

Disfunción de memoria.

New Engl J Med 2005; 352: 692-9.

Budson AE, M.D y Price HB, M.D.

Conceptos actuales.

La disfunción de la memoria es vulnerable a varios procesos patológicos que incluyen enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares, tumores, traumatismos craneales, hipoxia, cirugía cardíaca, desnutrición, trastorno del déficit-atención, depresión, ansiedad, los efectos colaterales de los medicamentos y un envejecimiento normal.^{1,2} Como tal, el deterioro de la memoria es comúnmente observado por los médicos en múltiples disciplinas que incluyen la Neurología, Psiquiatría y Cirugía. La pérdida de la memoria a menudo es la característica más incapacitante de muchos trastornos, que deteriora las actividades diarias normales de los pacientes y que profundamente afecta a sus familiares.

Algunas percepciones acerca de la memoria, por ejemplo, los conceptos de “a corto plazo” y “a largo plazo” han permitido llegar a un conocimiento más “perfeccionado” y sistemas mejorados de clasificación. Estos cambios resultan a partir de estudios neuro-fisiológicos de los pacientes con lesiones cerebrales focales, estudios neuro-anatómicos en humanos y animales, experimentos con animales, tomografía de emisión de positrones, imagenología funcional por resonancia magnética y potenciales relacionados con un evento.

Hoy día, la memoria es conocida como una recopilación de capacidades que dependen de varios sistemas dentro del cerebro. En este artículo, discutiremos los siguientes cuatro sistemas de la memoria que son de importancias clínica: la memoria episódica, la memoria semántica, la memoria de procedimiento la memoria funcional (Tabla 1).

Tabla 1. Sistemas seleccionados de memoria.

Sistema de memoria	Principales estructuras anatómicas afectadas	Duración del almacenamiento de la memoria	Tipo de preocupación	Ejemplos
--------------------	--	---	----------------------	----------

Memoria Episodica	Lóbulos temporales mediales, núcleo talámico anterior cuerpo mamilar-fornix, corteza prefrontal	Minutos a años	Explicita, declarativa	Recordar una historia breve, qué comió la noche anterior? Y qué hizo en su último cumpleaños?
Memoria Semántica	Lóbulos infero-laterales temporales	Minutos a años	Explicita, declarativa	Conocer quién fue el primer presidente de los EUA el color de un león y en qué se diferencia un tenedor de un peine?
memoria de procedimiento	ganglios basales, cerebelo, Área motora suplementaria	Minutos a años	Explícita implícita, No-declarativa	Conducir un auto con una transmisión estándar (explícita) y aprender la secuencia de los números en un teléfono digital sin intentar (implícita)
Memoria funcional	Corteza prefrontal fonológica, área de Broca, área de Wernicke espacial: corteza prefrontal, áreas de asociación-visual	Segundos a minutos; información activamente Re-ensayada o manipulada	Explicita, declarativa	Fonológica: recordar un número de teléfono antes de discar Espacial: mentalmente seguir una ruta o hacer "darle vueltas" a un objeto en su mente

Se resumirá el conocimiento actual de la memoria desde el punto de vista de la neuroimagenología funcional y de estudios de pacientes con lesiones traumáticas cerebrales, lo que ayudará a los médicos en el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes con trastornos de la memoria. A medida que se disponga de intervenciones terapéuticas para los trastornos de la memoria, los médicos necesitarán cada vez más conocer los distintos sistemas-memoria presentes en el cerebro. Un sistema-memoria es una forma por la cual el cerebro procesa la información que estará disponible para un empleo posterior.³ Los diferentes sistemas-memoria dependen de estructuras neuroanatómicas distintas.

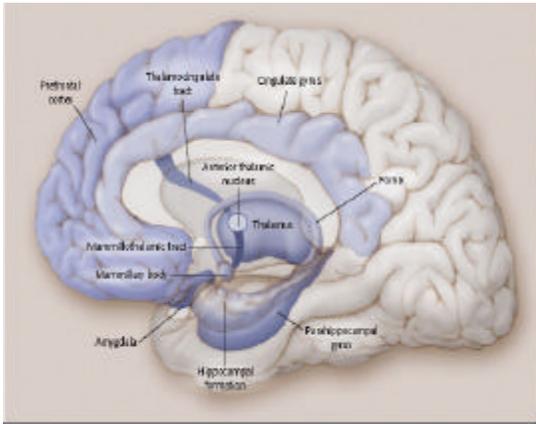


Figura 1. Memoria episódica.

Los lóbulos temporales mediales incluyendo el hipocampo, el parahipocampo, forman el núcleo central del sistema de memoria episódica. Otras regiones del cerebro también son necesarias para que la memoria episódica funcione correctamente

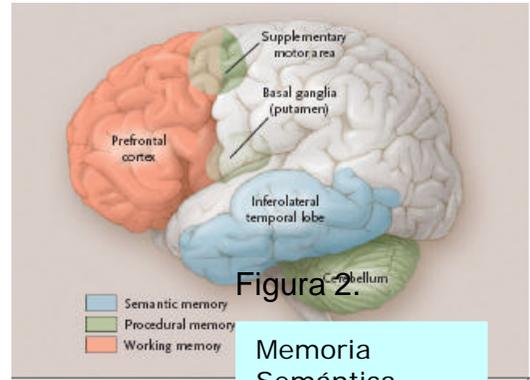


Figura 2.

- Memoria Semántica
- Memoria de Procedimiento
- Memoria Funcional

Los lóbulos temporales infero-laterales son importantes en la denominación y categorización de las tareas mediante las cuales la memoria semántica es típicamente valorada. Sin embargo, en el sentido más amplio, la memoria semántica puede residir en áreas corticales tanto múltiples como diversas que son afines con varios tipos de conocimiento. Los ganglios basales, el cerebelo y el área motora suplementaria son importantes para la memoria de procedimiento. La corteza pre-frontal está activa en prácticamente todas las tareas de la memoria funcional. Otras regiones corticales y subcorticales del cerebro también estarán activas, en dependencia del tipo y la complejidad de la tarea de la memoria funcional.

Algunos sistemas están asociados con el conocimiento consciente (explícito) y puede ser conscientemente recordado (declarativo),⁴ mientras que otros son expresados mediante un cambio en la conducta (implícito) y son típicamente inconscientes (no-declarativos). La memoria también puede ser categorizada de muchas otras formas, según el origen del material que debe ser recordado (por ejemplo, verbal^{5,6} o visuo-espacial^{5,7}).

Memoria episódica

La memoria episódica se refiere al sistema de la memoria explícita y declarativa, utilizado para recordar experiencias personales estructuradas en nuestro propio contexto, por ejemplo un relato corto o lo que sucedió la noche anterior mientras cenaba. La memoria episódica en gran medida, ha sido definida de acuerdo con la incapacidad de las personas con amnesia por lesiones del lóbulo temporal medio, para recordar experiencias que las personas sanas pueden hacer. Por lo

tanto, este sistema de memoria depende de los lóbulos temporales medios (incluyendo el hipocampo y las cortezas ento- y peririnales)(dentro y alrededor de la nariz). Otras estructuras importantes en el sistema de memoria episódica (algunas de las cuales son asociadas con un circuito descrito por Papez en 1937)⁸ incluyen el prosencéfalo basal con el tabique medial y la banda diagonal del área de Broca, la corteza retroespinal, el presubiculum, el fórnix, los cuerpos mamilares, el tracto mamilotalámico y el núcleo anterior del tálamo.² Una lesión en cualesquiera de estas estructuras pudiera originar el deterioro característico de la disfunción del sistema de la memoria episódica (Fig. 1).

Una pérdida de la memoria, atribuible a una disfunción del sistema de la memoria episódica sigue un patrón predecible conocido como ley de Robot, la cual plantea que los eventos ocurridos momentos antes de un ictus, son más vulnerables a la disolución, mientras que las memorias remotas son más resistentes. Por consiguiente, en casos de disfunción del sistema de la memoria episódica, la capacidad para aprender una nueva información está deteriorada (amnesia anterógrada), la información recientemente aprendida no puede ser recuperada (amnesia retrógrada) y la información lejanamente aprendida por lo general se mantiene intacta.⁹

Estudios realizados han demostrado que el sistema de la memoria episódica incluye los lóbulos frontales.^{5,10} En lugar de ser responsables de la retención de la información, los lóbulos frontales están involucrados en el registro, la adquisición o la codificación de la información⁶; la recuperación de la información son aspectos contextuales o de otro tipo¹¹; la recopilación de la fuente de información¹² y el carácter reciente de eventos.¹³ Estudios también realizados han demostrado que los lóbulos temporal medio izquierdo y frontal izquierdo son más activos cuando una persona está aprendiendo

palabras, mientras que los lóbulos temporal medio derecho y frontal derecho lo son cuando se está aprendiendo escenas visuales.⁷ Otra razón de que los lóbulos frontales sean importantes para la codificación es que ellos permiten que la persona se concentre (enfoque) en la información que debe recordarse e involucre a los lóbulos temporal medio. La disfunción de los lóbulos frontales pudiera originar distorsiones de la memoria episódica así como recuerdos falsos, como en el caso de una información que es asociada con un contexto erróneo¹⁴ o con detalles específicos incorrectos.¹⁵ Los ejemplos extremos de las distorsiones en la memoria incluyen una confabulación que ocurre cuando los “recuerdos” creados son compatibles con la información actual,¹⁴ por ejemplo, “recordar que alguien entró en la casa y reorganizó todos los objetos”.

Estas diferencias entre los déficits en la memoria episódica que ocurren por un daño a los lóbulos temporales medios (y el circuito de Papez) y aquellos que ocurren por daños los lóbulos frontales, pueden conceptualizarse en una analogía super-simplificada pero clínicamente útil. Los lóbulos frontales son análogos con el “archivo o fichero” del sistema de la memoria episódica, los lóbulos temporales medios con el “fichero de la memoria reciente” y las otras regiones corticales con el “fichero de la memoria remota”. Por lo tanto, si los lóbulos frontales están deteriorados, es difícil por no decir imposible, obtener información dentro y fuera del “almacén”. Sin embargo, esta información pudiera estar distorsionada debido al “llenado inadecuado” que origina una fuente, un contexto o secuencia intactos. Sin embargo, si los lóbulos temporales mediales se vuelven completamente disfuncionales, será imposible obtener una información reciente. Una información de más tiempo que ha sido consolidada durante un período de meses o años, debe estar almacenada en otras regiones corticales y por consiguiente estará disponible aún cuando los lóbulos temporales medios y el circuito

de Papez estén dañados. Por ejemplo, aunque los pacientes con depresión y aquellos con enfermedad de Alzheimer (EA) puedan mostrar una disfunción de la memoria episódica, los primeros tienen un "archivero" disfuncional y los últimos tienen un "fichero de la memoria reciente" disfuncional.

Los trastornos de la memoria episódica pudieran ser transitorios, como aquellos atribuibles a una conmoción, ataque súbito o una amnesia global transitoria. Los trastornos estáticos, por ejemplo el daño cerebral traumático, las lesiones quirúrgicas y la encefalitis, típicamente son máximos al comienzo (o durante varios días), mejoran (a veces por períodos de dos años o más) y después se estabilizan. Las enfermedades degenerativas, incluyen la EA¹⁷, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia fronto-temporal, comienzan en forma insidiosa y progresan en forma gradual. Los trastornos que afectan múltiples regiones del cerebro, como la demencia vascular y la esclerosis múltiple, progresan en forma escalonada. Otros trastornos de la memoria, como aquellos debido a medicamentos, hipoglicemia, tumores y el síndrome de Korsakoff, pueden tener un curso cronológico variable y más complicado.

Una vez que un trastorno de la memoria episódica es sospechado, sobre la base de la incapacidad reportada para recordar con exactitud una información y experiencias recientes, debe hacerse una evaluación adicional. Debe obtenerse también una historia detallada, con particular énfasis en el curso cronológico del trastorno de la memoria. Entrevistar a un cuidador u otro informante es por lo general importante para tener una exactitud, ya que el paciente invariablemente no recordará aspectos significativos de la historia. Debe obtenerse también una historia de otros déficits cognoscitivos (por ejemplo, atención lenguaje, visuo-espaciales y ejecutivos). Debe realizarse un examen

médico y neurológico con un enfoque en la búsqueda signos de procesos sistémicos, daño neurológico focal y trastornos neurodegenerativos.

Un estudio cognoscitivo superficial pudiera realizarse al pedir al paciente que recuerde una historia breve o varias palabras o con el uso de “instrumentos” como el “Mini-Mental State Examination,¹⁸ el Blessed Dementia Scale,¹⁹ la prueba de memoria Tres Palabras-Tres Formas², la prueba de memoria de una lista-palabras del Consorcio para establecer un Registro par a la EA²⁰, la Drilled Word Span Test,² y la Seven-Minute Screen.²¹ En casos complejos, debe considerarse una evaluación neuropsicológica formal.

Para ayudar a diferenciar los trastornos de la memoria episódica que son atribuibles a una disfunción de los lóbulos frontales de aquellos atribuibles a una disfunción de los lóbulos temporales medios, las dificultades en la codificación y recuperación de la información, deben ser contrastadas con un fallo primario de almacenamiento. Cuando la información no puede ser recordada incluso después de ampliada la codificación por múltiples ensayos y después que las demandas de recuperación han sido minimizadas con el uso de una prueba de reconocimiento de múltiples-opciones, un fallo primario de almacenamiento está presente. (Ver el Anexo Suplementario, que cuenta con un texto completo de este artículo en www.nejm.org, para sugerencias o acerca de cómo aplicar estas pruebas en la práctica clínica.)

Generalmente se indican estudios de laboratorio y de imagenología, de acuerdo con el diagnóstico diferencial. El tratamiento depende específicamente del trastorno. Los inhibidores de la Colinesterasa²² y la Memantina²³ han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la EA, el primero ha sido utilizado para tratar la demencia vascular²⁴ y la demencia con cuerpos de Lewy. Dos revisiones recientes discuten acerca de la efectividad de estos tratamientos.^{26,27}

Memoria semántica

La memoria semántica se refiere a nuestra reserva general de conocimiento conceptual y basado en hechos reales, como el color de un león o el nombre del primer presidente de los Estados Unidos de Norteamérica, que no se encuentra en relación con algún recuerdo específico. Al igual que la memoria episódica, la memoria semántica es un sistema declarativo y explícito de la memoria. La evidencia de que este sistema de memoria es diferente de la memoria episódica, surge a partir de estudios de neuroimagenología²³ y del hecho que esa memoria semántica previamente adquirida no está afectada en los pacientes con un severo deterioro del sistema de memoria episódica, por ejemplo una alteración en el circuito de Papez (por ejemplo, en el síndrome de Korsakoff) o una extracción quirúrgica de los lóbulos temporales mediales.²⁹

Como en su sentido más amplio, la memoria semántica incluye todo nuestro conocimiento del mundo no relacionado con recuerdos episódicos específicos, es posible argüir que éste reside en múltiples áreas corticales. Por ejemplo, hay indicios de que las imágenes visuales son almacenadas en áreas cercanas de asociación visual.³⁰ Sin embargo, un punto de vista más restrictivo de la memoria semántica, uno que es justificado a la luz de tareas que tienen que ver con la mención y la categorización, mediante las cuales ésta es usualmente medida, localiza la memoria semántica en los lóbulos temporales inferolaterales (Fig. 2)^{31,32}

La EA es el trastorno clínico más común que altera la memoria semántica. Esta alteración pudiera ser atribuible a una patología presente en los lóbulos temporales inferolaterales³³ o una patología presente en las cortezas frontales,³⁴ lo que origina una activación y recuperación deficientes de la información semántica.³⁵ En el caso de la EA, la memoria semántica y la episódica disminuyen

independientemente una de la otra, lo que respalda la idea de que dos sistemas separados de memoria están deteriorados en este trastorno.³⁶

Otras causas del deterioro de la memoria semántica incluyen casi todos los trastornos que pudieran alterar los lóbulos temporales inferolaterales, por ejemplo, un daño cerebral traumático, un accidente cerebrovascular, lesiones quirúrgicas, encefalitis y tumores (Tabla 2). Los pacientes con la variante temporal de demencia frontotemporal, conocida como demencia semántica, también muestran déficits en todas las funciones de la memoria semántica, incluyendo lesiones de los ganglios basales o el cerebelo mostrando además deterioro en las habilidades de procedimiento del aprendizaje.⁴⁰ Como el proceso nosológico de la EA afecta las estructuras corticales y límbicas a la vez que deja indemne los ganglios y el cerebelo, estos pacientes muestran déficits en la memoria episódica pero poseen una adquisición y mantenimiento normales de las habilidades de procedimiento.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno más común que afecta la memoria de procedimiento. Otras enfermedades neurodegenerativas que alteran la memoria de procedimiento incluyen la enfermedad de Huntington y la degeneración olivopontocerebelar. Los pacientes en las primeras etapas de estos trastornos realizan en forma casi normal pruebas de la memoria episódica pero muestran una capacidad deteriorada para el aprendizaje.^{38,41} Los tumores, los accidentes cerebrovasculares, las hemorragias y otras causas de daño a los ganglios basales o al cerebelo, pudieran también alterar la memoria de procedimiento. Se ha comprobado que los pacientes con una depresión mayor, tienen deterioro en la memoria de procedimiento, quizás porque la depresión pudiera implicar una disfunción de los ganglios basales (Tabla 2).⁴²

Tabla 2. Cuatro sistemas de memoria y los trastornos clínicos comunes que los alteran*

Memoria Episódica
Enfermedad de Alzheimer
Deterioro cognoscitivo, tipo amnésico
Demencia con cuerpos-Lewy
Encefalitis (más comúnmente, herpes simplex encefalitis)
Variante Frontal de la demencia frontotemporal
Síndrome de Korsakoff
Amnesia transitoria global
Concusión
Daño cerebral traumático
Convulsiones
Daño hipóxico-isquémico
Derivación Cardiopulmonar
Efectos colaterales de los medicamentos
Deficiencia de vitamina B12
Hipoglicemia
Ansiedad
Cirugía del lóbulo temporal
Demencia vascular
Esclerosis múltiple
Memoria semántica
Enfermedad de Alzheimer
Demencia semántica (variante temporal de la demencia frontotemporal)
Daño cerebral traumático
Encefalitis (más comúnmente, ex Encephalitis-herpes simple)
Memoria de procedimiento
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración Olivopontocerebellar
Depresión
Trastorno obsesivo-compulsivo
Memoria funcional
Envejecimiento normal
Demencia vascular
Variante frontal de la demencia frontotemporal
Enfermedad de Alzheimer
Demencia con cuerpos de Lewy
Esclerosis múltiple
Daño cerebral traumático
Efectos colaterales de los medicamentos
Trastorno de hiperactividad-déficit
Trastorno obsesivo-compulsivo
Esquizofrenia
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Parálisis progresiva supranuclear
Derivación cardiopulmonary
Deficiencia de vitamina B12

Una alteración de la memoria de procedimiento debe ser sospechada cuando los pacientes muestren indicios de pérdida de las habilidades previamente aprendidas o un deterioro significativo en el aprendizaje de nuevas habilidades. Por ejemplo, los pacientes pudieran perder la capacidad para realizar movimientos automáticos ya aprendidos como son el escribir, tocar un instrumento musical o mover un palo de golf. Aunque ellos pudieran ser capaces de volver a aprender los fundamentos de estas habilidades, a menudo es necesario el pensamiento explícito para su ejecución. Como resultado, los pacientes con daño en el sistema de la memoria de procedimiento, nunca podrían lograr la facilidad automática de simples tareas motoras que las personas sanas tienen garantizadas.

La evaluación de los trastornos de la memoria de procedimiento es similar a la de los trastornos de la memoria episódica; el tratamiento de la causa subyacente depende del proceso nomológico específico. Debemos señalar que los pacientes cuya memoria episódica ha sido anulada por una encefalitis, por ejemplo, haber tenido éxito en la rehabilitación mediante el uso del sistema de memoria de procedimiento para aprender nuevas habilidades.⁴³

Memoria funcional

La memoria funcional es una combinación de campos tradicionales de atención, concentración y memoria a corto-plazo. Se refiere a la capacidad para mantener y manipular temporalmente información que necesitamos mantener en la mente. Como requiere de una participación consciente y activa, la memoria funcional constituye un sistema de memoria explícita y declarativa. La memoria funcional tradicionalmente ha sido dividida en componentes que procesan la información fonológica (por ejemplo, "memorizar" un número de teléfono) o información espacial (por ejemplo, seguir mentalmente una ruta) y un sistema ejecutivo que ubica los recursos de la atención.⁴⁴

Numerosos estudios han demostrado que la memoria funcional emplea una red de áreas corticales y subcorticales, en dependencia de la tarea en cuestión.⁴⁵ Sin embargo, prácticamente todas las tareas que involucran a la memoria funcional, requieren la participación de la corteza prefrontal (Fig. 2)⁵. Típicamente, la red de áreas corticales y subcorticales incluye regiones posteriores del cerebro (por ejemplo, las áreas visual-asociación) que están vinculadas con las regiones prefrontales para formar un circuito. Estudios realizados han demostrado que la memoria fonológica funcional tiende a involucrar más regiones en el lado izquierdo del cerebro, mientras que la memoria funcional espacial tiende a involucrar más regiones en el lado derecho.⁵ Existen estudios que también han demostrado que tareas más difíciles que involucran a la memoria funcional, requieren una activación bilateral del cerebro, a diferencia del material que se manipula.⁴⁶ Además, existe un incremento en el número de regiones cerebrales activadas en la corteza prefrontal a medida que aumenta la complejidad de la tarea.⁴⁷ Como la memoria funcional depende de una red de actividades que incluyen las estructuras subcorticales así como las regiones corticales frontal y parietal, muchas enfermedades neurodegenerativas deterioran las tareas de la memoria-funcional. Existen estudios que han demostrado que los pacientes con EA, de Parkinson o de Huntington o demencia con cuerpos de Lewy así como trastornos menos comunes, por ejemplo una parálisis supranuclear progresiva, pudieran mostrar un deterioro de la memoria funcional (Tabla 2)^{48,49} Además de las enfermedades neurodegenerativas, cualquier proceso que altere los lóbulos frontales o sus conexiones con las regiones corticales posteriores y las estructuras subcorticales, pueden interferir con la memoria funcional. Estos procesos incluyen accidentes cerebrovasculares, tumores, lesiones en la cabeza y esclerosis múltiple entre otros.^{50,51} Como la memoria funcional fonológica implica el ensayo silencioso de la

información verbal, cualquier tipo de afasia también puede deteriorarla. Aunque la fisiopatología no está bien comprendida, los trastornos que disminuyen las fuentes de atención, como el trastorno de hiperactividad-déficit de atención, el trastorno obsesivo-compulsivo, la esquizofrenia y la depresión también pueden deteriorar la memoria funcional.⁵²⁻⁵⁴

Un trastorno de la memoria funciona puede presentarse en varias formas. Comúnmente, el paciente mostrará una incapacidad para concentrarse o poner atención. Puede observarse dificultad para realizar una nueva tarea que conlleve instrucciones por etapas. Un trastorno de la memoria funcional también puede presentarse como un problema con la memoria episódica. En tales casos, una evaluación demostrará un fallo primario de codificación, porque para transferir información hacia la memoria episódica, la información debe ser primero “mantenida en la mente” por parte de la memoria funcional.⁵

La evaluación de la memoria funcional es similar a la de los trastornos de la memoria episódica. El tratamiento depende de la causa específica; por ejemplo, existen estimulantes aprobados por la FDA para tratar un trastorno de hiperactividad-déficit en la atención.^{55,56}

Conclusión

Tradicionalmente, la memoria ha sido considerada como un concepto simple. En realidad, su empleo de varios métodos ha producido líneas complementarias y convergentes de evidencia, lo que indica que la memoria está compuesta por sistemas distintos y separados. Un solo proceso nomológico (enfermedad de Alzheimer) pudieran alterar a más de un sistema-memoria. El conocimiento mejorado de los tipos de memoria ayudaría a los médicos en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la memoria de sus pacientes. Este conocimiento devendrá cada vez más importante a medida que aparezcan estrategias más específicas para el tratamiento de una disfunción de la memoria.

Bibliografía

1. Newman MF, Kirschner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344:395-402. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1876.]
2. Mesulam M-M. Principles of behavioural and cognitive neurology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000. 3. Schacter DL, Tulving E. Memory systems 1994. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1994.
3. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99:195-231. [Erratum, *Psychol Rev* 1992; 99:582.]
4. Fletcher PC, Henson RNA. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001;124:849-81.
5. Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, et al. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 1998;281:1188-91.
6. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 1998; 281:1185-7.
7. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 1937;38:725-43.
8. Ribot T. Diseases of memory: an essay in the positive psychology. Smith WH, trans. Vol. 41 of The international scientific series. New York: Appleton, 1882.
9. Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in longterm memory. *Nat Rev Neurosci* 2003;4: 637-48.
10. Petrides M. The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:528-38.
11. Johnson MK, Kounios J, Nolde SF. Electrophysiological brain activity and memory source monitoring. *Neuroreport* 1997;8: 1317-20.
12. Kopelman MD, Stanhope N, Kingsley D. Temporal and spatial context memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. *Neuropsychologia* 1997;35:1533-45. [Erratum, *Neuropsychologia* 1998;36:796.]
13. Johnson MK, O'Connor M, Cantor J. Confabulation, memory deficits, and frontal dysfunction. *Brain Cogn* 1997;34:189-206.
14. Budson AE, Sullivan AL, Mayer E, Daffner KR, Black PM, Schacter DL. Suppression of false recognition in Alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain* 2002;125:2750-65.
15. Budson AE, Price BH. Memory: clinical disorders. In: *Encyclopedia of life sciences*. Vol. 11. London: Nature Publishing Group, 2002:529-36.
16. Solomon PR, Budson AE. Alzheimer's disease. *Clin Symp* 2003;54:1-40.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.

18. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
19. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 1994;44:609-14.
20. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:349-55.
21. Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
22. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
23. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Use of galantamine to treat vascular dementia. *Lancet* 2002;360:1512-3.
24. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
25. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351:56-67.
26. Press DZ. Parkinson's disease dementia — a first step? *N Engl J Med* 2004;351:2547-9.
27. Schacter DL, Wagner AD, Buckner RL. Memory systems of 1999. In: Tulving E, Craik FIM, eds. *The Oxford handbook of memory*. New York: Oxford University Press, 2000:627-43.
28. Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: clinical course and experimental findings in H.M. *Semin Neurol* 1984;4:249-59.
29. Vaidya CJ, Zhao M, Desmond JE, Gabrieli JD. Evidence for cortical encoding specificity in episodic memory: memory-induced re-activation of picture processing areas. *Neuropsychologia* 2002;40:2136-43.
30. Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 1996;380:499-505. [Erratum, *Nature* 1996;381:810.]
31. Perani D, Cappa SF, Schnur T, et al. The neural correlates of verb and noun processing: a PET study. *Brain* 1999;122:2337-44.
32. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45: 358-68.
33. Lidstrom AM, Bogdanovic N, Hesse C, Volkman I, Davidsson P, Blennow K. Clusterin (apolipoprotein J) protein levels are increased in hippocampus and in frontal cortex in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1998;154:511-21.
34. Balota DA, Watson JM, Duchek JM, Ferraro FR. Cross-modal semantic and homographic priming in healthy young, healthy old, and in Alzheimer's disease individuals. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:626-40.
35. Green JD, Hodges JR. Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease: relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain* 1996;119:111-28.

36. Hodges JR. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology* 2001;56:S6-S10.
37. Heindel WC, Salmon DP, Shults CW, Walicke PA, Butters N. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 1989;9:582-7.
38. Daselaar SM, Rombouts SA, Veltman DJ, Raaijmakers JG, Jonker C. Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiol Aging* 2003;24:1013-9.
39. Exner C, Koschack J, Irle E. The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learn Mem* 2002;9:376-86.
40. Salmon DP, Lineweaver TT, Heindel WC. Nondeclarative memory in neurodegenerative disease. In: Troster AI, ed. *Memory in neurodegenerative disease: biological, cognitive, and clinical perspectives*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1998:210-25.
41. Sabe L, Jason L, Juejati M, Leiguarda R, Starkstein SE. Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:841-8.
42. Glisky EL, Schacter DL. Extending the limits of complex learning in organic amnesia: computer training in a vocational domain. *Neuropsychologia* 1989;27:107-20.
43. Baddeley AD. Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:234-8.
44. Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 2000;288:1656-60.
45. Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA. Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* 2003;41:1668-82.
46. Jaeggi SM, Seewer R, Nirkko AC, et al. Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? Load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003;19:210-25.
47. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:157-64.
48. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive functions in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 1988;111:299-321.
49. Kubat-Silman AK, Dagenbach D, Absher JR. Patterns of impaired verbal, spatial, and object working memory after thalamic lesions. *Brain Cogn* 2002;50:178-93.
50. Sfagos C, Papageorgiou CC, Kosma KK, et al. Working memory deficits in multiple sclerosis: a controlled study with auditory P600 correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1231-5.
51. Egeland J, Sundet K, Rund BR, et al. Sensitivity and specificity of memory dysfunction in schizophrenia: a comparison with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:79-93.

52. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24:781-91.
53. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry* 1998;43:348-57.
54. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999;340:780-8.
55. Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ. Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:293-305.

Traducción. Edgardo Fundora Lima