Amadeo y colaboradores (2019) comentaron sobre los resultados conductuales existentes relacionados con el juicio temporal en participantes sordos; son contradictorios porque parecen variar en función del tipo de tarea y estímulos que se utilicen. La capacidad de discriminación temporal en nuestros participantes sordos, descrita en términos de precisión y promedio de tiempos de respuestas correctas durante la ejecución de la tarea, fue comparable a la de los controles tanto en las condiciones previas como en las posteriores al entrenamiento. El cambio significativo en estas dos variables, consistió en un aumento de la tasa de precisión y una disminución de la identificación falsa de estímulos cortos como largos, se asocia a la modificación conductual relacionada con el entrenamiento. Los porcentajes promedio de precisión mejoraron significativamente del 88.7% al 93.3% después del entrenamiento en el grupo de control, y del 91.33% al 95.33% en el grupo de sordos profundos. Consideramos que este cambio favorable en el rendimiento es un reflejo del proceso facilitador asociado a un tipo específico de aprendizaje perceptivo táctil (Braun *et al.*, 2002) similar al que observamos en el estudio de discriminación de tonos de diferentes frecuencias.

Curiosamente, a pesar de un rendimiento conductual similar entre los dos grupos, la discriminación temporal parece tener mecanismos neurales subyacentes diferentes. Las mediciones cuantitativas del EEG revelan diferentes patrones neurofisiológicos en cada banda de frecuencia, lo que afecta claramente a la topografía funcional del cerebro. Existen muy pocos estudios que hayan examinado la actividad neural en individuos sordos mediante EEG cuantitativo. En la década de 1990, Wolff y Thatcher compararon un grupo de 79 niños con sordera profunda prelocutiva y sus controles correspondientes, observaron una mayor coherencia frontotemporal izquierda en el EEG y una mayor potencia en los electrodos frontales bilaterales. Otro estudio que utilizó el análisis EEG no lineal de la dinámica cortical en sujetos sordos prelocutivos durante el reposo con los ojos cerrados y durante una tarea cognitiva (Micheloyannis *et al.*, 1998), sus resultados llevaron a los autores a señalar que la privación sensorial de inicio temprano puede provocar una disminución de la diferenciación cerebral, ya que observaron una activación cortical más difusa durante el reposo en los sordos que en el

grupo de control. Además, los autores postularon que la corteza cerebral de los sujetos sordos muestra una mayor reactividad incluso cuando no se está realizando ninguna tarea cognitiva. En nuestro estudio también encontramos esta tendencia general, particularmente en bandas de frecuencia más bajas como delta y theta, una excitabilidad cortical aumentada y más difusa durante el procesamiento de los dos tipos de vibraciones en los sordos. Otro estudio reportó respuestas electrofisiológicas más significativas y tempranas en adolescentes sordos durante el procesamiento de estímulos visuales y somatosensoriales (Güdücü *et al.*, 2019), este hallazgo se interpretó como reflejo de un procesamiento más eficiente (también denominado “procesos de atención extraordinarios”). Como hallazgo general, las mediciones de potencia absoluta más altas en la literatura se han asociado con el procesamiento de tareas en poblaciones con trastornos cognitivos (por ejemplo, Cartier *et al.*, 2015; Lai *et al.*, 2016; Tedrus *et al.*, 2019), y con tareas con mayores demandas cognitivas en diferentes contextos.

Las dos bandas de frecuencia espectral en las que se observaron diferencias significativas entre grupos y/o cambios relacionados con el entrenamiento en la energía absoluta media fueron las bandas delta (0.6-3.3 Hz) y beta (14-30 Hz). Las diferencias electrofisiológicas entre los grupos se caracterizaron por magnitudes más altas y difusas de la banda delta en los sordos, junto con una disminución generalizada de la energía absoluta en ambos grupos, posterior al entrenamiento, que podría reflejar un proceso facilitador asociado al aprendizaje.

Las evidencias existentes demuestran que la actividad delta aumenta en casi cualquier estado patológico asociado a daño del tejido cerebral, trastorno del desarrollo o incluso trastornos más sutiles sin causa orgánica conocida (para una revisión, véase Knyazev, 2012). Una posible interpretación es que los patrones de activación delta en el grupo de sordos pueden reflejar mayores niveles de dificultad de procesamiento en este grupo, dada la ausencia de experiencia con la representación auditiva del lenguaje.

En cuanto a la potencia absoluta observada en el espectro de la banda beta, esta activación neural era esperada dada la modalidad sensorial en la que se presentaba el estímulo, ya que la banda beta ha sido precisamente identificada como moduladora en el procesamiento de

estímulos somatosensoriales (Lalo *et al.*, 2007). Además, sobre la tarea *oddball* y el juicio temporal que se requiere para la ejecución de la tarea, se ha propuesto que las correlaciones de oscilaciones rápidas y lentas pueden facilitar la interacción intermodal entre canales que procesan información en diferentes escalas temporales, como la amplificación visual del habla (Schroeder *et al.*, 2008). Consideramos muy probable que los cambios específicos observados en la banda beta en los participantes controles tras el entrenamiento, puedan implicar diferencias grupales en los mecanismos cognitivos adaptativos, ya que se ha hipotetizado que las oscilaciones beta son un reflejo del mantenimiento del estado sensorimotor o cognitivo actual, favoreciendo así la flexibilidad y el control cognitivo (Engel & Fries, 2010; Fries, 2015).

Adicionalmente, se ha observado que la potencia en la banda del espectro beta tiende a disminuir con la participación activa. Por ejemplo, la supresión de las oscilaciones beta antes de la presentación del estímulo parece facilitar la percepción y la detección de la vibración (Jones *et al.*, 2010; Van Ede *et al.*, 2011).

En conclusión, las diferencias en la magnitud de potencia espectral en individuos sordos y normoyentes al discriminar la duración de la representación vibrotáctil de un sonido, sugieren algo más que un efecto de amplificación debido a una mayor excitabilidad cortical. La diversidad y lateralidad en el patrón disímil de los cambios corticales subyacentes a las respuestas parecen representar una red neuronal compleja, así como relaciones y mecanismos adaptativos desarrollados para sobrellevar las limitaciones de la sordera mientras se benefician de la especialización intrínseca de varias áreas cerebrales. El significado funcional de los presentes hallazgos queda por explorarse a profundidad en futuros estudios.

### **¿Puede un entrenamiento de larga duración en la discriminación vibrotáctil permitir una distinción semántica de las vibraciones?**

Se llevó a cabo un tercer estudio de seguimiento, dado que había suficiente evidencia para sugerir que la aplicación de tecnologías novedosas

e intervenciones, específicamente adaptadas que faciliten la percepción vibrotáctil y la discriminación de sonidos dentro del espectro lingüístico, podría tener un impacto benéfico en el desarrollo del lenguaje oral.

La mayoría de los estudios que implican el entrenamiento en el uso de dispositivos vibrotáctiles apoyan la noción de que aprender a utilizar ayudas táctiles para mejorar la lectura labial requiere tiempo y práctica, únicamente unos pocos estudios han demostrado una mejora en el rendimiento después de tan sólo 10 a 20 horas de entrenamiento, mientras que en la mayoría de los estudios, los participantes obtienen beneficios después de al menos 50 a 80 horas de práctica durante un período de 3 a 4 meses (para una revisión, véase Andersson *et al.*, 2001). En la literatura, existe una gran variabilidad en cuanto al tipo y a la duración del entrenamiento empleado, que va desde la identificación de fonemas consonánticos individuales y sílabas sin sentido consonante-vocal, hasta palabras acentuadas en frases e incluso la identificación de frases (por ejemplo, Boothroyd & Hnath-Chisolm, 1988; Eberhardt *et al.*, 1990; Plant *et al.*, 2000; Waldstein & Boothroyd., 1995).

Este estudio conductual tuvo como objetivo examinar el efecto de un programa de entrenamiento de quince sesiones centrado en promover la capacidad de identificar palabras (estímulos lingüísticos) únicamente mediante la estimulación vibrotáctil. Un total de 12 adultos jóvenes (edad media = 19.92, rango = 17-24 años, cuatro mujeres) con sordera bilateral profunda de inicio prelocutivo, matriculados en un centro de educación secundaria inclusiva, completaron una intervención más larga en discriminación vibrotáctil de sonidos complejos, incluidas palabras. Los participantes llevaban ahora el estimulador portátil en la mano izquierda para dejar libre la mano dominante para la comunicación manual y la escritura, para adaptarse mejor a un entorno educativo natural en el que podría ser benéfico complementar la lectura de labios con la información vibrotáctil del estimulador. En entrenamiento en sesiones de 45 minutos de duración, se impartían individualmente, después del horario de clases de los estudiantes, por dos instructores en una zona reservada de la biblioteca del colegio, con una frecuencia de dos a tres veces por semana en función del horario del participante. La mayoría de los participantes completaron el programa en un periodo de diez a doce semanas.

Para evaluar la eficacia del programa, los participantes realizaron dos tareas diferentes antes y después de completar las 15 sesiones de entrenamiento. La primera, fue una tarea de discriminación temporal y la segunda una tarea de discriminación semántica. La tarea de discriminación de la duración era muy similar a la tarea que utilizamos en el segundo estudio (Ruiz-Stovel *et al.*, 2021). A los participantes se les presentó una serie de tonos puros y tenían que responder al estímulo vibratorio más largo, consideramos importante contar con el parámetro inicial de discriminación de tonos puros, ya que esas eran las habilidades y tareas con las que habíamos estado trabajando anteriormente. Esta tarea fue útil porque sirvió de referencia para comparar los estímulos simples de tonos puros con la discriminación más compleja de estímulos vibrotáctiles con un componente lingüístico.

La tarea semántica requirió que los participantes identificaran y respondieran únicamente a las palabras de los nombres de los colores de la bandera mexicana (verde, rojo y blanco) de entre otros cuatro nombres de colores (azul, rosa, negro y café). El proceso de discriminación entre las siete palabras bisilábicas correspondientes a nombres de colores dependía principalmente de la identificación de fonemas iniciales, ya fuera una vocal (en el caso de *azul*) o consonantes sonoras como /v/, /rr/, /b/ y /n/.

Los archivos de audio de los nombres de colores se grabaron con voz femenina utilizando el programa Audacity y su duración se ajustó a 600 milisegundos. La tarea consistió en un total de 66 palabras, que se presentaron de forma pseudoaleatoria, con intervalos variables entre las palabras de 2 000 mseg, 2 200 mseg o 2 400 mseg, divididas en seis bloques, cada uno de los cuales contenía once estímulos: cuatro estímulos blanco (nombres de los colores de la bandera mexicana) y siete no blanco (otros nombres de colores).

La modificación conductual asociada al programa de entrenamiento se evaluó comparando el rendimiento de los sujetos en las dos tareas (el *oddball* de discriminación de la duración del tono puro y la tarea de discriminación semántica de colores) antes y después de la intervención. Un análisis de varianza con medidas repetidas mostró que se produjo una disminución significativa del número de respuestas incorrectas en la tarea de duración, también denominadas falsas alarmas, en

las que el participante identifica erróneamente un estímulo. Es importante resaltar que en la tarea de discriminación semántica observamos una disminución más pronunciada del número de falsas alarmas junto con un aumento significativo del tiempo de reacción de acierto. Esto podría indicar que los participantes después del entrenamiento eran menos propensos a identificar erróneamente los estímulos. Esto se debió en parte a una estrategia de respuesta diferente revelada por tiempos de reacción más largos, lo que podría estar reflejando una identificación vibrotáctil más precisa e intencionada de las palabras entrenadas.

El entrenamiento mejoró la capacidad de los participantes para discriminar la duración del tono y, lo que es más importante, su precisión para discriminar correctamente las palabras objetivo. Basándonos en nuestros resultados, no podemos afirmar que nuestros sujetos se hayan convertido en expertos en la decodificación de palabras tras el periodo de entrenamiento de 10 a 12 semanas. No obstante, la modificación conductual resultante de la práctica indica que los adultos jóvenes sordos pueden aprender la representación vibrotáctil de varias palabras, incluso cuando no se proporciona información visual complementaria de lectura labial.

## **Descripción del programa de entrenamiento empleado en los tres estudios**

Se inició con cinco sesiones de detección, discriminación e identificación vibrotáctil de tonos puros con diferentes frecuencias y duración, seguidas de estímulos no verbales complejos, como sonidos naturales de animales y objetos. Se editaron seis sonidos de animales para que tuvieran una duración de cinco segundos (vaca, perro, caballo, elefante, burro, cordero) y seis sonidos de objetos (campana, reloj, martillo, ambulancia, teléfono, piano) para que tuvieran una duración de nueve segundos. El procedimiento fue muy similar al seguido con las secuencias de tonos: ensayo y repetición emparejando las vibraciones con su representación visual. La discriminación de animales y objetos se entrenó por separado. En primer lugar, se pidió a los participantes que realizaran una comparación por pares relativamente sencilla: distinguir

entre el ladrido de un perro frente al mugido de una vaca, o el sonido de una campana frente al de un martillo. Una vez que las comparaciones por pares se realizaban con un 85% de éxito, se incorporaba otro estímulo sonoro complejo hasta que se hacía lo mismo con los seis sonidos.

El objetivo de la primera parte del programa de entrenamiento era centrar las cinco primeras sesiones en la sintonización de la percepción de estímulos vibrotáctiles consistentes en tonos puros, y la decodificación de las secuencias vibrotáctiles, seguida del emparejamiento de los estímulos vibrotáctiles con su representación visual correspondiente. Se entrenó a los participantes para discriminar entre tonos de diferentes frecuencias y duración a varios niveles de dificultad y múltiples velocidades mediante la exposición repetida a estas secuencias. Al principio, la secuencia de tonos se presentaba tres veces y luego se pedía al participante que pulsara la opción correcta eligiendo entre cuatro secuencias representadas visualmente en la pantalla. A medida que este proceso se hacía más eficaz, la repetición de la secuencia de tonos dejaba de ser necesaria. La dificultad de discriminación se ajustó progresivamente a lo largo de las sesiones de entrenamiento.

En el tercer experimento se impartieron las mismas actividades que se habían utilizado en los dos experimentos anteriores; sin embargo, en esta ocasión, utilizando una versión automatizada de las actividades utilizando una computadora portátil con pantalla táctil, y con una duración ligeramente más corta. En lugar de durar 60 minutos las sesiones de entrenamiento, éstas se adaptaron para durar sólo 45 minutos.

Además, el programa progresó de forma acumulativa hacia la identificación de palabras aisladas, concretamente los siete nombres de colores bisilábicos descritos como estímulos de la tarea descrita. Se utilizaron las mismas grabaciones de audio para entrenar la identificación vibrotáctil de las palabras. En Ruiz-Stovel y González-Garrido (2020) se encuentra la descripción de las actividades realizadas en cada sesión. Estas incluyen las actividades de discriminación de tonos puros y sonidos complejos ya mencionadas y las actividades que implicaban practicar la identificación de los nombres de los colores.

La primera actividad consistió en una práctica de identificación de palabras mediante exposición repetida. Los participantes utilizaron un programa computarizado para mejorar su capacidad de discriminación.

A partir de la sexta sesión, se entrenó a los sujetos a discriminar entre estímulos lingüísticos comenzando con la presentación de las palabras: rojo y verde. Se presentaron un cuadrado de color rojo y un cuadrado de color verde en el centro de la pantalla. Cada vez que el participante tocaba estos cuadrados de color, se reproducía automáticamente el archivo de audio correspondiente y se enviaba vibrotáctilmente a través del estimulador portátil a la yema de su dedo índice izquierdo. Los participantes alternaban y repetían libremente la estimulación hasta que se sentían preparados para intentar que el sistema les presentara aleatoriamente las palabras exigiéndoles que respondieran tocando correctamente la palabra que se les entregaba (la segunda actividad incluida en el contenido de las sesiones 6 a 15 denominada “juego de discriminación computarizado”). A medida que avanzaban las sesiones, también aumentaba el número de palabras que se presentaban simultáneamente para la discriminación, hasta que en la sesión número quince aparecían en pantalla las siete palabras y sus correspondientes cuadrados de colores.

Otro elemento incluido como parte del programa es una actividad que consistía en que el participante dibujara el patrón de vibración que sentía durante la presentación de cada palabra. Esta actividad facilitó la identificación de los contornos de frecuencia, especialmente de la sílaba acentuada de la palabra. En algunos casos, los participantes fueron capaces de aislar la vibración que caracterizaba al primer fonema de la palabra, distinguiendo, por ejemplo, el marcado patrón vibratorio de alta frecuencia asociado a un sonido /rr/ en comparación con el sonido más sutil que acompaña a un sonido /v/.

Para jugar a la Lotería de Colores, los participantes recibieron “cartones de lotería” personalizados. Se trataba de cartones blancos tamaño carta con 9 o 16 casillas (dispuestas en una matriz de 3 x 3 o de 4 x 4). El participante también recibía un montón de fichas de póquer de colores (verde, rojo, blanco, azul, rosa, negro y/o café). Sólo estaban disponibles las fichas correspondientes a las palabras que se estaban practicando en esa sesión concreta. Por ejemplo, para jugar durante la sesión nueve, el participante sólo disponía de fichas de color rojo, verde, blanco y azul. El instructor elegiría al azar un nombre de color para pronunciarlo vibrotáctilmente. Por cada palabra correctamente identificada, el



participante colocaba la ficha del color correspondiente en una ranura vacía del "cartón de lotería". El juego terminaba cuando todos los espacios del "cartones de lotería" contenían una ficha.

Por último, la actividad denominada "práctica de producción oral del habla" solía ser un periodo breve, de entre 10 y 5 minutos. El sujeto experimentaba libremente la retroalimentación vibrotáctil con su propia voz. El instructor guiaba y entrenaba al sujeto para lograr la articulación correcta de las palabras.

## Conclusiones

Los hallazgos electrofisiológicos y conductuales analizados en este capítulo aportan pruebas de las consecuencias para el neurodesarrollo de la privación auditiva temprana y consideramos que sientan las bases para futuras investigaciones destinadas a estudiar la variación dinámica neurofisiológica del cerebro relacionada con el entrenamiento de la discriminación vibrotáctil de características sonoras y estímulos lingüísticos, además de que demuestran la gran capacidad plástica del cerebro para reorganizarse y hacer uso de la vía somatosensorial para procesar estímulos auditivos.

En el primer estudio, discutimos cómo González-Garrido y colaboradores (2017) observaron un componente P300 de mayor amplitud y más distribuido después del entrenamiento, como evidencia de la nueva habilidad de los participantes sordos para la discriminación vibrotáctil de tonos de diferente frecuencia. Esto se interpretó como la necesidad de un ajuste funcional más significativo y una mayor demanda de recursos de atención y memoria. Además, la exploración del segundo estudio de las medidas de EEG cuantitativo (Ruiz-Stovel *et al.*, 2021) sugiere que las medidas de mayor potencia delta ampliamente distribuidas en el grupo de sordos con respecto de los controles, pueden representar mecanismos cognitivos menos especializados dedicados a procesar las características de los estímulos, como la frecuencia o la duración, en individuos con sordera profunda. Por último, el tercer estudio explora conductualmente cómo el entrenamiento de estímulos lingüísticos aporta valiosa

información sobre la forma en que podrían diseñarse e implementarse estudios futuros de entrenamiento orientados al lenguaje.

En resumen, la organización intermodal del cerebro, la distribución más difusa de los recursos, así como la mayor excitabilidad cortical que se ha observado en los individuos sordos profundos, podrían representar una ventana de oportunidad para lograr un procesamiento eficiente de los estímulos del lenguaje con información somatosensorial complementaria mediante programas de entrenamiento más prolongados.

Los cambios plásticos asociados a un nuevo aprendizaje, como resultado de tan solo unas cuantas semanas de entrenamiento, permitieron desarrollar una nueva habilidad para procesar información auditiva en adultos sordos y dotarla de contenido semántico de indudable base lingüística. No podemos asegurar que pudiera alcanzarse una experticia en la discriminación vibrotáctil de estímulos lingüísticos y no lingüísticos en personas con sordera profunda, pero con base en nuestros hallazgos cabe preguntarse: ¿Cuál sería el grado de desarrollo a alcanzar, en términos neurofuncionales, si un niño sordo profundo adquiere desde temprana edad el lenguaje oral a través de este código vibrotáctil? ¿Qué implicaciones tendría para su desarrollo cognitivo y su adaptación académica?

Considerando que la estimulación vibrotáctil puede favorecer el procesamiento de sonidos en personas con sordera profunda, por lo que nos proponemos en futuros experimentos explorar la estimulación vibrotáctil como un mecanismo de apoyo en el aprendizaje de la correspondencia grafema-fonema en niños con sordera profunda prelocutiva que inician el aprendizaje de la lectura. Además de la importante contribución que la estimulación vibrotáctil puede tener para la atención de las personas con sordera, sin duda, el estudio de este tipo de pacientes representa un interesante modelo clínico para estudiar el neurodesarrollo, clave para el conocimiento de la dinámica del desarrollo neurofuncional cerebral y sus determinantes genéticas y ambientales.

## Referencias

- Amadeo, M. B., Campus, C., Pavani, F., & Gori. (2019). Spatial cues influence time estimations in deaf individuals. *iScience*, 19, 369-377. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.042>
- Ammirante P., Russo F. A., Good A., & Fels D. I. (2013). Feeling voices. *PloS One*, 8(1), 369-377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053585>
- Andersson, U., Lyxell, B., Rönnerberg, J., & Spens, K. E. (2001). Effects of tactile training on visual speechreading: Performance changes related to individual differences in cognitive skills. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 6(2), 116-129. <https://doi.org/10.1093/deafed/6.2.116>
- Auer Jr, E. T., Bernstein, L. E., Sungkarat, W., & Singh, M. (2007). Vibrotactile activation of the auditory cortices in deaf versus hearing adults. *Neuroreport*, 18(7), 645. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280d943b9>
- Ayala, A. (15 de mayo de 2019) *Gaceta: LXIV/1SPR-3/95429*. Gaceta del Senado. [https://www.senado.gob.mx/64/gaceta\\_comision\\_permanente/documento/95429](https://www.senado.gob.mx/64/gaceta_comision_permanente/documento/95429)
- Bach-y-Rita, P. (2004). Tactile sensory substitution studies. *Annals-New York Academy of Sciences*, 1013, 83-91.
- Bach-y-Rita, P., & Kerchel, S. W. (2003). Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(12), 541-546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.013>
- Bailey, P. J., & Snowling, M. J. (2002). Auditory processing and the development of language and literacy. *British Medical Bulletin*, 63(1), 135-146.
- Bavelier, D., & Hirshorn, E. A. (2010). I see where you're hearing: how cross-modal plasticity may exploit homologous brain structures. *Nature Neuroscience*, 13(11), 1309. <https://doi.org/10.1038/nn1110-1309>
- Bebko, J. M., & Metcalfe-Haggert, A. (1997). Deafness, language skills, and rehearsal: A model for the development of a memory strategy. *Journal Of Deaf Studies And Deaf Education*, 131-139.
- Bellugi, U., O'Grady, L., Lillo-Martin, D., Hynes, M. G., van Hoek, K., & Corina, D. (1990). Enhancement of spatial cognition in deaf

- children. En V. Volterra, & C.J. Erting (Eds.), *From gesture to language in hearing and deaf children* (pp. 278-298). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Bernstein, L. E., Tucker, P. E., & Auer E. T., Jr. (1998). Potential perceptual bases for successful use of a vibrotactile speech perception aid. *Scandinavian Journal of Psychology*, 39(3), 181-186. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.393076>
- Birnbaum, D. M. (2007). *Musical vibrotactile feedback* [tesis de maestría, McGill University]. Escholarship Mcgill. <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/xd07gx894>
- Bolognini, N., Cecchetto, C., Geraci, C., Maravita, A., Pascual-Leone, A., & Papagno, C. (2012). Hearing shapes our perception of time: temporal discrimination of tactile stimuli in deaf people. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(2), 276-286. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00135](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00135)
- Boothroyd, A., & Hnath-Chisolm, T. (1988). Spatial, tactile presentation of voice fundamental frequency as a supplement to lipreading: Results of extended training with a single subject. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 25(3), 51-56.
- Braun C., Haug M., Wiech K., Birbaumer N., Elbert T., & Roberts L. E (2002). Functional organization of the primary somatosensory cortex depends on the focus of attention. *Neuroimage*, 17(3), 1451-1458. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1277>
- Campbell, R., & MacSweeney, M. (2004) Neuroimaging studies of crossmodal plasticity and language processing in deaf people. En G. Calvert, C. Spence, & B. E. Stein (Eds.), *The handbook of multisensory processes* (pp. 773-784). The MIT Press.
- Chamberlain, C. (1994). *Do the deaf "see" better?: effects of deafness on visuospatial skills* [tesis de maestría, McGill University]. Escholarship Mcgill. <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/6969z308b>
- Carretié, A. (2001). *Psicofisiología*. Ediciones Pirámide.
- Cartier, C., Diniz, C., Di Girogio, L., Bittencourt, J., Gongora, M., Tanaka, G. K., Teixeira, S., Basile, L. F., Novis, F., Silveira, L. A., De Assis Da Silva, R., Cagy, M., Cheniaux, E., Ribeiro, P., & Velasques, B. (2015). Changes in absolute theta power in bipolar patients during a saccadic attention task. *Psychiatry Research*, 228(3), 785-790. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.025>

- Chamberlain, C., Morford, J. P., & Mayberry, R. I. (2000). *Language acquisition by eye: Early language acquisition*. Lawrence Erlbaum Associates.
- Chen, S., Zhu, Y., & Wayland, R. (2017). Effects of stimulus duration and vowel quality in cross-linguistic categorical perception of pitch directions. *PLoS One*, *12*(7), e0180656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180656>
- Chomsky, N. (2011). Language and other cognitive systems. What is special about language?. *Language Learning and Development*, *7*(4), 263-278. <https://doi.org/10.1080/15475441.2011.584041>
- Dye, M. W., & Bavelier, D. (2010). Attentional enhancements and deficits in deaf populations: an integrative review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *28*(2), 181-192. <https://doi.org/10.3233/RNN-2010-0501>
- Eberhardt, S. P., Bernstein, L. E., Demorest, M. E., & Goldstein Jr, M. H. (1990). Speechreading sentences with single-channel vibrotactile presentation of voice fundamental frequency. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *88*(3), 1274-1285.
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations-signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(2), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Ferguson, B., & Lew-Williams, C. (2016). Communicative signals support abstract rule learning by 7-month-old infants. *Scientific Reports*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/srep25434>
- Ferguson, B., & Waxman, S. (2016). Linking language and categorization in infancy. *Journal of Child Language*, 1-26.
- Fries, P. (2015). Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron*, *88*(1), 220-235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Fujisaki, H., & Kawashima, T. (1971). A model of the mechanisms for speech perception: Quantitative analysis of categorical effects in discrimination. *Annual Report of the Engineering Research Institute*, *30*, 59-68.
- Furth, H. G. (1963). Conceptual discovery and control on a pictorial part-whole task as a function of age, intelligence and language. *Journal of Educational Psychology*, *54*(4), 191-196. <https://doi.org/10.1037/h0041351>

- Furth, H. G. (1966). A comparison of reading test norms of deaf and hearing children. *PubMed*, 111(2), 461-462. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5931107>
- Gervain, J., Berent, I., & Werker, J. F. (2012). Binding at birth: The newborn brain detects identity relations and sequential position in speech. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(3), 564-574. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00157](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00157)
- Gescheider, G. A., Bolanowski, S. J., Pope, J. V., & Verrillo, R. T. (2002). A four-channel analysis of the tactile sensitivity of the fingertip: frequency selectivity, spatial summation, and temporal summation. *Somatosensory & Motor Research*, 19(2), 114-124. <https://doi.org/10.1080/08990220220131505>
- Gescheider, G. A., Verrillo, R. T., & Pelli, D. G. (1992). Effects of noise on detection of amplitude increments of sinusoidal vibration of the skin. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 91(1), 348-353. <https://doi.org/10.1121/1.402777>
- Goldstein, N. E., & Feldman, R. S. (1996). Knowledge of American Sign Language and the ability of hearing individuals to decode facial expressions of emotion. *Journal of Nonverbal Behavior*, 20(2), 111-122. <https://doi.org/10.1007/bf02253072>
- González-Garrido, A. A., Ruiz-Stovel, V. D., Gómez-Velázquez, F. R., Vélez-Pérez, H., Romo-Vázquez, R., Salido-Ruiz, R.A., Espinoza-Valdez, A., & Campos, L. R. (2017). Vibrotactile discrimination training affects brain connectivity in profoundly deaf individuals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 28. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00028>
- Gori, M., Sandini, G., & Burr, D. (2012). Development of visuo-auditory integration in space and time. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00077>
- Güdücü, Ç., Ergönül, İ., Öñiz, A., İ̇kiz, A. Ö., & Özgören, M. (2019). Deaf adolescents have bigger responses for somatosensory and visual stimulations. *Neuroscience Letters*, 707, 134283. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134283>
- Gumá-Díaz, E., & González-Garrido, A. A. (2001). Los potenciales relacionados a eventos cognitivos. En V.M. Alcaraz-Romero y E. Gumá-Díaz (Eds.), *Texto de neurociencias cognitivas* (pp. 413-442). Manual Moderno.

- Haile, L. M., Kamenov, K., Briant, P. S., Orji, A. U., Steinmetz, J. D., Abdoli, A., Abdollahi, M., Abu-Gharbieh, E., Afshin, A., Ahmed, H. and Rashid, T. A., & Rao, C. R. (2021). Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 397(10278), 996-1009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00516-X)
- Hegner, Y. L., Lee, Y., Grodd W., & Braun C. (2010). Comparing tactile pattern and vibrotactile frequency discrimination: A human fMRI study. *Journal of Neurophysiology*, 103(6), 3115-3122. <https://doi.org/10.1152/jn.00940.2009>
- Heming, J. E., & Brown, L. N. (2005). Sensory temporal processing in adults with early hearing loss. *Brain and Cognition*, 59(2), 173-182. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.012>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2021, 16 de marzo). *Censo de Población y Vivienda 2020, Tabulados*. <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/#Tabulados>
- Jones, S. R., Kerr, C. E., Wan, Q., Pritchett, D. L., Hämäläinen, M., & Moore, C. I. (2010). Cued spatial attention drives functionally relevant modulation of the mu rhythm in primary somatosensory cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(41), 13760-13765. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2969-10.2010>
- Jung, W., Jang, K., & Lee, S. H. (2019). Heart and brain interaction of psychiatric illness: a review focused on heart rate variability, cognitive function, and quantitative electroencephalography. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(4), 459-474. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.4.459>
- Kaczmarek, K. A., Webster, J. G., Bach-y-Rita, P., & Tompkins, W. J. (1991). Electrotactile and vibrotactile displays for sensory substitution systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38(1), 1-16.
- Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 677-695. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>
- Kral, A. (2007). Unimodal and cross-modal plasticity in the 'deaf' auditory cortex. *International Journal of Audiology*, 46(9), 479-493.
- Kushalnagar, P., Hannay, H. J., & Hernandez, A. E. (2010a). Bilingualism and attention: A study of balanced and unbalanced bilingual deaf

- users of American Sign Language and English. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 15(3), 263-273. <https://doi.org/10.1093/deafed/enq011>
- Kushalnagar, P., Mathur, G., Moreland, C. J., Napoli, D. J., Osterling, W., Padden, C., & Rathmann, C. (2010b). Infants and children with hearing loss need early language access. *The Journal of Clinical Ethics*, 21(2), 140-142. <https://doi.org/10.1086/jce201021208>
- Lai, S., Mecarelli, O., Pulitano, P., Romanello, R., Davi, L., Zarabla, A., ... & Lai, C. (2016). Neurological, psychological, and cognitive disorders in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy. *Medicine*, 95(48), e5191. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005191>
- Lalo, E., Gilbertson, T., Doyle, L., Lazzaro, V. D., Cioni, B., & Brown, P. (2007). Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Experimental Brain Research*, 177(1), 137-145. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0655-8>
- Lehnert-Lehouillier, H. (2013). From long to short and from short to long: Perceptual motivations for changes in vocalic length. En Yu, A. (Ed.), *Origins of sound change: approaches to phonologization* (pp. 98-111). Oxford University Press.
- Leppänen, P. H. T., Hämäläinen, J. A., Salminen, H. K., Eklund, K. M., Guttorm, T. K., Lohvansuu, K., & Lyytinen, H. (2010). Newborn brain event-related potentials revealing atypical processing of sound frequency and the subsequent association with later literacy skills in children with familial dyslexia. *Cortex*, 46(10), 1362-1376. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.003>
- Levänen S., Jousmäki V., & Hari R. (1998). Vibration-induced auditory-cortex activation in a congenitally deaf adult. *Current Biology*, 8(15), 869-872. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(07\)00348-X](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(07)00348-X)
- Liberman, A. M., Harris, K. S., Hoffman, H. S., & Griffith, B. C. (1957). The discrimination of speech sounds within and across phoneme boundaries. *Journal of Experimental Psychology*, 54(5), 358-368. <https://doi.org/10.1037/h0044417>
- Ling, D., & de Manrique, C. M. (2002). *El maravilloso sonido de la palabra: programa auditivo-verbal para niños con pérdida auditiva*. Trillas.



- Marchesi, A. (1998). *El desarrollo cognitivo y lingüístico de los niños sordos: perspectivas educativas*. Alianza Editorial.
- Marschark, M. (2003). Interactions of language and cognition in deaf learners: From research to practice. *International Journal of Audiology*, 42(sup1), 41-48.
- Marschark, M., & Everhart, V. S. (1999). Problem-solving by deaf and hearing students: Twenty questions. *Deafness & Education International*, 1(2), 65-82. <https://doi.org/10.1179/146431599790561370>
- Marschark, M., & Harris, M. (2013). Success and failure in learning to read: The special case (?) of deaf children. En *Reading comprehension difficulties* (pp. 279-300). Routledge.
- Marschark, M., & Hauser P. C. (Eds.). (2008). *Deaf cognition: Foundations and outcomes*. Oxford University Press.
- Marschark, M., & Wauters, L. (2008). Language comprehension and learning by deaf students. En M., Marschark, & P.C., Hauser (Eds.), *Deaf cognition: Foundations and outcomes* (pp. 309-351). Oxford University Press.
- Mayberry R. I. (2002). Cognitive development in deaf children: The interface of language and perception in neuropsychology. En S.J. Segalowitz y I. Rapin (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 71-107). Elsevier Science B.V.
- Mayberry, R. I. (2007). When timing is everything: Age of first-language acquisition effects on second-language learning. *Applied Psycholinguistics*, 28(3), 537-549. <https://doi.org/10.1017/s0142716407070294>
- Mayberry, R. I., & Lock, E. (2003). Age constraints on first versus second language acquisition: Evidence for linguistic plasticity and epigenesis. *Brain and Language*, 87(3), 369-384. [https://doi.org/10.1016/s0093-934x\(03\)00137-8](https://doi.org/10.1016/s0093-934x(03)00137-8)
- Meadow, K. P. (1968). Toward a developmental understanding of deafness. *Journal of Rehabilitation of the Deaf*, 2(1), 14.
- Micheloyannis, S., Stam, C. J., Fountoulakis, E., Bourkas, M., Arvanitis, S., & Papanikolaou, E. (1998). Use of non-linear EEG analysis to study abnormal brain dynamics in deaf human subjects. *Neuroscience Letters*, 249(2-3), 167-171. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00287-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00287-0)

- Moallem, T. M., Reed, C. M., & Braid, L. D. (2010). Measures of tactual detection and temporal order resolution in congenitally deaf and normal-hearing adults. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 127(6), 3696-3709. <https://doi.org/10.1121/1.3397432>
- Morton, N. E. (1991). Genetic epidemiology of hearing impairment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 630(1), 16-31.
- Mueller, J. L., Friederici, A. D., & Männel, C. (2012). Auditory perception at the root of language learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(39), 15953-15958. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204319109>
- Musselman, C. (2000). How do children who can't hear learn to read an alphabetic script? A review of the literature on reading and deafness. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 5(1), 9-31.
- Myklebust, H. R. (1960). *The psychology of deafness: Sensory deprivation, learning, and adjustment*. Grune & Stratton.
- Neville, H. J., & Lawson, D. (1987). Attention to central and peripheral visual space in a movement detection task. III. Separate effects of auditory deprivation and acquisition of a visual language. *Brain Research*, 405(2), 284-294. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90297-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90297-6)
- Olusanya, B. O., Neumann, K. J., & Saunders, J. E. (2014). The global burden of disabling hearing impairment: A call to action. *Bulletin of the World Health Organization*, 92(5), 367-373. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.128728>
- Orr, A. W., Helmke, B.P., Blackman, B.R., & Schwartz, MA. (2006). Mechanisms of mechanotransduction. *Developmental Cell*, 10(1), 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.12.006>
- Paul, P.V. (2009). *Language and Deafness* (4a ed.). Jones and Barlett Learning, LLC.
- Petitto, L. A., Holowka, S., Sergio, L. E., Levy, B., & Ostry, D. J. (2004). Baby hands that move to the rhythm of language: hearing babies acquiring sign languages babble silently on the hands. *Cognition*, 93(1), 43-73. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.007>
- Petitto, L. A., & Marentette, P. F. (1991). Babbling in the manual mode: Evidence for the ontogeny of language. *Science*, 251(5000), 1493-1496. <https://doi.org/10.1126/science.2006424>
- Pintner, R., & Patterson, D. G. (1971). Psychological tests for deaf children. *Volta Review*, 19, 661-667.

- Pisoni, D. B. (1973). Auditory and phonetic memory codes in the discrimination of consonants and vowels. *Perception & Psychophysics*, 13(2), 253-260. <https://doi.org/10.3758/BF03214136>
- Plant, G., & Risberg, A. (1983). The transmission of fundamental frequency variations via a single channel vibrotactile aid. *Speech Transmission Lab. Quarterly Progress and Status Report*, 24, 61-84.
- Plant, G., Gnosspelius, J., & Levitt, H. (2000). The use of tactile supplements in lipreading Swedish and English: A single-subject study. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43(1), 172-183. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4301.172>
- Rahman, Md.S., Barnes, K.A., Crommett, L.E., Tommerdahl, M., & Yau, J.M. (2020). Auditory and tactile frequency representations are co-embedded in modality-defined cortical sensory systems. *Neuroimage*, 215, 116837. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116837>
- Reed C.M. (1996). The implications of the Tadoma method of speech reading for spoken language processing. *Spoken Language*, 3, 1489-1492. <https://doi.org/10.1109/ICSLP.1996.607898>
- Reed, C. M., Rabinowitz, W. M., Durlach, N. I., Braidia, L. D., Conway-Fithian, S., & Schultz, M. C. (1985). Research on the Tadoma method of speech communication. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 77(1), 247-257. <https://doi.org/10.1121/1.392266>
- Reeb-Sutherland, B. C., Fifer, W. P., Byrd, D. L., Hammock, E. A., Levitt, P., & Fox, N. A. (2011). One-month-old human infants learn about the social world while they sleep. *Developmental Science*, 14(5), 1134-1141. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2011.01062.x>
- Rettenback, R., Diller, G., & Sireteanu, R. (1999). Do deaf people see better? Texture segmentation and visual search compensate in adult but not in juvenile subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11(5), 560-583. <https://doi.org/10.1162/089892999563616>
- Rothenberg, M., & Molitor, R. D. (1979). Encoding fundamental frequency into vibrotactile frequency. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 66(4), 1029-1038. <https://doi.org/10.1121/1.383322>
- Ruiz-Stovel, V. D & González-Garrido, A.A. (2020). Vibrotactile perception: an alternative to facilitate language acquisition and promote neurodevelopment in prelingual, profoundly deaf individuals. En

- P.R. Pettit (Ed.), *Deafness: Current perspectives and research developments* (pp. 71-116). NovaScience Publishers, Inc.
- Ruiz-Stovel, V. D., González-Garrido, A., Gómez-Velázquez, F., Alvarado-Rodríguez, F., & Gallardo-Moreno, G. (2021). Quantitative EEG measures in profoundly deaf and normal hearing individuals while performing a vibrotactile temporal discrimination task. *International Journal of Psychophysiology*, 166, 71-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.05.007>
- Russo, F. A., Ammirante, P., & Fels, D. I. (2012). Vibrotactile discrimination of musical timbre. *Journal of Experimental Psychology Human Perception Performance*, 38(4), <https://doi.org/822-6>. 10.1037/a0029046
- Schick, B., Marschark, M., & Spencer, P. E. (2005). *Advances in the sign language development of deaf children* (Vol. 15). Oxford University Press.
- Schroeder, C. E., Lakatos, P., Kajikawa, Y., Partan, S., & Puce, A. (2008). Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.002>
- Steel, K. P. (1998). Progress in progressive hearing loss. *Science*, 279(5358), 1870-1871.
- Swisher, M. V. (1993). Perceptual and cognitive aspects of recognition of signs in peripheral vision. En M. Marschark y D. Clark (Eds.), *Psychological perspectives on deafness* (pp. 209-227). Lawrence Erlbaum.
- Tedrus, G. M., Negreiros, L. M., Ballarim, R. S., Marques, T. A., & Fonseca, L. C. (2019). Correlations between cognitive aspects and quantitative EEG in adults with epilepsy. *Clinical EEG and Neuroscience*, 50(5), 348-353. <https://doi.org/10.1177/1550059418793553>
- Tharpe, A. M., Ashmead, D. H., & Rothpletz, A. M. (2002). Visual attention in children with normal hearing, children with hearing aids, and children with cochlear implants. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45(2), 403-413.
- Trezek, B. J., Wang, Y., & Paul, P. V. (2010). *Reading and deafness: Theory, research, and practice*. Delmar Cengage Learning.
- Van Ede, F., de Lange, F., Jensen, O., & Maris, E. (2011). Orienting attention to an upcoming tactile event involves a spatially and

- temporally specific modulation of sensorimotor alpha-and beta-band oscillations. *Journal of Neuroscience*, 31(6), 2016-2024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5630-10.2011>
- Verrillo, R. T. (1963). Effect of Contactor Area on the Vibrotactile Threshold. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 35(12), 1962-1966. <https://doi.org/10.1121/1.1918868>
- Verrillo, R. T., & Bolanowski, S. J. (2003). Effects of temperature on the subjective magnitude of vibration. *Somatosensory & Motor Research*, 20(2), 133-137. <https://doi.org/10.1080/089902203100105163>
- Verrillo, R. T., & Capraro, A. J. (1974). Effect of simultaneous auditory stimulation on vibrotactile thresholds. *Perception & Psychophysics*, 16(3), 597-600. <https://doi.org/10.3758/bf03198591>
- Verrillo, R. T., & Smith, R. L. (1976). Effect of stimulus duration on vibrotactile sensation magnitude. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 8(2), 112-114. <https://doi.org/10.3758/bf03335097>
- Vouloumanos, A., & Waxman, S. R. (2014). Listen up! Speech is for thinking during infancy. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(12), 642-646.
- Waldstein, R. S., & Boothroyd, A. (1995). Comparison of two multi-channel tactile devices as supplements to speechreading in a post-lingually deafened Adult. *Ear and Hearing*, 16(2), 198-208. <https://doi.org/10.1097/00003446-199504000-00007>
- Wolff, A. B., & Thatcher, R. W. (1990). Cortical reorganization in deaf children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(2), 209-221. <https://doi.org/10.1080/01688639008400968>
- Yu, A.C., Lee, H., & Lee, J. (2014, May 13-16). *Variability in perceived duration: pitch dynamics and vowel quality* [Conference paper]. *Fourth International Symposium on Tonal Aspects of Languages*, International Speech Communication Association (ISCA), Nijmegen, The Netherlands.
- Yuan, H. F., Reed, C. M., & Durlach, N. I. (2003). Tactual displays of consonant voicing to supplement speechreading. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 113(4), 2291-2291. <https://doi.org/10.1121/1.4808834>
- Yuan, H. F., Reed, C. M., & Durlach, N. I. (2005). Tactual display of consonant voicing as a supplement to lipreading. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 118(2), 1003-1015. <https://doi.org/10.1121/1.1945787>

Young, G. W., Murphy, D., & Weeter, J. (2015, julio). Vibrotactile discrimination of pure and complex waveforms. En *Proceedings of the 12th Sound and Music Computing Conference (SMC)* (pp. 359-362).

## ACERCA DE LAS Y LOS AUTORES

### **Dra. Tania Ferrer Villada**

Egresada de la Licenciatura en Bioquímica por la Universidad de La Habana, con Maestría y Doctorado en Ciencias Fisiológicas, con especialidad en Fisiología, por la Universidad de Colima (UdeC). Realizó cuatro años de posdoctorado en el Cardiovascular Research and Training Institute de la University of Utah, USA. Actualmente está adscrita al Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Colima como Profesora Investigadora de Tiempo Completo. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), nivel II. Cuenta con el reconocimiento Perfil Deseable PRODEP y es miembro del Cuerpo Académico *Fisiología y Farmacología de Canales Iónicos*. Sus líneas de investigación se enmarcan en el campo de la electrofisiología, específicamente, estudiando a los canales iónicos como moduladores de procesos fisiológicos, como blancos terapéuticos y determinando la participación de los mismos en procesos cancerosos.

### **Dra. María Dolores Figueroa Jiménez**

Egresada de la Licenciatura en Psicología por la Universidad de Guadalajara, con Maestría en Neuropsicología por la misma universidad y Doctorado en Psicología Clínica y salud, por la Universidad de Barcelona (UB). Actualmente está adscrita al Centro Universitario de los Valles como Profesora Investigadora de Tiempo Completo. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), nivel I. Es miembro del Cuerpo Académico Fisiología Biomédica con clave UDG-CA-1049 y de la Asociación Mexicana de Neuropsicología. Sus líneas de investigación se enmarcan en la neuropsicología y la conectividad cerebral en diferentes poblaciones con condiciones genéticas, patológicas o saludables.  
<https://orcid.org/0000-0002-6396-0282>

**Dra. Geisa Bearitz Gallardo Moreno**

Estudió la licenciatura en Psicología en la Universidad de Colima. Estudió la maestría en Psicología con orientación en Neuropsicología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud en la Universidad de Guadalajara. Realizó estudios de Doctorado en el Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Actualmente es profesora investigadora de tiempo completo en el Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurociencias de la misma universidad. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel 1. También es parte del Cuerpo Académico consolidado Neurofisiología Clínica (UDG-CA-929) y de asociaciones como la Asociación Mexicana de Neuropsicología y la *Society for Psychophysiological Research*. Sus líneas de investigación se enfocan principalmente en el estudio de la cognición en pacientes con Diabetes tipo 1 a través de la evaluación neuropsicológica, estudios de electrofisiología y de resonancia magnética funcional.  
<https://orcid.org/0000-0001-5457-354X>

**Mtro. José Manuel Gómez Barba**

Estudió la licenciatura en Medicina en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Posteriormente estudió la Maestría en Ciencias del Comportamiento (orientación Neurociencias) en el Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, donde actualmente se encuentra realizando los estudios de Doctorado. Su tesis doctoral se centra en el estudio de las bases neurobiológicas de la memoria de trabajo en pacientes con diabetes tipo 1, mediante resonancia magnética funcional.

**Dra. Fabiola R. Gómez Velázquez**

Estudió la licenciatura en Psicología en la Facultad de Ciencias de la Conducta de la Universidad Autónoma del Estado de México y el doctorado en Ciencias del Comportamiento, orientación en Neurociencia, en el Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Actualmente es profesor investigador de tiempo completo, responsable del Laboratorio de Neurofisiología Clínica del mismo Instituto de Neurociencias, donde ha desarrollado su línea de investigación centrada



en el estudio de las bases neurofisiológicas del procesamiento numérico, ortográfico y semántico en población típica y en personas con trastornos del aprendizaje. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel II y responsable del cuerpo académico UDG-CA-929. Ha desarrollado instrumentos para la evaluación del conocimiento ortográfico y los precusores tempranos de la lectura, así como aplicaciones digitales, como Reading Tour, para la intervención de las dificultades lectora y la adquisición de la lectura, tanto en niños típicos como en niños con sordera profunda.

<https://orcid.org/0000-0002-2081-6280>

### **Dr. Andrés Antonio González Garrido**

Es originario de La Habana, Cuba, donde estudió Medicina y la especialidad en Neurofisiología Clínica en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana. Trabajó como investigador en el Centro de Neurociencias de Cuba. Estudió la maestría en Ciencias de la Salud (orientación Medicina) y el doctorado en Ciencia del Comportamiento (opción Neurociencia) en la Universidad de Guadalajara. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel III. Es profesor investigador, responsable del Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, donde ha desarrollado una extensa línea de investigación sobre las bases neurofuncionales del procesamiento cognitivo y las emociones en personas típicas o con diferentes patologías como depresión, esquizofrenia o Diabetes Mellitus Tipo I. Ha publicado múltiples artículos en revistas internacionales y contribuido en la formación de estudiantes de maestría y doctorado.

<https://orcid.org/0000-0003-4594-5270>

### **Dr. Héctor Adrián Limón Fernández**

Es licenciado en Psicología, maestro en Lingüística Aplicada y doctor en Biociencias. Ha fungido como docente a nivel licenciatura en instituciones privadas y actualmente es profesor de asignatura B del Centro Universitario de Los Altos de la Universidad de Guadalajara, además de ejercer en la práctica privada como psicoterapeuta y terapeuta de lenguaje. Ha participado como integrante del Consejo Ciudadano

de Cultura de Arandas, Jalisco (2015-2018) y actualmente integra el Consejo Ciudadano de Salud de Arandas, Jalisco (2022-2024). Realizó una estancia de investigación en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (2012) y en la Universidad de Heidelberg, Alemania (2017). Participó en el proyecto “Análisis integral de los factores biopsicosociales asociados a riesgo de suicidio en población de la Región Altos Sur de Jalisco” del Centro Universitario de Los Altos, U. de G. (2019-2022), además de asesorar una tesis de grado derivada de los resultados del proyecto. Ha publicado un artículo como coautor y un capítulo de libro en temas como la comprensión lectora y movimientos oculares durante la lectura. Sus áreas de interés en la investigación son la psicolingüística aplicada, comprensión y producción de textos, evaluación e intervención sobre procesos cognoscitivos, así como la evaluación fisiológica de los procesos cognoscitivos (rastreo de movimientos oculares y potenciales relacionados a eventos) y análisis del discurso.  
<https://orcid.org/0000-0003-3918-5527>

#### **Dra. Ana Gabriela Ramírez Flores**

Egresada de la Licenciatura en Biología de la Universidad de Guadalajara, con maestrías en Ciencias Fisiológicas, con especialidad en Fisiología por la Universidad de Colima (UdeC), y de Terapia Familiar Integral por la Universidad del Valle de México (UVM). Cursó el Doctorado en Ciencias Fisiológicas en el Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Colima. Actualmente está adscrita al Departamento de Ciencias de la Salud del Centro Universitario de los Valles de la Universidad de Guadalajara. Cuenta con el reconocimiento Perfil Deseable PRODEP y es miembro del Cuerpo Académico *Fisiología Biomédica*.  
<https://orcid.org/0009-0003-8497-8152>

#### **Dra. Vanessa Doreen Ruiz Stovel**

Originaria de la ciudad de Guadalajara, estudió la licenciatura en Psicología en la Universidad de McGill en Montreal, Canadá. Posteriormente obtuvo el grado de Maestro y Doctor en Ciencias del Comportamiento opción Neurociencias por la Universidad de Guadalajara. En 2017 realizó una estancia postdoctoral en el Instituto

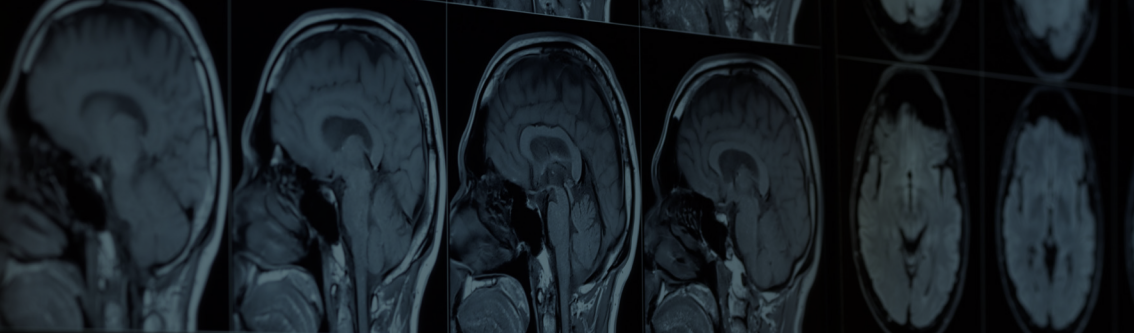
Max Planck de Cognición Humana y Ciencias del Cerebro en Alemania. Actualmente es profesora de tiempo completo adscrita al Laboratorio de Neurodesarrollo Cognitivo del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (Nivel I) y del Cuerpo Académico de Neurofisiología Clínica. Además, cuenta con el reconocimiento de perfil deseable PRODEP. Durante su trayectoria se ha enfocado en el estudio de la neuroplasticidad, los trastornos de Neurodesarrollo y el aprendizaje en Sordos profundos.

<https://orcid.org/0000-0003-0324-0643>

### **Mtra. Eva Eunice Ventura Martínez**

Es licenciada en psicología, estudió la maestría en Neuropsicología en la Universidad de Guadalajara. Diplomado en psicoterapia breve por el instituto Milton Erickson, y diplomado en hipnosis Eriksoniana en el Instituto Miton Erickson. Actualmente estudia el doctorado en Biociencias orientación neuropsicología y psiconeuroinmunología, en el Centro Universitario de los Altos UDG. Es profesora de asignatura B en el Centro Universitario de los Altos de la Universidad de Guadalajara, desde el 2018. Ejerce como neuropsicóloga clínica en el Hospital Sagrado Corazón desde el 2015. Ha publicado artículos de divulgación científica y capítulos de libros. Es miembro de la Academia Mexicana de Neuropsicología desde el año 2020. Su investigación se centra en las funciones ejecutivas y los trastornos psiquiátricos; las funciones ejecutivas y la conducta suicida, y las funciones ejecutivas y el desempeño matemático. Así como los factores sociodemográficos asociados a las funciones ejecutivas.

<https://orcid.org/0009-0002-7125-9207>



**¿**Qué ocurre cuando el cerebro es desafiado por enfermedades, estrés y cambios drásticos en su entorno?

En *Modelos clínicos del funcionamiento cerebral* descubrirás los enigmas más profundos de la mente humana cuando se enfrenta a los mayores desafíos.

¿Qué secretos esconde el cerebro cuando se padecen enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1 o el impacto devastador de la depresión? El estudio de las redes de conectividad cerebral, ¿puede ser la clave para prevenir el deterioro cognitivo? ¿Cómo responde el sistema nervioso cuando el estrés psicológico activa una batalla inflamatoria interna? ¿Hasta qué punto la depresión puede transformar la estructura y función del cerebro, y cómo sus devastadores efectos neuropsicológicos nos ofrecen pistas cruciales para entender y tratar este trastorno desde la psicología y la neurobiología? ¿Será posible “escuchar” a través del tacto? ¿Qué nos revela la sordera profunda sobre la sorprendente plasticidad del cerebro? Estas preguntas guían los innovadores estudios contenidos en esta obra.

Con modelos clínicos reales y estudios impactantes, este libro es una inmersión en los mecanismos que moldean la mente humana en los momentos más críticos. Diseñado especialmente para estudiantes y profesionales de neurociencias, ofrece herramientas esenciales para quienes buscan comprender las incógnitas del cerebro en condiciones patológicas. Cada tema reta al lector a ver más allá, a pensar de manera crítica y a explorar soluciones innovadoras.

