

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurología

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 2, Número 1, Noviembre 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Del Autismo al Trastorno de Personalidad Límite. Teoría de la Mente y Concepto de Representación**
Carlos Rejón Altable, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Revisión de los Correlatos Estructurales Cerebrales del Envejecimiento Cognitivo Exitoso**
Kaup A, Mirzakhani H, Jeste D, Eyler L
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 23(1):6-15, 2011..... 8
- 2 - Asesoramiento Genético en Neurología: Un Problema Complejo que Necesita Regulación**
Quintáns B, Fernández Prieto M, Carracedo A, Sobrido M
Neurología (Barcelona, Spain) 26(3):129-136, Abr 2011..... 9
- 3 - Estudio Abierto sobre la Seguridad y Eficacia a Largo Plazo del Pramipexol en los Enfermos con Síndrome de Piernas Inquietas (Extensión del Estudio PRELUDE)**
Partinen M, Hirvonen K, Rees J
Sleep Medicine 9(5):537-541, Jul 2008..... 12
- 4 - Aspectos Neuropsiquiátricos de la Afasia Progresiva Primaria**
Fatemi Y, Boeve B, Geda Y y col.
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 23(2):168-172, 2011..... 13
- 5 - Subtipos Neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer con Diferentes Características Clínicas: Estudio Retrospectivo**
Murray M, Graff-Radford N, Dickson D y col.
Lancet Neurology 10(9):785-796, Sep 2011..... 15
- 6 - El Vínculo Emergente entre las Alteraciones Autoinmunes y las Enfermedades Neuropsiquiátricas**
Kayser M, Dalmau J
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 23(1):90-97, 2011..... 16
- 7 - Correlaciones entre la Cognición Social, el Funcionamiento Ejecutivo y los Estudios por Imágenes en la Deficiencia Empática de la Demencia Frontotemporal**
Eslinger P, Moore P, Anderson C, Grossman M
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 23(1):74-82, 2011..... 18

Novedades seleccionadas

- 8 - Investigan la Eficacia y Seguridad del Pramipexol en el Síndrome de Piernas Inquietas**
Högl B, García-Borreguero D, Allen R y col.
Sleep Medicine 12(4):351-360, Abr 2011..... 20
- 9 - Analizan la Influencia de la Raza y del Nivel Socioeconómico en la Gravedad y en los Patrones de Atención Médica en los Enfermos con Parkinsonismo**
Hemming J, Gruber-Baldini A, Shulman L y col.
Archives of Neurology 68(4):498-503, Abr 2011..... 21
- 10 - Determinan los Factores Predictivos de Respuesta a los Antidepresivos en los Enfermos con Trastorno Bipolar**
Pacchiarotti I, Valenti M, Colom F y col.
European Neuropsychopharmacology 21(5):362-369, May 2011..... 22
- 11 - Los Beneficios de la Práctica Musical en el Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad**
Hanna-Pladdy B, MacKay A
Neuropsychology 25(3):378-386, May 2011.....24

Más Novedades seleccionadas..... 26-27
Contacto Directo..... 29
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Neurología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	2, 9
Anatomía Patológica.....	6
Atención Primaria.....	1, 3, 4, 7-10
Bioética.....	2
Bioquímica.....	2, 6
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 5, 7, 12
Diagnóstico por Laboratorio.....	2, 6
Educación Médica.....	2, 9
Epidemiología.....	2, 3, 9-11
Farmacología.....	3, 8, 9, 10, 12
Genética Humana.....	2
Geriatría.....	1, 4, 5, 7-9, 11-13
Gerontopsiquiatría.....	1, 4, 5, 7, 9, 10, 13
Inmunología.....	6
Medicina Familiar.....	2, 4, 7-11
Medicina Farmacéutica.....	3, 8-10, 12
Medicina Interna.....	A, 1-10, 12
Medicina Legal.....	2
Medicina Reproductiva.....	2
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	1, 4, 5, 7, 9, 10
Salud Mental.....	1, 4-7, 9, 10, 13
Salud Pública.....	2, 9





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi,
Rafael Castro del Olmo, Marcelo
Corti, Carlos Crespo, Reinaldo
Chacón, Juan C. Chachques,
Blanca Díez, Bernardo Dosoretz,
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,
Miguel Falasco, Germán Falke,
Juan Gagliardi, J.G. de la Garza,
Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Rafael Hurtado, León Jaimovich,
Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Carlos Mautalén, Pablo Mazure[†],
José María Méndez Ribas,
Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio
de Zan, Roberto Nicholson,
Domingo Palmero, Omar J.
Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini,
Eduardo Pro, María Esther Río
de Gómez del Río, Guillermo
Roccatagliata, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa
Segura, Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.

+
Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección
Trabajos Distinguidos

Serie
Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico
Roberto Rey

Fuentes Científicas

Academic Radiology	European	Journal of Pediatrics
Acta Neurologica Belgica	Neuropsychopharmacology	Journal of Receptor and Signal Transduction
Acta Neurologica Belgica	Expert Review of Neurotherapeutics	Journal of the Neurological Sciences
Acta Paediatrica	Fortschritte der Neurologie Psychiatrie	Medicina Paliativa
American Journal of Neuroradiology	Glia	Nature Reviews Neuroscience
Anesthesia & Analgesia	Gynecologic Oncology	Network: Computation in Neural Systems
Annals of Indian Academy of Neurology	Headache	Neuroendocrinology
Annual Review of Neuroscience	International Journal of Neuroscience	Neurology India
Archives de Pédiatrie	Interventional Neuroradiology	Neuromuscular Disorders
Archives of Disease in Childhood	Journal de Pédiatrie	Neuroradiology Journal
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine	Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation	Neuroscience
Archivos Argentinos de Pediatria	Journal of Endocrinological Investigation	Neurosurgery
Archivos de Investigación Pediátrica de México	Journal of Endovascular Therapy	Pediatric Research
Archivos de Pediatría del Uruguay	Journal of Medical Ultrasound	Pediatrics
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical	Journal of Motor Behavior	Psychiatry Research- Neuroimaging
BMJ	Journal of Neuroendocrinology	Psychoneuroendocrinology
Brain	Journal of Neurology	Radiography
Canadian Journal of Neurological Sciences	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	Reviews in Analgesia
Clinical Autonomic Research	Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation	Revista Argentina de Neurocirugía
Clinical Endocrinology	Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences	Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Clinical Neuropathology	Journal of Neuroscience Research	Revista Neurológica Argentina
Clinical Neurosurgery	Journal of Neuroscience Research	Salud(i)Ciencia
Clinical Pediatrics	Journal of Neurosurgery	Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
CNS Drug Reviews	Journal of Neurosurgery: Pediatrics	Scandinavian Journal of Rheumatology
CNS Drugs	Journal of Neurosurgery: Spine	Sleep Medicine Reviews
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Journal of Neurovirology	Stroke
European Journal of Neurology	Journal of Paediatrics and Child Health	Thrombosis Journal
European Journal of Pain	Journal of Pain and Symptom Management	Thrombosis Research
European Journal of Pain Supplements	Journal of Pediatric Neurology	Topics in Pain Management
	Journal of Pediatric Neurosciences	Trabajos Distinguidos serie Neuroendocrinología
		Trabajos Distinguidos serie Pediatría

Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Del Autismo al Trastorno de Personalidad Límite. Teoría de la Mente y Concepto de Representación



Carlos Rejón Altable

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Psiquiatra, Unidad de Hospitalización Breve, Centres Assistencials Dr. Emili Mira i López, Barcelona, España

Otro trabajo de su autoría: Rejón Altable C, Rodríguez Urrutia A, Carrión Martínez I. Cannabis induced extrapyramidalism in a patient on neuroleptic treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25(1):9-12, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06721008a.htm

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

There is a growing interest in applying "theory of mind" as a tool to understand symptom-formation processes in varying disorders. Theory of mind is usually conceived as a meta-representation. The text makes clear the systematically ambiguous use of the concept "representation" and the implications of its epistemological model, which includes both analytic philosophy of language and computational theory of mind. It focuses on the inability of the model to deal with contextual or subsignificant information, deemed relevant to symptom recognition, and on its main consequence affecting psychiatric semiology: grouping together symptoms with partial resemblances. This is to explain the inconsistencies and contradictions of empirical studies regarding ToM.

Resumen

En los últimos años se aprecia un gran interés en la aplicación de la teoría de la mente como herramienta para comprender la sintomatología de trastornos psiquiátricos de diversa índole. La teoría de la mente se considera una metarrepresentación. El artículo examina el uso sistemáticamente ambiguo que hace la psicología cognitiva del concepto de representación y explicita los presupuestos del modelo epistemológico: la filosofía analítica del lenguaje y la teoría computacional de la mente. El texto se centra en la incapacidad del modelo para dar cuenta de la influencia de la información contextual o subsignificante, considerada relevante para el reconocimiento del síntoma, abocando con ello a la agrupación de síntomas con similitudes superficiales y estructura profunda dispar. Se presume qué es lo que ocurre en la teoría de la mente y qué motiva las incongruencias de los estudios empíricos realizados hasta el momento.

Introducción

La teoría de la mente (ToM, del inglés *theory of mind*) es una herramienta conceptual que se vale de algunos supuestos de la psicología cognitiva para explicar la capacidad de primates y seres humanos para atribuir a otros individuos estados mentales distintos de los propios. Se la considera, generalmente, como una metarrepresentación, es decir la representación de una relación entre representaciones, en este caso de las percepciones, pensamientos o emociones de otros en cuanto son distintas de las mías.

Sus aplicaciones más afortunadas comenzaron en 1985 con el trabajo de Baron-Cohen, Leslie y Frith,¹ en el que proponían un déficit específico en la teoría de la mente como alteración fundamental que explicara los síntomas centrales del autismo infantil. Enseguida se trasladó el método y la teoría a la esquizofrenia.² Se cerraba de este modo un círculo que reunía la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista, después de décadas de vivir separados.^{3,4} En los últimos años, comenzaron a menudear los estudios sobre la ToM en

trastornos bipolares o en demencias,⁵ incluso han servido como marco conceptual de un manual para la psicoterapia del trastorno de personalidad límite.⁶ De repente, lo que parecía un hallazgo específico de un grupo concreto y bien definido de trastornos clínicamente y genéticamente vinculados, pasa a buscarse en enfermedades que tienen poco que ver. Como mostramos en otro texto,⁵ tanto la posibilidad del trasvase como los hallazgos contradictorios que se han sucedido obedecen en parte a factores atribuibles a las enfermedades en estudio o a los procesos de formación de síntomas, y en parte a factores más generales, dependientes de las teorías que explican la naturaleza de la ToM, de las contradicciones internas en los presupuestos computacionales de uso corriente en la psicología cognitiva y de peculiaridades de la semiología psiquiátrica o de la psicopatología como proceso de creación de inteligibilidad.

En esta ocasión nos centraremos en los factores más generales y, en concreto, en el concepto de representación que mostraremos afectado por una ambigüedad sistemática, gracias a la cual puede emplearse como sinónimo de estado mental y como su equivalente funcional, computacional

Participó en la investigación: José Manuel López Santín, Centres Assistencials Dr. Emili Mira i López, Barcelona, España

o biológico, al mismo tiempo y mediante un traspaso de propiedades entre uno y otro. Y que, al menos en su actual formulación, no puede emplearse para dar cuenta de tres rasgos claves de la vida psíquica: la influencia de la información contextual sobre el contenido de la representación,⁷ y sobre su estructura; el modo de inferencia que se llama abducción y la conciencia prerreflexiva de uno mismo (de la que no nos ocuparemos por economía de espacio).⁸⁻¹⁰

Además, el aparato heurístico empleado en estas investigaciones, la filosofía analítica del lenguaje y la teoría computacional de la mente, que han hecho de las proposiciones y actitudes proposicionales el modelo de los estados mentales,¹¹ precisa de una definición unívoca y explícita de cada uno de los elementos semánticos de la proposición. Esta exigencia se ha trasladado a la identificación de los síntomas, y dada la naturaleza de los síntomas psiquiátricos, donde la información contextual o subsignificante es imprescindible para la elucidación de su naturaleza,¹² se han agrupado con arreglo a similitudes superficiales síntomas cuya estructura profunda es diversa. Los déficit de la ToM nombran en realidad un fenómeno molar, o un grupo de fenómenos, o incluso una de entre varias posibles fallas de la cognición social¹³ que, con arreglo a criterios distintos, por ejemplo, los trastornos de conciencia prerreflexiva de uno mismo presente en la esquizofrenia, pueden escindirse y subdividirse, y explicar así los resultados inconstantes de los estudios empíricos en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otras enfermedades neurológicas.

Representación como estado mental

Analizaremos más detalladamente el concepto de representación. Whiten y Perner¹⁴ entienden que, para la psicología cognitiva, la representación es la "interpretación o comprensión de algo perceptible". El propio Perner, en un texto anterior¹⁵ definía representación como una "entidad" o "proceso mental" que se encuentra en una "relación representacional" con alguna otra entidad o proceso, ya sea físico, ya sea mental también. Es decir, que está por alguna otra cosa a la que representa de un modo determinado, en tanto sólo entran en la relación representacional algunas propiedades de la entidad o proceso representado.

Perner asume explícitamente que esta división entre "representar" (un objeto) y "representar como" (un objeto en tanto poseedor o por medio de alguna propiedad) es análoga a la distinción de Frege entre referencia y sentido,^{16,17} e implícitamente importa con ella una dificultad: supone un objeto definible sin tener en cuenta sus propiedades, o bien un objeto transversal a todas ellas. Si bien esto es posible cuando se define un concepto como la "función de un argumento cuyo valor es siempre un valor veritativo",¹⁸ y al objeto como la extensión del concepto, valga decir, en la experiencia, un objeto se da siempre con y según un sentido, sea el que fuere.¹⁹ Esta equivalencia entre conceptos de la filosofía analítica del lenguaje y de la filosofía cognitiva volverá a aparecer en Perner y en Leslie, y tiene su fundamento en analogías estructurales profundas que afectan el modo en que ambas piensan la relación entre palabras y cosas, representaciones y objetos.

Sobre la caracterización básica de "estar por algo," Perner levanta una clasificación de las representaciones, que incluye las categorías de primaria, secundaria y metarrepresentación.¹⁵ Aunque esta tricotomía se discute vamos a quedarnos con la definición de representación primaria, que Perner comparte

con Leslie. Una representación primaria es aquella que mantiene con el mundo "vínculos de referencia y verdad".

El modelo epistemológico escogido para pensar estas "relaciones de referencia y verdad" no es nunca neutro, ni pasa su elección sin consecuencias. La filosofía analítica del lenguaje ha proporcionado el bastidor que precisaba la psicología cognitiva.¹¹ Podemos resumir los supuestos así: los estados mentales que representan estados de cosas tienen forma proposicional (el estado mental correspondiente con la percepción "una taza encima de la mesa" tiene la forma de una proposición que dice "hay una taza encima de la mesa" y se abrevia como p). Los estados mentales correspondientes a la creencia o deseo de que haya una taza en la mesa tienen la forma "x cree que p" o "x desea que p" y se llaman actitudes proposicionales. Por su parte, taza o mesa tendrán representaciones "taza" o "mesa". Modelar los estados mentales de acuerdo con la forma de las proposiciones tiene una ventaja principal: explicar la sistematicidad y productividad del pensamiento,¹¹ pero también cortapisas, algunas de las cuales afectan el núcleo de las teorías representacionales de la mente y llegan hasta las investigaciones sobre la ToM. Volviendo a Perner, importar el distinguo fregeano entre sentido y referencia aboca un problema de difícil solución. De esta separación se sigue necesariamente que la referencia, que se da sólo a través de un sentido, queda de hecho dispersa por sus distintos modos de darse,²⁰ salvo que se fije de antemano utilizando, por ejemplo, una función (matemática) tal y como hace Frege. Sin embargo, esta posibilidad no se puede aplicar a los estados mentales ("representar" y "representar como") y se debe, entonces, introducir un sentido primario, que se solape con el referente y coincida con las llamadas propiedades objetivas del objeto, como hacen Perner o Leslie, o bien suprimir la división, como hace Quine.²¹ Cualquiera de las dos debe introducir la univocidad entre sentido primario (de la representación) y el objeto.

Ahora bien, si la conciencia se representa el mundo, el argumento lleva a considerar que no se dan en la intuición sensible sino representaciones, aspectos, atributos de las cosas, y queda al albur de una actividad sintética del sujeto ligarlas bajo una categoría de modo coherente para conocer así el objeto, categoría que no estaría dada en la sensibilidad sino puesta por el sujeto mismo. Este problema es el que tomó Husserl para desmontarlo. Efectivamente, en la conciencia se dan aspectos, pero estos aspectos del objeto implican los otros no presentes. Del mismo modo, el objeto a su vez supone un horizonte de implicación (un fondo, un trasfondo, un contexto) que asegura su darse en la experiencia. No se intuyen, en la conciencia, representaciones, sino objetos, aunque en cada momento sean representaciones las que están presentes.²²

Representación como estructura simbólica y causal

Hasta ahora se ha empleado representación como sinónimo de "estado mental" y en adelante lo abreviaremos como R1. Sin embargo, el desarrollo espectacular de la psicología cognitiva, la inteligencia artificial y la teoría computacional de la mente (TCM), que a las dos reúne, se apoya sobre todo en una segunda acepción del término y en la posibilidad de traducción completa entre ambas. Según la *Stanford Encyclopedia of Philosophy* [mental representation is]: "A theoretical construct of cognitive science. As such, it is a basic concept of the Computational Theory of Mind, according to which cognitive states and processes are constituted by the

occurrence, transformation and storage (in the mind/brain) of information-bearing structures (representations) of one kind or another".²³

Esta segunda acepción (estructuras que transportan información) se abreviará como R2. La TCM, al menos en las variantes que son de aplicación aquí, asume que los estados y procesos mentales (R1) están adecuadamente representados (R2) por elementos simbólicos de contenido semántico y propiedades causales que se derivan de su sintaxis,²⁴ sometidos a operaciones computacionales ejercidas según reglas estrictas que atienden precisamente a la estructura de estas R2. Si las R2 están determinadas por su sintaxis y las operaciones en las que pueden o no entrar dependen de ellas, se deduce que la sintaxis de la representación, su forma, tiene capacidades causales.

Se percibe que la estructura de las R2 debe contener toda la información presente en las R1. Pero las R2 no pueden concebirse desde la TCM más que haciendo depender su capacidad de significación de su estructura, que Fodor llama sintaxis.⁷ Una R2, si va a representar una R1 sin desmedrarla, debe contener en su estructura toda la información necesaria para asegurar su correcta y primaria correspondencia con los estados de cosas. En un programa informático, el significado de los símbolos se decide por el programador. En la TCM la mirada se vuelve hacia el exterior, hacia las cosas o estados de cosas que causan las R2.²⁵ Pero este complemento etiológico tiene a su vez problemas: el primero, que el hecho de cargar con información acerca de estados de cosas en el mundo puede ser necesario pero no suficiente para hacer de algo representación de algo; el segundo, dar cuenta de la posibilidad de los errores del complejo R2-R1 a la hora de representarse el mundo, y el tercero, el grado de variabilidad que cada estado de cosas aporta y que debe incluirse en la representación.

Si las propiedades de la representación, su forma, su sintaxis, tienen valor causal, deben gozar de cierta estabilidad, o este mismo valor variaría caso a caso.^{23,25} Pero las R1 se dan siempre situadas, y su significación fijada contextualmente, luego este principio de localidad de las R2, o bien no hace justicia a las R1, o bien nos lleva a aceptar que no existe motivo alguno para mantener el supuesto de que a cada estado mental corresponde una y sólo una estructura que transporte esa información. En resumen: "las propiedades sintácticas internas de las representaciones son, *ipso facto*, esenciales, y por tanto, no se ven afectadas por el contexto".⁷ Y sin embargo, cada vez más se incluye el contexto como factor para el análisis de la sintomatología esquizofrénica, por ejemplo, y de sus correlatos cognitivos.²⁶

Existe aun un segundo problema aparentemente irresoluble para la TCM, y es el de la abducción. Se llama abducción a un modo de inferencia, distinto de la inducción y la deducción. Mientras la deducción va de lo general a lo particular y la inducción generaliza lo encontrado en un número suficiente de casos, la abducción debe encontrar lo que podríamos llamar la ley del caso; a partir de un particular, encontrar la ley que lo explica.

La dificultad que encuentra la TCM se puede resumir así: la abducción hace uso de información contextual y de propiedades globales de los sistemas de creencias que, por definición, están ausentes de la estructura de las representaciones, en tanto ésta, para ser estable y poder someterse a procesos guiados por reglas, es local y está unívocamente definida.⁷ En una situación comunicativa,

por ejemplo, existe una cantidad notable de información significativa contextual implícita, que ni viene expresada en las palabras (o en sus R2), y sin embargo sostiene todo el posible acuerdo y asegura la posibilidad de entenderse con alguien con respecto a algo. Sin embargo, esta información, que también se ha llamado subsignificante, no encuentra acomodo en las R2 correspondientes a las R1 de la situación comunicativa, porque si allí acabaran, descompondrían y recompondrían la estructura, y el carácter local y unívoco se malograría, y con él, las formas conocidas de la TCM.

Representación y ToM

En varios artículos de Leslie^{27,28} se encuentran los tres usos distintos de "representación" y el paso de una acepción a otra sin especificar cómo y cuándo se emplea cada una: los niños tienen estados mentales (R1), traducidos en representaciones mentales (R2) que se corresponden con estados neurofisiológicos (R3).

Están presentes, también, las consabidas dificultades acarreadas hasta la psicología cognitiva desde la filosofía del lenguaje, esta vez desde Quine, del que Leslie toma las nociones de opacidad referencial, de ausencia de implicación lógica de valor de verdad o de pretensión de existencia del contenido expresado en las actitudes proposicionales y la metáfora del entrecomillado y desentrecomillado de este contenido, según corresponda a un enunciado acerca de estados mentales o a uno acerca de estados de cosas en el mundo. Un ejemplo de cómo Leslie intenta resolver las contradicciones expuestas más arriba, la tensión entre el carácter representacional, perspectivístico de la mente, y la objetividad que debe asegurar se encuentra en el plegado del significado sobre la referencia. En efecto, la noción de "representación primaria", aquella que mantiene con el mundo relaciones de referencia, existencia y verdad, intenta mantener separados significado y referencia suponiendo un significado primero, el que entrega sin más la referencia objetiva. Ahora bien, que las R1 mantienen vínculos de referencia y verdad con el mundo externo es una proposición gramatical,³⁰ que dice sobre todo de las características del modelo y que ha sido ampliamente y suficientemente criticada por Putnam,^{29,31} atendiendo a los supuestos en los que se basan las teorías mentalistas del significado y de la referencia y oponiendo a éstos diversas tesis en las que no podemos detenernos ahora.

¿Cómo se subvienen en los textos de Leslie, y de otros, las dificultades implícitas en el concepto de representación y las que se arrastran con los préstamos de la filosofía del lenguaje? Gracias a la circulación entre las distintas acepciones presentadas. Cuestionable como es considerar los estados mentales R1 del mundo externo, de sus propiedades primarias, físicas, y las representaciones computacionales R2 de los estados mentales, la evidencia de la proposición gramatical acerca de las R3 las alcanza a través del nombre compartido, las dispensa de justificar sus acepciones computacional y cognitiva.

Conclusiones

Retomemos los distintos hallazgos expuestos hasta aquí. Por un lado, el concepto de representación (R1) que se emplea en los estudios sobre ToM obedece a las necesidades del modelo heurístico empleado: la filosofía analítica del lenguaje. La pareja primariedad-univocidad de las representaciones/estados mentales debe resolver el problema

importado de la distinción entre sentido y referencia. Por otra parte, esta misma univocidad se precisa para que una TCM sea viable. Sin localidad semántica, invariabilidad de la estructura de la representación R2 y biunivocidad de las relaciones entre R1 y R2 no se sostiene ninguna TCM conocida, y ambas necesidades de univocidad se refuerzan mutuamente. Por otro lado, la TCM no puede explicar ni la abducción ni la contextualidad. Así, la formulación del déficit de la ToM en términos de TCM resiste estas contradicciones gracias al uso sistemáticamente ambiguo del concepto de representación, que además se beneficia de la proposición gramatical que afirma que los estados mentales (R1) tienen representaciones (R3) en el cerebro.

No debe extrañar que el uso fructífero de un término no conlleve su definición única o su empleo transparente. Fulford mostró cómo distintos síntomas psiquiátricos se emplean con notable congruencia a pesar de las dificultades que existen para dar de ellos una descripción definida.³² Del mismo modo, la identificación de esta capacidad singular, la ToM, puede entenderse, y así sucederá probablemente desde distintas teorías, que prescindan incluso del concepto "representación".³³

En el traspaso del déficit de ToM entre enfermedades distintas, los efectos de la ambigüedad sistemática han sido otros. Se ha establecido una especie de corredor de la univocidad que comunica, en apariencia, los síntomas psiquiátricos (R1), con sus representaciones computacionales (R2) y con sus localizaciones cerebrales (R3). Por ese corredor viaja la necesidad de una definición definida, cerrada y

completa, que nos tememos, se ha alcanzado a despecho de la naturaleza de los síntomas.

En otro lugar se demostró por extenso que la psicopatología precisa incluir material contextual,^{34,35} subsignificante,¹² en la definición e identificación del síntoma para adecuarse a la naturaleza de su objeto. Los procedimientos mediante los cuales la psicopatología da forma a la materia presintomática, esto es la conducta y la experiencia del paciente, emplean necesariamente, aunque, a veces también, de manera inadvertida o poco controlada, este contenido contextual presente en cada caso y ausente de la definición del síntoma. Cuando se introduce un factor de restricción ajeno, como viene a ser la necesidad implícita en la TCM de correlacionar biunívocamente el material preformalizado y la descripción definida del síntoma, la ganancia en fiabilidad y sencillez de manejo se acompaña de una creciente violencia ejercida sobre el fenómeno para encajarlo en un molde en el que no ha de caber. Cuesta entender que trastornos tan distintos como el síndrome de Asperger y la personalidad tipo límite compartan el mismo menoscabo fundamental. Más bien parece que, sometiendo un fenómeno molar a las restricciones del concepto de representación tal y como han sido expuestas aquí, se le impone una forma que no le es propia, y se toman por analogías en la estructura lo que no son, probablemente, sino parecidos parciales.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siiicalud.com

Bibliografía

- Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U. Does the autistic child have a "Theory of Mind"? *Cognition* 21:37-46, 1985.
- Frith CD. La esquizofrenia. Un enfoque neuropsicológico cognitivo. Barcelona: Editorial Ariel, 1995.
- Ramos Gorostiza P, Villalba Yllán P. Autismo e intersubjetividad. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 26(5):279-287, 1998.
- Gayubo Moreo L, García Recio A, Virseda Antoranz A, Portela Vicente M. La interacción social en esquizofrenia y TGD: del autismo a la teoría de la mente. *Psiquiatría Biológica* 10(3):73-82, 2003.
- López Santín JM, Rejón Altable C. Origen y destino de la teoría de la mente: su afectación en trastornos distintos del espectro autista. *Psiquiatr Biol* 12:206-13, 2005.
- Bateman B, Fonagy P. *Psychotherapy for borderline personality disorder*. Oxford: OUP; 2004.
- Fodor J. La mente no funciona así. Alcance y límites de la psicología computacional. Barcelona: Siglo XXI; 2003.
- Zahavi D, Parnas J. Phenomenal consciousness and self-awareness: a phenomenological critique of representational theory. *JCS* 5(5-6):687-705, 1998.
- Stanghellini G. *Disembodied spirits and deanimated bodies. The Psychopathology of Common Sense*. Oxford: OUP; 2004.
- Searle JR. *Consciousness*. *Annu Rev Neurosci* 23:557-578, 2000.
- Hierro-Pescador J. *Filosofía de la mente y de la ciencia cognitiva*. Madrid: Akal 162-173, 2005.
- Rejón Altable C. *Concepción de la psicopatología como lógica. Modos de configuración del signo psiquiátrico*. Madrid UAM; 2006 (TD).
- Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of Mind. Evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* XX:1-19, 2005.
- Whiten A, Perner J. Fundamental issues in the multidisciplinary study of mindreading. En: Whiten A. (Ed.) *Natural theories of mind. Evolution, development and simulation of everyday mindreading*. Oxford: Basil Blackwell. pp 1-16; 1991.
- Perner J. *Comprender la mente representacional*. Barcelona: Paidós, 1994.
- Frege G. Sobre sentido y referencia. En (m. a.): *Estudios sobre semántica*. Barcelona: Ariel. pp 51-86; 1984.
- Frege G. Consideraciones sobre sentido y referencia. En (m. a.): *Estudios sobre semántica*. Barcelona: Ariel. pp 89-101; 1984.
- Frege G. Función y concepto. En (m.a.) *Estudios sobre semántica*. Barcelona: Ariel. pp 18-47; 1984.
- Vázquez J. *Lenguaje, verdad y mundo. Modelo fenomenológico de análisis semántico*. Barcelona Anthropos; 1986.
- Lafont C. *La razón como lenguaje*. Madrid: Visor; 1993.
- Quine WVO. *From a logical point of view*. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press; 1980.
- Husserl E. *Investigaciones lógicas*. Madrid: Alianza.
- Pitt D. *Mental representation en Zalta EN. (Ed.) The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Winter 2005 Edition)*. Disponible en: URL: <http://plato.stanford.edu/archives/win2005/entries/mental-representation/>.
- Fodor JA. *Representations. Philosophical essays on the foundations of cognitive science*. Cambridge (Massachusetts): MIT; 1981.
- Fodor JA. *A Theory of content*. En (m. a.): *A theory of content and other essays*. Cambridge (Massachusetts): MIT. pp 51-36; 1981.
- Hemsley DR. The schizophrenic experience: taken out of context. *Schizophr Bull* 31(1):43-53, 2005.
- Leslie A. Pretense and representation: The origins of theory of mind. *Psychol Rev* 94:84-106, 1987.
- Leslie A. Pretense and representation revisited. En: Stein N, Bauer P, Rabinowitz M. *Representation, memory and development. Essays in honor of Jean Mandler*. Mahwah (New Jersey) London: Lawrence Erlbaum Associates. pp 103-114; 2002.
- Wittgenstein L. *Investigaciones filosóficas*. Barcelona: Crítica; 1988.
- Putnam H. *Representación y realidad. Un balance crítico del funcionalismo*. Barcelona: Gedisa; 2000. [Representation and Reality. Cambridge (Massachusetts): MIT, 1991].
- Putnam H. *Representación y realidad. Un balance crítico del funcionalismo*. Barcelona: Gedisa; 2000. [Representation and Reality. Cambridge (Massachusetts): MIT, 1991].
- Fulford KWM. Thought insertion and insight: disease and illness paradigms of psychotic disorders. En: Spitzer M, Uehlein F, Schwartz MA, Mundt C. (Eds.) *Phenomenology, language and schizophrenia*. New York-Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. pp 355-371; 1992.
- Gallagher S. Understanding interpersonal problems in autism. *Interaction theory as an alternative to theory of mind*. *PPP* 11(3):199-217, 2004.
- Lantéri-Laura G. La sémiologie psychiatrique: histoire et structure. En: Fuentenebro F, Huertas r, Valiente C. (Eds.) *Historia de la psiquiatría en Europa. Temas y tendencias*. Madrid: Frena. pp 211-229; 2003.
- Lantéri-Laura G. *Recherches psychiatriques (III). Sur la sémiologie*. Chilly-Mazarin: Editions Sciences en Situation; 1994.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Revisión de los Correlatos Estructurales Cerebrales del Envejecimiento Cognitivo Exitoso

Kaup A, Mirzakhania H, Jeste D, Eyler L

University of California, San Diego, EE.UU.; Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, EE.UU.

[A Review of the Brain Structure Correlates of Successful Cognitive Aging]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
23(1):6-15, 2011

Las investigaciones sobre la correlación entre las estructuras cerebrales y el envejecimiento exitoso constituyen un ámbito promisorio, si bien los resultados parecen contradictorios. Se requieren más estudios para definir la participación de los procesos de reserva y compensación neural vinculados con la función cognitiva en los ancianos.

Si bien se han realizado numerosas investigaciones relacionadas con la declinación cognitiva fisiológica y patológica asociada con el envejecimiento, esta diferenciación entre ambos procesos no parece suficiente debido a la heterogeneidad que caracteriza a los adultos mayores sanos. En este sentido, los autores proponen definir los conceptos de envejecimiento "habitual" y "exitoso". En la concepción del envejecimiento exitoso se involucran factores como la salud física, la función cognitiva, el bienestar general, la productividad y la actividad social. No obstante, el deterioro cognitivo es un parámetro frecuente del envejecimiento exitoso según los criterios definidos por la mayor parte de los investigadores. Por otra parte, se advierte que la mayor parte de los ensayos clínicos describen la evolución de la media de un grupo de individuos, sin enfocar la variabilidad individual. Las diferencias interpersonales en el desempeño cognitivo de los adultos mayores pueden explicarse, al menos parcialmente, por factores neurobiológicos entre los que se incluyen el tamaño y la integridad de las estructuras cerebrales. En estudios de correlación se ha observado que un mayor volumen cerebral se vincula con mayores coeficientes de inteligencia en adultos. Se reconoce también una relación entre las estructuras cerebrales y la función cognitiva en los ancianos con procesos asociados con el envejecimiento. En este contexto, se cita que la enfermedad de Alzheimer se vincula con pérdida de volumen del hipocampo y la amígdala, entre otras áreas cerebrales. Sin embargo, aún no se ha definido la existencia de una asociación similar en los adultos mayores sanos.

La evaluación minuciosa de la relación y las interacciones entre las estructuras cerebrales, el envejecimiento y la conducta podría ser útil en el contexto de la heterogeneidad del desempeño cognitivo de los adultos mayores. La

estabilidad de estos vínculos a lo largo de la vida permitiría apoyar la teoría de la reserva neuronal, según la cual las diferencias individuales entre la cognición de los adultos jóvenes se preservaría durante el envejecimiento. En cambio, si la relación entre la estructura cerebral y la conducta difiere entre los jóvenes y los ancianos, podría demostrarse la hipótesis de la compensación neuronal.

Sobre la base de estos datos, los autores presentan los resultados de una revisión acerca de la potencial correlación entre las estructuras cerebrales y los procesos cognitivos exitosos en los adultos mayores sanos.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía disponible en PubMed hasta abril de 2008 para identificar aquellos estudios en los cuales se describía una relación entre el envejecimiento cognitivo exitoso y las estructuras cerebrales. Se excluyeron los ensayos acerca de la integridad o la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, dada la existencia de una reciente revisión acerca de estos conceptos.

De los 485 artículos localizados en la evaluación inicial, se consideraron 50 trabajos en la revisión final, tras la exclusión de aquellos ensayos que no cumplieran con los criterios definidos de inclusión. Se procuró resumir la relación entre las estructuras cerebrales y la función cognitiva en adultos mayores, así como evaluar la escasa información referida a las eventuales diferencias en esta relación entre pacientes jóvenes y ancianos.

Resultados

Los 50 artículos elegidos correspondían a 39 estudios transversales y 11 ensayos longitudinales. No fue posible completar un metanálisis, debido a la gran heterogeneidad metodológica en los diferentes trabajos. Los métodos de diagnóstico por imágenes y las técnicas de análisis difirieron también entre los distintos ensayos, aunque la mayor parte de los artículos se fundamentaban en los resultados de la resonancia magnética nuclear (RMN; n = 47). La metodología de análisis de las imágenes incluyó técnicas manuales (n = 28), automatizadas (n = 8) o combinadas (n = 13), mientras que en un estudio no se mencionó el método aplicado. El parámetro evaluado con mayor frecuencia fue el volumen cerebral, el cual fue informado en 49 de los 50 estudios. Por otra parte, las estructuras de los lóbulos temporal y frontal fueron las más estudiadas en términos de la evaluación regional.

De acuerdo con los datos disponibles, los autores señalan que el volumen global de sustancia gris se asoció en forma positiva con la función cognitiva global, tanto en estudios transversales como longitudinales. De la misma forma, el volumen de la sustancia gris se correlacionó con las funciones cognitivas individuales en los dominios del razonamiento abstracto y la velocidad de procesamiento. Asimismo, los ancianos con mejores capacidades cognitivas se caracterizaban por un mayor espesor cortical de distintas áreas cerebrales. Como contrapartida, no se reconoció una asociación entre la sustancia gris y la memoria.

Por otra parte, los expertos manifiestan la ausencia de correlación entre el volumen global de la sustancia blanca



Información adicional en www.siic.salud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

y la función cognitiva global en estudios transversales y longitudinales. No obstante, al igual que lo descrito para la sustancia gris, el volumen de la sustancia blanca se asoció en forma positiva con el razonamiento abstracto y la velocidad del procesamiento, mientras que no se identificaron vinculaciones con la memoria.

En otro orden, se describió una posible asociación entre el tamaño de las estructuras frontales y la función ejecutiva, con correlación positiva para el volumen total del lóbulo frontal, de la corteza prefrontal y de la sustancia gris frontolateral. Los resultados acerca de la relación entre las estructuras frontales y otros dominios cognitivos fueron más variados e incluyeron asociaciones positivas, inversas o nulas. En cambio, en distintos estudios se verificó una correlación positiva entre el volumen de la formación del hipocampo y la función cognitiva global. De acuerdo con los investigadores, se dispone de información que permite sostener que el volumen del hipocampo es un factor predictivo de la memoria, según datos de once estudios transversales y dos ensayos longitudinales. De todos modos, se advierte que esta correlación no se describió en la totalidad de los artículos evaluados.

Se señala que la asociación entre la función cognitiva y los parámetros de otras áreas del sistema nervioso central (lóbulos parietal y occipital, regiones subcorticales, cerebelo) habían sido descritas en forma ocasional en los ensayos incluidos en la revisión. Se describió ausencia de correlación entre las regiones occipitales y la memoria o las funciones ejecutivas, así como entre el volumen de la amígdala y el putamen en relación con la memoria. Se mencionaron correlaciones positivas entre la corteza parietal posterior y la cognición global, por un lado, y entre el volumen de la amígdala y la memoria, por el otro.

En forma general, los expertos consideran que se describieron con mayor frecuencia asociaciones vinculadas con la sustancia gris en comparación con lo observado para la sustancia blanca, si bien reconocen que las mediciones volumétricas de la sustancia blanca fueron menos frecuentes en los estudios analizados. Entre las áreas cerebrales estudiadas, las asociaciones más repetidas fueron aquellas que vinculaban la formación del hipocampo con la función cognitiva y las estructuras frontales con la función ejecutiva. Sin embargo, advierten que sólo en cuatro estudios se analizó la potencial diferencia entre estas asociaciones en los adultos jóvenes y en los ancianos, con resultados variables entre los diferentes protocolos.

Discusión

Los investigadores aseguran que, en la mayoría de los estudios evaluados, se destacó que un mayor tamaño de las estructuras cerebrales se asocia con un desempeño cognitivo superior en los adultos mayores, al menos en términos de ciertas regiones cerebrales y de algunos dominios cognitivos. De todos modos, en esos ensayos se reconoció la falta de identificación de asociaciones en al menos un parámetro con otros dominios cognitivos evaluados. Al considerar en forma global estos resultados mixtos, los expertos consideran la existencia de asociaciones positivas entre las estructuras cerebrales y la función cognitiva, a pesar de algunos resultados contradictorios. Sin embargo, algunas de las correlaciones observadas permiten fundamentar una relación positiva entre el tamaño de la formación del hipocampo y el desempeño cognitivo global y de la memoria, por un lado, así como entre las estructuras frontales y la función ejecutiva, por el otro. Las contradicciones mencionadas podrían atribuirse a las diferencias metodológicas entre los distintos estudios.

Si bien en la mayor parte de los artículos se cuantificó el volumen cerebral, no se ha definido la importancia relativa de los parámetros de espesor, superficie o volumen en términos de la función cognitiva. Debido a que las pruebas

neuropsicológicas más reconocidas se han elaborado para su aplicación en contextos clínicos, se postula que estos métodos no serían sensibles para reconocer diferencias individuales sutiles en relación con las estructuras cerebrales. Asimismo, las contradicciones entre los distintos estudios podrían explicarse en virtud de la heterogeneidad de los adultos mayores.

Por otra parte, en pocos estudios se han evaluado las posibles diferencias entre adultos jóvenes y ancianos en relación con la asociación de las estructuras cerebrales con la función cognitiva. En estos casos, a pesar de las diferencias entre los estudios, se sugirió que la correlación es similar o más elevada en los sujetos de edad avanzada. Por lo tanto, se especula que la experiencia o las estrategias cognitivas adquiridas con la edad podrían no atenuar la relación entre las estructuras cerebrales y el desempeño cognitivo. Se destaca la necesidad de una mayor investigación mediante ensayos longitudinales para explorar esta asociación. En función del conocimiento actual, no puede definirse si la variabilidad individual en las estructuras cerebrales persiste a lo largo de la vida y provoca mejor desempeño cognitivo en los sujetos con mayores volúmenes, o bien si ciertos cambios neuronales asociados con la edad podrían asociarse con un envejecimiento exitoso. Sobre la base de esos datos y de investigaciones previas, se presume que podrían generarse estrategias para facilitar un envejecimiento cognitivo exitoso mediante mecanismos neuronales.

Los expertos concluyen que las investigaciones sobre la correlación entre las estructuras cerebrales y el envejecimiento exitoso constituyen un ámbito promisorio, si bien los resultados parecen contradictorios. Admiten que se requieren más estudios para definir la participación de los procesos de reserva y compensación neuronal vinculados con la función cognitiva en los ancianos.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resic.php/124721

2 - Asesoramiento Genético en Neurología: Un Problema Complejo que Necesita Regulación

Quintáns B, Fernández Prieto M, Carracedo A, Sobrido M

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

[Asesoramiento Genético en Neurología: Un Problema Complejo que Necesita Regulación]

Neurología (Barcelona, Spain) 26(3):129-136, Abr 2011

Los avances científicos en el conocimiento clínico y molecular de diversas enfermedades neurogenéticas obligan a la formación de equipos multidisciplinares que puedan seleccionar adecuadamente las pruebas, interpretar correctamente los resultados y que, fundamentalmente, puedan asesorar a los pacientes y a los familiares.

Los avances genéticos han modificado considerablemente el abordaje de muchas enfermedades, particularmente de los trastornos neurológicos. Desde la identificación de los primeros genes involucrados en ciertas enfermedades neurológicas en la década de 1980, el conocimiento molecular y en genética aumentó en forma significativa, un fenómeno que ha obligado a considerar nuevos aspectos relacionados con el tratamiento, el diagnóstico y el asesoramiento genético. Paralelamente, los avances tecnológicos y la posibilidad de pesquisar un mayor número de personas obligan a considerar aspectos no sólo

clínicos sino también éticos y legales. En el inicio de esta nueva era, el neurólogo enfrenta día a día problemas concretos en este contexto. Sin embargo, no todos los profesionales están igualmente informados acerca de las posibilidades e indicaciones de las diversas pruebas genéticas y las cuales no son accesibles en todos los centros por igual. Tampoco se dispone de guías o recomendaciones puntuales en este sentido y la mayoría de los países carece de regulaciones al respecto. Aun así, el asesoramiento genético ha comenzado a formar parte de la asistencia clínica rutinaria. El programa PICOGEN del *Hospital Clinic* de Barcelona de asesoramiento genético en demencias representa una excelente iniciativa en este sentido, señalan los autores.

La problemática asistencial de las enfermedades raras

En la Unión Europea, la prevalencia de las enfermedades neurogenéticas es aproximadamente de 5 casos por 10 000 habitantes. Sin embargo, debido al gran número de entidades, se estima que el 6% al 8% de la población padece un trastorno de esta naturaleza. Dichas enfermedades suelen asociarse con una evolución crónica y con un deterioro funcional muy importante; lamentablemente, para la mayoría de ellas, las posibilidades terapéuticas son escasas. Afortunadamente en los últimos años se han creado numerosas organizaciones y redes destinadas a la elaboración de protocolos que permitan el diagnóstico precoz y un mejor abordaje y asesoramiento de los pacientes y de sus familiares. En 2009 se inició la estrategia sanitaria española del Ministerio de Sanidad y Política Social. La información sobre las enfermedades raras y los recursos disponibles, la prevención y detección temprana, la atención sanitaria, el tratamiento, la atención sociosanitaria, la investigación y la formación son prioridades del programa.

La creación de centros multidisciplinarios es esencial para el abordaje óptimo de los pacientes con trastornos neurogenéticos, añaden.

Estudios predictivos en las enfermedades neurodegenerativas de inicio tardío

Aunque casi todas las enfermedades genéticas comienzan en los primeros años de vida o en la adolescencia, en muchas de ellas, los trastornos moleculares recién se tornan clínicamente manifiestos en la edad adulta; la evolución posterior es progresiva. Las pruebas genéticas pueden utilizarse con una finalidad predictiva: el resultado del estudio correspondiente sugiere si un paciente en particular presentará la enfermedad (las formas monogénicas de demencia son un ejemplo) con un grado muy alto de probabilidad. De allí la importancia de conocer la utilidad de las diversas pruebas y su valor predictivo; los especialistas deben informarse especialmente. De hecho, los neurólogos deben conocer en detalle las características clínicas, el diagnóstico diferencial, las posibilidades de tratamiento, la base genética del trastorno, los mecanismos fisiopatológicos y la aplicabilidad y las limitaciones de las pruebas genéticas disponibles. Cabe mencionar que aun en el mejor de los escenarios, todos los ensayos diagnósticos son pasibles de errores metodológicos o de interpretación, con consecuencias muy importantes tanto para el enfermo como para su familia. Por lo tanto, la formación especializada en genética, bioquímica y biología molecular es imprescindible.

El rastreo genético destinado a predecir la probabilidad de que un sujeto presente un determinado trastorno se asocia con ventajas y desventajas que deben ser discutidas

con el propio paciente y con su entorno. En ocasiones, la identificación temprana de un individuo con un mayor riesgo de presentar una determinada enfermedad permite adoptar estrategias preventivas, controlar al enfermo más de cerca, evitar pruebas diagnósticas innecesarias y brindar el apoyo psicológico necesario. También ayuda al paciente a que planifique su vida laboral y reproductiva. Entre las desventajas cabe mencionar la influencia psicológica negativa y la dificultad para la interpretación de los resultados (en relación con variantes de significado desconocido) con lo cual se genera mayor incertidumbre aun. En este sentido es importante señalar que las enfermedades neurogenéticas suelen ser clínicamente muy heterogéneas, inclusive en una misma familia. No es infrecuente encontrar, en la misma familia, pacientes con síntomas similares atribuibles a entidades diferentes como demencia, epilepsia y parkinsonismo, una situación que sin duda complica la interpretación de cualquier estudio genético. En las enfermedades ocasionadas por tripletes, los análisis genéticos pueden identificar expansiones anormales que aumentan el riesgo en las generaciones futuras y que se pueden asociar con formas congénitas graves.

El concepto del estudio predictivo no afecta únicamente las pruebas genéticas

Por lo general se dispone de protocolos para la evaluación, el asesoramiento y el consentimiento informado para los enfermos que solicitan el rastreo genético. El derecho de autonomía es un aspecto de particular importancia en este sentido. No obstante, los hallazgos clínicos (incipientes o característicos en algunas situaciones) nunca deben ser dejados de lado, a la hora de evaluar al enfermo y de planificar la realización de pruebas complementarias. En la decisión final se deben considerar los aspectos éticos y psicológicos.

Toma de decisión y papel del psicólogo en el asesoramiento genético

Los psicólogos entrenados deben integrar el equipo multidisciplinario que asiste al enfermo y sus familiares y, en el caso de las personas jóvenes, a sus parejas, ya que necesitan información precisa en relación con la posibilidad de transmisión de la anomalía y las diversas opciones disponibles para asegurar la reproducción o para decidir no tener hijos en el futuro. Las personas asintomáticas solicitan el rastreo neurogenético por motivos personales, familiares, laborales y sociales. La comunicación de la información a otros integrantes de la familia adopta, en este sentido, una trascendencia sustancial, especialmente sobre la base del principio de la confidencialidad. Los autores señalan que si bien, en España, la Ley de Investigación Biomédica de 2007 sugiere la necesidad de que el paciente informe los resultados y las consecuencias a sus familiares, la decisión final queda en manos del enfermo.

El asesoramiento genético: un derecho del enfermo y de la familia

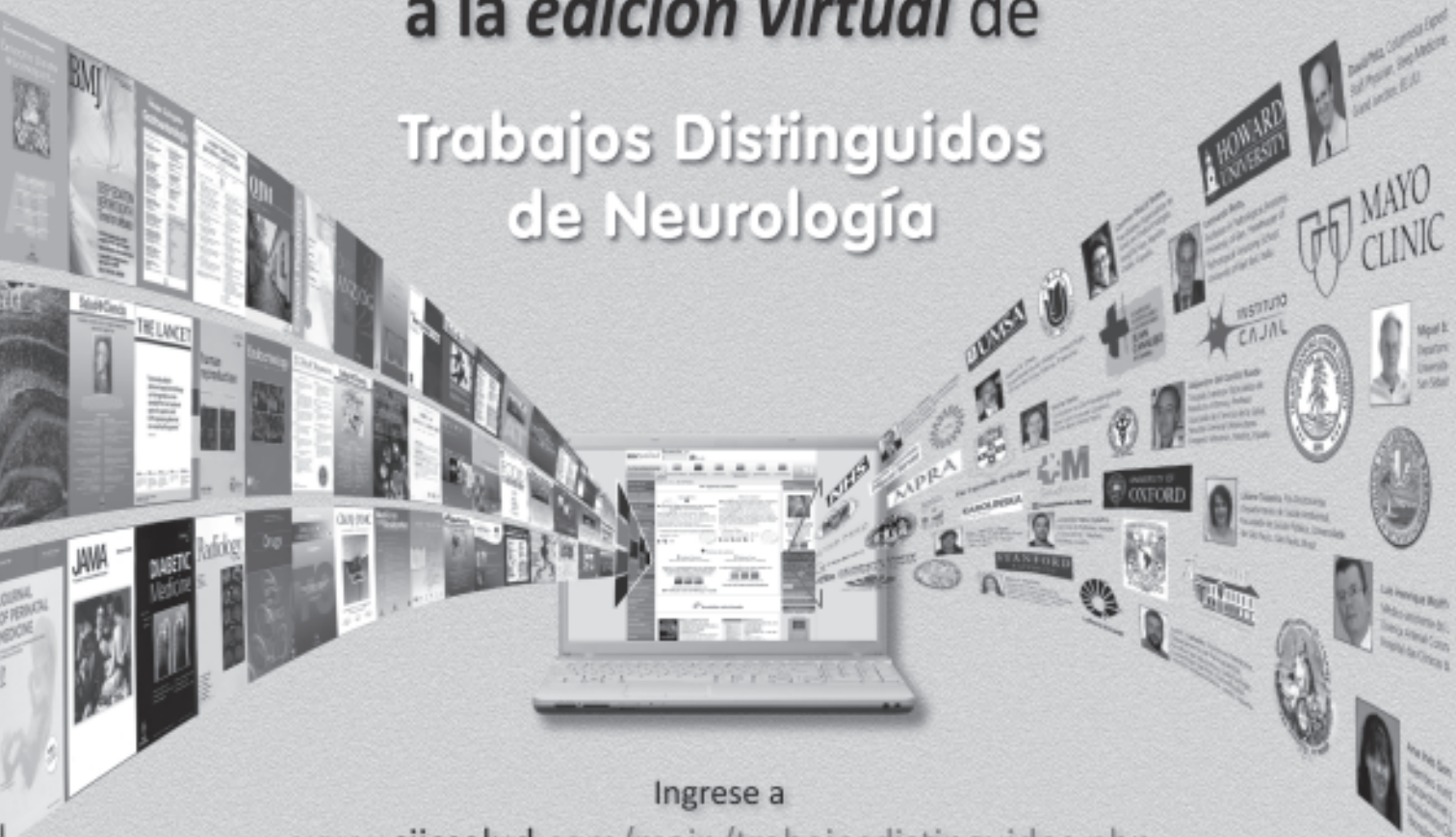
Según la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos (NSGG) de los Estados Unidos, el asesoramiento genético es el "proceso para ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética a la enfermedad". El proceso abarca aspectos clínicos y educativos sobre la herencia, los análisis, el tratamiento, la prevención y la adaptación. El hecho de que el asesoramiento genético involucre la familia representa una diferencia con la medicina convencional, centrada casi exclusivamente en la relación entre el paciente y el profesional. Sin embargo, también pone de manifiesto la necesidad de considerar aspectos legales y administrativos. La mayor eficacia del proceso de evaluación y de asesoramiento se logra cuando todos los integrantes de la familia son evaluados por



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Neurología



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

el mismo equipo; así se evita la posibilidad de informaciones contradictorias, con consecuencias muy desfavorables.

La LIB de 2007 incluye consideraciones sobre el consentimiento, el derecho a la información, el derecho a no ser informado, el acceso de los datos genéticos por el personal de salud, el rastreo para otros integrantes de la familia y el asesoramiento. La LIB hace especial hincapié en la necesidad de que cualquier estudio genético involucre el asesoramiento correcto del enfermo, con regulaciones adecuadas. Sin embargo, por ahora no se dispone de pautas específicas en este sentido.

En opinión de los autores, la ley también tiene una limitación importante ya que no contempla la posibilidad de que el enfermo decida por su cuenta la realización de determinados estudios, sin asesoramiento. No obstante, el objetivo de la ley es brindar protección y contención al paciente ante una posible situación difícil de afrontar. En este contexto, no obstante, todavía no se ha dado la última palabra y las opiniones son controvertidas. El consentimiento informado es otro aspecto implícito de la ley y del convenio europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina, de 1997.

En la mayoría de los países de la Unión Europea no existen normativas especiales para el asesoramiento genético, señalan los expertos. Austria es uno de los países que cuentan con legislaciones más estrictas ya que obliga a que el asesoramiento genético sea realizado por un médico con formación en genética y a la entrega del informe correspondiente al enfermo. En Portugal, para las enfermedades raras de inicio en la edad adulta y para las cuales no se dispone de tratamientos eficaces, las pruebas predictivas deben ser precedidas por una evaluación psicosocial. El gobierno, por su parte, debe regular la "oferta" de pruebas por parte de los laboratorios públicos y privados. Otros países con regulaciones específicas son Suiza y el Reino Unido, que dispone de un código ético de "buenas prácticas" creado por la Asociación de Enfermeras y Asesores Genéticos. España, añaden los expertos, es el único país de Europa en el cual la formación en Genética Clínica no está regulada. Sólo Andalucía cuenta con una ley al respecto, desde 2007.

Necesidad de mejorar la formación y capacitación de los profesionales

Una limitación importante para la implementación del asesoramiento genético es la falta de formación de profesionales en Genética Clínica. En Andalucía, señalan los autores, se creó la carrera de Facultativo en Genética Clínica. No obstante, la formación de áreas específicas en el ámbito de la Ley de Ordenación de Profesiones Sanitarias podría mejorar mucho la situación actual, especialmente si se incorpora la neurogenética como una subespecialidad de la Neurología y si se regula la formación en Genética Clínica y Genética Molecular. Sin duda, los profesionales preparados en este ámbito serían los más idóneos para brindar el asesoramiento adecuado a los enfermos y a sus familiares.

Conclusión

En opinión de los expertos, el asesoramiento genético no puede depender de programas ocasionales, donaciones ni iniciativas individuales, cuya persistencia depende de la disponibilidad de fondos en cada momento. Por el contrario debe incluirse en la formación médica y en la asistencia rutinaria de los pacientes con enfermedades neurológicas de causa genética; para ello deben crearse regulaciones puntuales. Las sociedades de neurología tienen, en este sentido, una responsabilidad primordial, concluyen los autores.

3 - Estudio Abierto sobre la Seguridad y Eficacia a Largo Plazo del Pramipexol en los Enfermos con Síndrome de Piernas Inquietas (Extensión del Estudio PRELUDE)

Partinen M, Hirvonen K, Rees J

Rinneke Research Centre, Espoo, Finlandia; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co, Biberach, Alemania

[Open-Label Study of the Long-Term Efficacy and Safety of Pramipexole in Patients with Restless Legs Syndrome (Extension of the PRELUDE Study)]

Sleep Medicine 9(5):537-541, Jul 2008

El pramipexol, en dosis de 0.125 a 0.75 mg/día, es eficaz y seguro para el tratamiento a largo plazo de los enfermos con síndrome de piernas inquietas. La fatiga, las náuseas y el edema periférico son los efectos adversos más frecuentes.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) se asocia con un deterioro significativo del sueño ya que la necesidad imperiosa de mover las piernas se agrava durante el reposo y por la noche. Los pacientes con el SPI tienen dificultades para conciliar el sueño y para mantenerse dormidos. En consecuencia, refieren cansancio diurno, trastornos de la concentración y de la memoria, menor motivación, depresión y ansiedad. Además, un trabajo reveló que alrededor del 80% de los pacientes con SPI tiene movimientos periódicos de los miembros (MPM) que complican aun más el descanso. El tratamiento de primera línea para el SPI consiste en el uso de agentes que aumentan la transmisión dopaminérgica en el sistema nervioso central. La levodopa se utiliza solamente en los pacientes con síntomas intermitentes, mientras que los agonistas dopaminérgicos son los fármacos de elección para los enfermos con manifestaciones diarias o semanales. El pramipexol es un agonista de los receptores de dopamina D_2/D_3 , aprobado inicialmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, diversos trabajos aleatorizados demostraron su eficacia a corto plazo en los sujetos con SPI. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y la seguridad del pramipexol a largo plazo en una extensión abierta de 26 semanas de la investigación primaria, a doble ciego y controlada con placebo de 3 semanas de duración (PRELUDE).

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en un único centro de Finlandia; abarcó pacientes con diagnóstico de SPI idiopático, con un índice de MPM (*Periodic Limb Movements Index* [PLMI]) de 5 o más por hora, con un puntaje superior a 15 en la *International RLS (Restless Legs Syndrome) Study Group Rating Scale* (IRLS) y con una frecuencia semanal de trastornos del sueño, en los tres meses previos. Los enfermos fueron reclutados entre 2002 y 2004. La fase inicial de tres semanas de duración fue seguida, luego de una semana sin tratamiento, por las 26 semanas de la presente investigación de diseño abierto. Los pacientes recibieron inicialmente 0.125 mg diarios de pramipexol; la dosis se incrementó gradualmente hasta llegar a los 0.75 mg/día. El aumento de la dosis se basó en el puntaje de la *Patient Global Impression* (PGI) y en el criterio del profesional. La medicación debía ser ingerida entre las 8 y las 9 de la mañana. La eficacia se determinó mediante la IRLS, la PGI, la *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I), la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) y el *Short Form-36 (SF-36) Health Survey*. La seguridad se valoró con los efectos adversos y por las modificaciones en el examen físico y en el análisis de laboratorio.

El estudio incluyó hombres y mujeres de 18 a 80 años con diagnóstico de SPI idiopático según los criterios del *International RLS Study Group*; los enfermos debían tener un puntaje en el PLMI de 5 o más por hora en el estudio polisomnográfico.

Los participantes completaron la IRLS al inicio (en el momento del reclutamiento para el estudio a doble ciego de tres semanas de duración) y nuevamente en la semana 30 (al final de las 26 semanas de tratamiento abierto). La escala de 10 secciones permite establecer la gravedad del SPI; el valor máximo es de 40 puntos. Se consideró el cambio en la escala desde el inicio y el índice de respuesta (reducción del 50% o más en la IRLS).

La PGI se valoró en las semanas 5, 6, 7, 8, 16 y 30, mientras que la CGI-I se determinó al final del estudio (en la semana 30). Ambas determinan el estado global del enfermo, en comparación con la condición basal, en una escala de siete categorías. La ESS, recuerdan los autores, es una escala para conocer la probabilidad de quedarse dormido en ocho situaciones diferentes; tiene un puntaje máximo de 24, el cual refleja somnolencia diurna importante (el valor inferior a 10 se considera normal). El cuestionario de calidad de vida SF-36 se aplicó al inicio y en la semana 30; está integrado por ocho dimensiones de salud física y mental. Los pacientes también completaron planillas de calidad de sueño (*Subjective Sleep Quality* [SSQ]) al inicio y durante la última semana de la fase abierta del estudio.

Resultados

Los 107 pacientes que participaron en el estudio a doble ciego ingresaron en la segunda fase de la investigación. Todos los enfermos eran caucásicos y el 73.8% era de sexo femenino. El SPI llevaba una duración promedio de 4.6 años. El 42.1% de los pacientes había realizado algún tratamiento con anterioridad. Un total de 100 enfermos completó la segunda fase del protocolo. El 13.1% recibió 0.125 mg diarios de pramipexol, el 43.9% fue tratado con 0.25 a 0.375 mg/día, el 34.6% recibió 0.50 a 0.625 mg diarios y el 8.4% fue medicado con 0.75 mg/día.

Al inicio, el puntaje promedio de la IRLS fue de 23 (síntomas moderados a graves). Al final de la semana 30, el valor promedio descendió a 6, con un cambio promedio de -16.9 o del 73.5% ($p < 0.05$). La reducción de los síntomas fue similar en todos los enfermos, según la dosis del fármaco (-16.25 a -17.59; $p < 0.05$) y superó el 70% del puntaje basal para cada grupo. Hacia la semana 30, el índice global de respuesta en la IRLS fue del 81.3%.

En ese momento, el 64.9% de los enfermos refirió estar muchísimo mejor (en la PGI) y otro 24.7% se sentía mucho mejor (89.7% al combinar ambas categorías). La mejoría en la PGI se observó tempranamente y se mantuvo a lo largo de toda la investigación. En la semana 30, el 94.8% de los enfermos se sentía muchísimo mejor o mucho mejor a juzgar por los resultados de la CGI-I.

El puntaje basal de la ESS fue de 6.2 puntos en promedio, mientras que en la semana 30 fue de 4.6 ($p < 0.05$). Se comprobaron mejorías significativas en cinco dominios del cuestionario de calidad de vida: desempeño físico, dolor corporal, vitalidad, desempeño emocional y salud mental; con excepción de este último dominio, los restantes mejoraron en más de 10 puntos en una escala de 100. Las restantes tres dimensiones mejoraron en forma no significativa. En la semana 30, el SSQ reflejó una mejoría de la calidad del sueño y una disminución del cansancio matutino con todas las dosis finales.

El 84.1% de los 107 pacientes ($n = 90$) presentó efectos adversos. La mayoría de ellos fue de intensidad leve ($n = 84$) o moderada ($n = 22$ enfermos). La incidencia más baja de efectos adversos se constató entre los enfermos que recibieron 0.125 mg diarios de pramipexol (41.1%); la frecuencia aumentó en relación con la dosis: 60.2% en los pacientes tratados con 0.25 a 0.375 mg diarios; 50% en los sujetos que recibieron 0.50 a 0.625 mg/día y 54.5% en los individuos tratados con la dosis más alta, de 0.75 mg diarios.

Globalmente, el 41.1% de los enfermos presentó efectos adversos relacionados con el tratamiento; la frecuencia fue más alta en los enfermos que utilizaron 0.50 a 0.625 mg diarios

(24%), ligeramente inferior en los sujetos que recibieron dosis más bajas (17.8% en el grupo de 0.125 mg diarios y 21.4% en los enfermos tratados con 0.25 a 0.375 mg/día) y mayor en los pacientes que recibieron la dosis más alta de 0.75 mg diarios (18.2%). Los efectos adversos más frecuentes incluyeron fatiga (10.3%), náuseas (6.5%) y edemas periféricos (5.6%). La incidencia de todos los efectos adversos relacionados con el tratamiento fue inferior al 5%.

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación indican que el pramipexol en dosis de 0.125 a 0.75 mg/día se asocia con un buen perfil de tolerancia y con mejoría de los síntomas en los pacientes con SPI. El tratamiento mejoró en particular la gravedad de los síntomas (IRLS, PGI) y la calidad de vida (SF-36). La CGI-I también indicó una mejoría significativa. La eficacia del tratamiento se mantuvo a lo largo de las 30 semanas del estudio, en coincidencia con los resultados observados en las primeras tres semanas de la investigación. Los hallazgos en conjunto sugieren que el pramipexol es eficaz y seguro en el tratamiento a largo plazo del SPI. El fármaco mejoró la calidad del sueño (SSQ) y disminuyó el nivel de cansancio matutino, especialmente cuando se lo utilizó en dosis elevadas. Los puntajes de la ESS sugieren que para todas las dosis evaluadas, la somnolencia diurna no es un problema grave.

Los efectos adversos asociados con el pramipexol fueron semejantes a los que se producen con los agonistas dopaminérgicos: fatiga y edema periférico. En cambio, las náuseas se presentaron con mucha menor frecuencia respecto de otros medicamentos similares. El 93.5% de los 107 enfermos que iniciaron la fase abierta de la investigación completó el protocolo; el 78.5% recibió una dosis final de 0.25 a 0.625 mg/día. Los resultados en conjunto avalan la eficacia y la seguridad del pramipexol para el tratamiento del SPI, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/125850

4 - Aspectos Neuropsiquiátricos de la Afasia Progresiva Primaria

Fatemi Y, Boeve B, Geda Y y colaboradores

Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

[*Neuropsychiatric Aspects of Primary Progressive Aphasia*]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
23(2):168-172, 2011

La afasia progresiva primaria es un trastorno neurodegenerativo que afecta principalmente el hemisferio izquierdo. La depresión, la apatía, la agitación, la ansiedad, los cambios en el apetito y la irritabilidad son manifestaciones neuropsiquiátricas frecuentes en los pacientes con afasia progresiva primaria.

La afasia progresiva primaria (APP) se caracteriza por trastornos progresivos del lenguaje. La APP es una enfermedad neurodegenerativa; durante los primeros dos años, los enfermos sólo presentan alteraciones lingüísticas. A medida que la enfermedad evoluciona pueden aparecer otras anomalías; sin embargo, siempre predominan los trastornos del lenguaje. Esta característica es la que permite diferenciar la APP de la demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) y de las formas típicas de la demencia de Alzheimer. La APP se clasifica como APP agramática, semántica

y logopénea. Por ahora, los aspectos neuropsiquiátricos de la APP se conocen muy poco. En la presente investigación de casos y controles, los autores analizan este punto en particular. El objetivo es aportar información clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos en los enfermos con APP, ya que podrían ser marcadores útiles de las distintas fases del trastorno neurodegenerativo.

Pacientes y métodos

Los 55 enfermos con APP se compararon con 110 controles similares en edad, sexo y nivel educativo y con función cognitiva normal.

El diagnóstico de la APP se basó en los criterios de Mesulam: comienzo insidioso y evolución progresiva del trastorno del lenguaje, detectado durante la conversación normal o mediante pruebas neuropsicológicas especiales; limitaciones en las actividades cotidianas atribuibles a las anomalías del lenguaje, durante los dos primeros años de la enfermedad y ausencia de otros trastornos cognitivos en dicho período. Los enfermos no debían tener antecedente de accidente cerebrovascular ni tumores cerebrales.

Los controles fueron participantes del *Mayo Clinic Study of Aging*, una investigación destinada a identificar el deterioro cognitivo leve en la población general. Se incluyeron hombres y mujeres de 70 a 79 años y de 80 a 89 años. Cada participante del *Mayo Clinic Study of Aging* fue sometido a evaluación neurológica y de los factores de riesgo, y se les efectuó una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar: memoria, función ejecutiva, lenguaje y habilidades visoespaciales. Los participantes completaron la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR).

Los trastornos neuropsiquiátricos en los casos y en los controles se evaluaron con el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI); en tres participantes se aplicó el *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q). Ambas herramientas, recuerdan los autores, permiten valorar 12 dominios del comportamiento: depresión, apatía, irritabilidad, agitación, ansiedad, desinhibición, delirio, comportamiento motor aberrante, euforia, alucinaciones, trastornos del sueño y cambios en el apetito o en la alimentación. Para cada uno de ellos se determinó la frecuencia en escalas de 1 a 4 puntos y la gravedad en escalas de 1 a 3 puntos; el puntaje máximo posible fue de 12 para cada dominio.

Las comparaciones de los perfiles neuropsiquiátricos entre los grupos se realizaron con modelos de variables múltiples. En los modelos también se consideró la capacidad funcional, valorada con la CDR. De esta forma, las diferencias en la frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos entre los casos y los controles no fueron atribuibles a la edad, el sexo, el nivel educativo y el estado funcional.

Resultados

No se registraron diferencias significativas entre los casos y controles en la edad, el sexo y el nivel educativo. La mediana de edad en los pacientes con APP y en los sujetos con función cognitiva normal fue de 70.5 años y de 70.8 años, respectivamente. El 54.5% de cada grupo fue de sexo masculino; los participantes de ambos grupos refirieron 14 años de educación (mediana).

Se comprobó una diferencia significativa en la mediana del puntaje de la CDR entre los enfermos con APP y los sujetos normales ($p < 0.001$; 0.5 en el primer caso y 0 en los controles). La mediana del puntaje en la prueba BNT fue de 21.5 en los sujetos con APP y de 55 en los controles. La comparación de los síntomas neuropsiquiátricos entre los casos y los controles se realizó con modelos que consideraron la edad, el sexo, el nivel educativo y la CDR. La mediana del NPI fue de 2 puntos (0 a 9) en los enfermos con APP y de 0 (0 a 5) en los controles. Los hallazgos que más difirieron entre los pacientes y los

controles fueron la apatía ($p < 0.001$), la agitación ($p = 0.003$), la ansiedad ($p = 0.009$), la depresión ($p < 0.001$); los cambios en el apetito ($p < 0.001$) y la irritabilidad ($p = 0.004$). El delirio, la euforia y las alucinaciones fueron infrecuentes en ambos grupos mientras que el comportamiento motor aberrante y la desinhibición sólo estuvieron presentes en los enfermos con APP.

Discusión

En el presente estudio los autores compararon los síntomas neuropsiquiátricos en 55 pacientes con APP y 110 controles, con un estado cognitivo normal y comparables en términos de la edad, el sexo y el nivel educativo. El análisis final también consideró el puntaje de la CDR. Los hallazgos indican que la APP se asocia con depresión, apatía, agitación, ansiedad, cambios en el apetito e irritabilidad; en cambio, las alucinaciones y el delirio fueron muy infrecuentes y los trastornos del sueño no se asociaron significativamente con la APP. Los resultados coinciden con los de una investigación previa en la cual los autores aplicaron el NPI-Q para valorar los síntomas neuropsiquiátricos en 42 pacientes con APP y en 28 enfermos con DFTvc. El trabajo demostró diferencias significativas entre ambos grupos en la calidad y cantidad de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

La depresión, la ansiedad y la irritabilidad estuvieron presentes en los pacientes con APP mientras que la apatía, la desinhibición y el comportamiento motor aberrante se observaron con mayor frecuencia en los sujetos con DFTvc. En un paso posterior, los pacientes con APP se clasificaron según la duración de los síntomas: menos de 5 años y 5 años o más. Se comprobó que en los enfermos con APP temprana, los trastornos del estado de ánimo fueron frecuentes, mientras que la desinhibición y los trastornos del sueño fueron más comunes en los pacientes con APP de larga data. En el presente trabajo, las alucinaciones, el delirio y los trastornos del sueño tampoco fueron habituales en los enfermos con APP. Los síntomas depresivos en los pacientes con APP ya han sido referidos por otros grupos.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas, especialmente las no psicóticas, se asocian fuertemente con el APP; sin embargo, el diseño transversal del estudio no permite establecer una relación causal. Igualmente, la presente investigación no estuvo diseñada para identificar síntomas neuropsiquiátricos particulares de los enfermos con APP, para lo cual se necesitan comparaciones de enfermos con APP y con otras patologías neurodegenerativas, por ejemplo enfermedad de Alzheimer y DFT. El estudio tampoco permite establecer conclusiones en relación con los mecanismos involucrados en la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos en los sujetos con APP. Previamente se ha sugerido una asociación entre la depresión y la ansiedad y las lesiones del hemisferio izquierdo. Los estudios en pacientes con infartos cerebrales mostraron que las lesiones del hemisferio izquierdo, y especialmente las de localización anterior, tienden a asociarse con depresión ansiosa. Los mismos hallazgos se observaron en pacientes con accidente cerebrovascular y depresión y en enfermos con lesiones del hemisferio izquierdo del cerebro. Según un modelo, en condiciones normales, el cerebro izquierdo afecta las emociones en forma positiva y por lo tanto, en los estados patológicos asociados con un daño de estas regiones, se pierde el control emocional y los enfermos presentan síntomas negativos (disforia). En este contexto, el accidente cerebrovascular y las lesiones del hemisferio derecho del cerebro se asocian con euforia por la pérdida de la influencia negativa. El modelo propuesto por Heilman sería aplicable a la depresión y la APP, señalan los autores.

En conclusión, las observaciones del presente trabajo indican que los síntomas neuropsiquiátricos, especialmente las manifestaciones no psicóticas, son comunes en los enfermos con APP. Sin embargo, los resultados no concluyentes y se requieren más estudios para establecer conclusiones

firmes. Por el momento, sin embargo, es razonable considerar que los síntomas neuropsiquiátricos representan una reacción emocional a los trastornos del lenguaje o son una manifestación no cognitiva del proceso neurodegenerativo, señalan por último los autores.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125553

5 - Subtipos Neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer con Diferentes Características Clínicas: Estudio Retrospectivo

Murray M, Graff-Radford N, Dickson D y colaboradores

Mayo Clinic, Jacksonville, EE.UU.

[Neuropathologically Defined Subtypes of Alzheimer's Disease with Distinct Clinical Characteristics: A Retrospective Study]

Lancet Neurology 10(9):785-796, Sep 2011

De acuerdo con la información obtenida en estudios clínicos, genéticos y de anatomía patológica, es posible afirmar la existencia de una proporción considerable de pacientes con enfermedad de Alzheimer de características atípicas.

Si bien la atrofia del hipocampo puede emplearse como marcador de progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA), existen casos en los que dicho hallazgo no tiene las características esperadas de acuerdo con el cuadro clínico. A nivel estructural, las lesiones características de los pacientes con EA son los haces neurofibrilares y las placas seniles. La distribución de dichas lesiones es predecible pero puede variar. Clásicamente, la degeneración neurofibrilar comienza en la corteza transentorrinal y el hipocampo, para luego propagarse hacia las cortezas de asociación y primarias. No obstante, es posible observar otros patrones. Por ejemplo, en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy la afectación principal podría tener lugar en la neocorteza.

Los autores crearon un método de clasificación con el fin de separar los casos de EA típicos y atípicos según la disposición de los haces neurofibrilares en el hipocampo y la corteza. Asimismo, evaluaron las características patológicas y genéticas de los subtipos de EA. Las proteínas de interés para el estudio genético fueron la proteína asociada con microtúbulos *tau* (MAPT), la alfa sinucleína (SNCA) y la apolipoproteína E (APOE).

Métodos

Se consultó la base de datos del banco cerebral de la Clínica Mayo con el fin de seleccionar casos de interés. Dichos casos se correspondieron con un estadio de cambios neurofibrilares IV de acuerdo con la clasificación de Braak, ausencia de esclerosis en el hipocampo, información microscópica sobre la distribución de los haces neurofibrilares y disponibilidad de bloques de parafina para su estudio posterior. Con el fin de validar los resultados, los autores incluyeron una cohorte independiente de casos de EA.

La información respecto del comportamiento clínico de la enfermedad, previo al fallecimiento de los pacientes estudiados, incluyó la edad de inicio de la enfermedad, el nivel educativo y el puntaje de la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), entre otros parámetros. La evaluación neuropatológica se llevó a cabo en términos macroscópicos y microscópicos con el fin de evaluar la densidad y la distribución de los haces neurofibrilares y las placas seniles. Las características de las regiones del hipocampo CA1 y *subiculum* y las cortezas de asociación fueron consideradas con el fin de clasificar la EA como típica o atípica.

También se evaluó la presencia de enfermedad cerebrovascular y se analizaron las características patológicas vinculadas con la *TAR DNA binding protein 43* (TDP-43) y los cuerpos de Lewy. Otros parámetros de interés fueron la densidad neuronal y la atrofia del hipocampo y cortical.

La genotipificación del ADN vinculado con la codificación de las proteínas MAPT, SNCA y APOE se llevó a cabo mediante protocolos estandarizados en tejido cerebral congelado.

Resultados

Se incluyó la información correspondiente a 889 pacientes que habían fallecido entre los 37 y los 103 años. El 11% de los casos de EA fueron considerados de afectación del hipocampo limitada (grupo AHL) ya que los haces neurofibrilares se ubicaron principalmente en las cortezas de asociación. Estos pacientes fallecieron a una edad menor e incluyeron una cantidad inferior de mujeres en comparación con los grupos restantes. El 14% de los casos de EA fueron considerados con afectación predominantemente límbica (APL). En este caso, el conteo de haces neurofibrilares arrojó un valor superior a nivel del hipocampo en comparación con las cortezas de asociación. El resto de los casos fueron clasificados como EA típica (EAT). No se hallaron diferencias entre los grupos en términos de peso cerebral y estadio de Braak, aunque este último fue mayor en el grupo con AHL. Dicho grupo también se caracterizó por una frecuencia menor de patología cerebrovascular o vinculada con la TDP-43 y los cuerpos de Lewy. No se hallaron diferencias entre los grupos restantes al respecto.

La EA con AHL se asoció con una cantidad menor de haces neurofibrilares en el hipocampo y mayor en las cortezas de asociación en comparación con los dos grupos restantes. El grupo AHL también presentó una afectación menor de las regiones del hipocampo CA2 y CA3. No se observaron diferencias entre los grupos en términos de recuento de haces neurofibrilares en la corteza visual. En cambio, la EA con AHL se asoció con un nivel mayor de afectación de la corteza motora primaria.

No se hallaron diferencias significativas entre los subtipos de EA en cuanto al recuento de placas seniles en las cortezas de asociación. Dicho recuento arrojó un número mayor en las regiones hipocámpales CA2 y CA3 en el grupo AHL en comparación con el grupo APL. Este último grupo presentó un recuento de placas seniles inferior en la corteza visual en comparación con el grupo EAT. El grupo AHL presentó un resultado superior en términos de relación entre el área del hipocampo y el peso cerebral, densidad neuronal en el área CA1-*subiculum* y relación entre el grosor de la región CA1-*subiculum* y la circunvolución fusiforme en comparación con el resto de los grupos.

El genotipo MAPT correspondiente a los pacientes con APL arrojó una proporción significativamente superior de pacientes homocigotos H1H1 en comparación con el grupo AHL. Dicho hallazgo fue independiente del nivel de cuerpos de Lewy. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de genotipo APOE e4. No obstante, puede sugerirse que el genotipo APOE afecta a los pacientes con EAT o APL en mayor medida en comparación con los pacientes con AHL. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al genotipo SNCA y al antecedente familiar de enfermedades neurodegenerativas.

Los pacientes con AHL presentaron una edad de inicio más temprana, una enfermedad más breve y una probabilidad mayor de recibir un diagnóstico clínico diferente de la EA en comparación con el resto de los grupos. Si bien no se verificaron diferencias entre los grupos al evaluar el puntaje de la MMSE, los pacientes con AHL presentaron un deterioro cognitivo más rápido en comparación con el resto de los grupos.

En caso de EAT se verificó una correlación entre la duración de la enfermedad y la cantidad de haces neurofibrilares en el hipocampo y las cortezas cerebrales. Los pacientes con APL

presentaron una asociación inversa entre la densidad neuronal del hipocampo y la duración de la enfermedad. A su vez, este último parámetro se correlacionó en forma positiva con el recuento de haces neurofibrilares en el *subiculum* y la región frontal media. Finalmente, los pacientes con AHL presentaron una asociación entre la densidad de haces neurofibrilares en la corteza frontal media y la duración de la enfermedad.

La cohorte de validación estuvo integrada por 113 casos de EA. La edad de fallecimiento de estos pacientes fue mayor en comparación con la cohorte inicial, aunque la relación entre dicha edad y el subtipo de EA fue similar en ambas cohortes. En esta cohorte, los pacientes con AHL presentaron un recuento de haces neurofibrilares inferior en el hipocampo y superior en las cortezas, en comparación con el resto de los grupos. Este hallazgo coincide con lo observado en la cohorte principal. En cuanto a los pacientes con APL, se verificó un recuento de haces neurofibrilares mayor en el hipocampo en comparación con el resto de los grupos. La EA con AHL se asoció con una edad de inicio menor y con una frecuencia mayor de diagnósticos clínicos atípicos en comparación con los demás grupos. Finalmente, el deterioro cognitivo fue más rápido entre los pacientes con AHL y más lento en caso de APL, al igual que se observó en la cohorte principal.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la EA típica difiere frente a la EA con APL o AHL en términos patológicos, demográficos, estructurales, genéticos y clínicos. Un hallazgo a destacar fue la densidad elevada de haces neurofibrilares en las cortezas motora y de asociación entre los pacientes con AHL. Estos pacientes también presentaron una frecuencia menor de genotipo H1H1 MAPT en comparación con los pacientes con APL. El alelo APOE ε4 fue más frecuente entre los pacientes con APL y enfermedad de inicio tardío. Esto no se verificó en presencia de AHL.

La AHL se asoció con una edad de inicio temprana, una duración más breve de la enfermedad, una progresión más rápida y síndromes clínicos corticales focales. Dichos hallazgos fueron confirmados al analizar la cohorte de validación. Es posible afirmar que existe una proporción considerable de casos de EA atípicos. Por lo tanto, la medición del volumen del hipocampo no siempre resultará confiable para diferenciar los pacientes con EA o deterioro cognitivo leve de los sujetos sanos. Además, la existencia de subtipos de EA podría tener consecuencias sobre la realización de estudios de volumen del hipocampo. Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado en otros estudios. Es posible sugerir que la inclusión de los casos de EA con AHL disminuirá la sensibilidad y la especificidad de los estudios de volumen del hipocampo realizados en pacientes con EA.

Tanto la EA con APL como los casos de demencia con predominio de haces neurofibrilares son más frecuentes en mujeres y se asocian con una edad de fallecimiento más avanzada en comparación con la EA típica. En ambos tipos de demencia se observa un predominio de haces neurofibrilares en regiones allocorticales. La diferencia principal es la presencia de placas seniles, cuya densidad difiere entre los subtipos de EA. Dicho hallazgo podría vincularse con cuestiones metodológicas ya que la técnica de microscopía permite detectar diferentes tipos de placas, aun los depósitos de amiloide difuso no neurítico, con lo cual la presencia de placas seniles disimularía el depósito cortical de amiloide en caso de demencia con predominio de haces neurofibrilares.

El presente estudio permitió identificar dos subtipos clínico-patológicos diferentes de EA. Debido a la mayor afección cognitiva observada entre los pacientes con AHL, es posible que el depósito de haces neurofibrilares en las cortezas primarias tenga consecuencias más desfavorables sobre el resultado de la MMSE en comparación con la afección del hipocampo.

Además, los subtipos de EA tendrían características particulares vinculadas con los genotipos MAPT y APOE. Los hallazgos mencionados podrían ser de ayuda para efectuar el diagnóstico diferencial de los pacientes con EA. La correlación entre la duración de la EA con AHL y el depósito de haces neurofibrilares a nivel frontal podría indicar que en estos pacientes las neuronas corticales son más vulnerables que las neuronas del hipocampo. A su vez, dicho hallazgo coincide con la cantidad elevada de casos de afección clínica focal en pacientes con EA y AHL. Es importante tener en cuenta la existencia de una EA atípica a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan síndromes corticales focales. Esto debe tenerse en cuenta principalmente en hombres jóvenes.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su naturaleza retrospectiva. Es necesario contar con investigaciones adicionales sobre la clasificación de los subtipos de EA con diferente presentación clínica. De todos modos, los autores concluyen que existen diferentes subtipos clínico-patológicos de EA. El 25% de los casos podría vincularse con AHL y APL. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar estudios en pacientes con EA.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125567

6 - El Vínculo Emergente entre las Alteraciones Autoinmunes y las Enfermedades Neuropsiquiátricas

Kayser M, Dalmau J

Hospital of the University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

[The Emerging Link between Autoimmune Disorders and Neuropsychiatric Disease]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
23(1):90-97, 2011

Los resultados de recientes investigaciones permiten presumir la participación de mecanismos autoinmunes en las alteraciones de la conducta. Las encefalitis sinápticas se asocian con acentuadas manifestaciones neuropsiquiátricas, así como distintas enfermedades sistémicas autoinmunes pueden relacionarse con síntomas conductuales.

La participación de mecanismos autoinmunes en la patogenia de las enfermedades mentales se ha postulado desde la década de 1930. Si bien se dispone de diferentes informes de la presencia de este tipo de respuestas inmunitarias en sujetos con psicosis y otros trastornos de la conducta, no ha sido posible identificar en forma repetida o ubicua a potenciales autoanticuerpos marcadores de estas afecciones. Algunos síndromes que incluyen signos de encefalopatía global o parámetros psiquiátricos definidos se han adjudicado a disfunciones de origen autoinmune. En el presente ensayo, los autores presentan una revisión de las encefalitis autoinmunes desencadenadas por anticuerpos antineuronales y de aquellas enfermedades sistémicas de origen autoinmune con repercusiones neuropsiquiátricas.

Encefalitis sináptica autoinmune

Las encefalitis límbicas pueden ser una consecuencia de procesos autoinmunes idiopáticos, en ausencia de causas subyacentes como las neoplasias o las infecciones virales. Los síntomas se instalan en días o semanas e incluyen manifestaciones psiquiátricas (depresión, alucinaciones, cambios en la personalidad) y neurocognitivas (modificaciones

de la memoria a corto plazo, trastornos del sueño, convulsiones). Mientras que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se reconoce pleocitosis, en las imágenes por resonancia magnética (IRM) se verifica hiperintensidad de la región medial del lóbulo temporal.

Los anticuerpos contra los receptores de glutamato NMDA (anti-NMDA) se han identificado con encefalitis, en especial en sujetos con cambios conductuales abruptos sucedidos de deterioro neurológico acentuado. Estos pacientes son en general mujeres jóvenes o niños, cuya presentación inicial consiste en pensamiento paranoide, alteraciones de la percepción, agitación, cambios en el lenguaje y conductas bizarras. Si bien puede describirse un pródromo viral pocas semanas antes, en general no se advierten antecedentes en la historia clínica. Los síntomas de deterioro neurológico comprenden convulsiones, inestabilidad autonómica, discinesia e hipoventilación. Cerca de la mitad de los pacientes no tienen alteraciones en las IRM, si bien en el LCR se describe pleocitosis leve a moderada. Alrededor del 50% de las pacientes con esta forma de encefalitis presentan teratoma ovárico, con producción de anticuerpos dirigidos contra un antígeno expresado en las células tumorales. De todos modos, en forma independiente del factor desencadenante, los efectos de los anti-NMDA son uniformes. Estos anticuerpos reconocen a la subunidad NRF1 del receptor NMDA y se internalizan a partir de la superficie neuronal, con reducción de la transmisión glutamatérgica. Este efecto es reversible con la remoción de los anticuerpos. Si bien las manifestaciones clínicas resultan graves, muchos pacientes responden adecuadamente al tratamiento, por lo cual el reconocimiento de la enfermedad resulta importante. Las pacientes con teratomas ováricos u otras neoplasias deben recibir tratamiento específico; en ausencia de tumores, se administra inmunoterapia (inmunoglobulinas intravenosas, corticoides, ciclofosfamida, rituximab). Aunque del 75% al 80% de los pacientes responden al tratamiento, los síntomas conductuales y cognitivos pueden persistir durante muchos meses, con tasas de recaída del 20%.

Asimismo, se describe una variante de encefalitis asociada con anticuerpos contra los receptores AMPA para glutamato (anti-AMPA). Estos receptores son mediadores de la mayoría de las sinapsis excitatorias rápidas del sistema nervioso central; las alteraciones funcionales de estos receptores se vinculan con alteraciones del aprendizaje y la memoria, así como con depresión y adicciones. Los anti-AMPA se unen con el receptor y provocan su internalización reversible. Los pacientes afectados son en general mujeres mayores de 50 años que se presentan con hipomnesia subaguda, confusión, agitación y convulsiones. En la mayor parte de los casos, se describe una neoplasia asociada (mamaria, pulmonar o tímica). Los resultados del LCR y las IRM son característicos de la encefalitis límbica; el abordaje inicial consiste en el tratamiento del tumor, sucedido de inmunoterapia.

Tanto para la encefalitis por anti-AMPA como para la enfermedad provocada por anti-NMDA se han observado casos en los cuales los síntomas neuropsiquiátricos predominan sin signos focales o de progresión del componente neurológico. De acuerdo con la forma de presentación y la evolución mencionadas en la casuística personal de los autores, se advierte la importancia de las enfermedades autoinmunes que pueden enmascarse como afecciones psiquiátricas. En este contexto, se requiere de estudios con numerosos participantes para determinar la frecuencia de estos síndromes en la población general.

En otro orden, la encefalitis por anticuerpos contra el receptor gabaérgico se atribuye a la presencia de anticuerpos contra el receptor tipo B del ácido gamma-amino butírico (GABA_B). Los pacientes afectados por esta variante de

encefalitis tienen en general alrededor de 60 años, con una distribución similar para ambos sexos, y se caracterizan por convulsiones, disfunción grave de la memoria y confusión. La encefalitis por anticuerpos anti-receptor GABA_B se describe en individuos con cáncer de pulmón de células pequeñas; más de la mitad de los enfermos mejoran con inmunoterapia y el tratamiento específico de la neoplasia.

Asimismo, los autores advierten que las moléculas de adhesión celular transinápticas desempeñan un papel relevante en la formación, adhesión, plasticidad y función de las sinapsis. Se ha postulado que, en afecciones como el autismo y la esquizofrenia, se observan mutaciones genéticas en estos sistemas de adhesión neuronal. Ciertos síndromes autoinmunes adquiridos pueden afectar a las vías transinápticas. Entre otros, se reconoce que las mutaciones en la proteína rica en leucina inactivada en gliomas de tipo 1 (LGI-1) se vinculan con epilepsia parcial con componentes auditivos de transmisión autosómica dominante. Esta alteración se asocia además con una forma de encefalitis límbica, antes atribuida a actividad autoinmune contra los canales de potasio dependientes del voltaje. La enfermedad se relaciona con convulsiones, hipomnesia, confusión, síntomas de disfunción autonómica y cambios conductuales (apatía, irritabilidad). Si bien el LCR suele ser normal, en las IRM se verifica un incremento de la señal en la región medial de los lóbulos temporales.

Otras moléculas de adhesión neuronal vinculadas con actividad autoinmune incluyen a la proteína asociada con la contactina de tipo 2 (CASPR2). Esta molécula forma parte de la superfamilia de las neuexinas y se considera un mediador de las interacciones intercelulares en el sistema nervioso central. Las mutaciones de la CASPR2 se han relacionado con esquizofrenia, autismo, retraso mental y epilepsias focales y corticales. Los autoanticuerpos contra la CASPR2 se han correlacionado con encefalitis y otras manifestaciones, como hiperexcitabilidad de nervios periféricos, fasciculaciones y espasmos musculares. De acuerdo con los expertos, los síndromes autoinmunes relacionados con anticuerpos contra LGI-1 y CASPR2 permiten demostrar la relevancia de los organizadores de las sinapsis en la patogenia de las encefalitis autoinmunes y, de ese modo, incrementar las investigaciones de las señales transinápticas en estas afecciones.

Encefalopatía asociada con enfermedades sistémicas

Distintas afecciones sistémicas de origen autoinmune pueden afectar al cerebro en forma aislada o en el contexto del compromiso de diferentes órganos y sistemas, con la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas. Entre estas enfermedades se destaca el lupus eritematoso sistémico (LES), cuyos síntomas son variables e incluyen disfunción psiquiátrica, cambios cognitivos, delirio, ansiedad y psicosis. El diagnóstico de LES con manifestaciones neuropsiquiátricas se fundamenta en la clínica, sin marcadores confiables de laboratorio o en las IRM. Se destaca que los síntomas psiquiátricos del LES no parecen correlacionarse con las exacerbaciones sistémicas de la enfermedad.

En un estudio histórico de gran importancia, se señaló la presencia de anticuerpos antirribosomales en el 90% de los pacientes con LES y psicosis. Estos datos coinciden con la reciente identificación de reactividad cruzada para este autoanticuerpo, en términos de las proteínas de la superficie neuronal vinculadas con el ingreso de calcio y la apoptosis. No obstante, los resultados de metanálisis y diferentes estudios clínicos con gran cantidad de participantes han sido variables. Otros investigadores han identificado anticuerpos contra el receptor NMDA en estos pacientes; a diferencia de los anti-NMDA descritos en la encefalitis autoinmune, estos autoanticuerpos se dirigen contra las subunidades NR2A y

NR2B, las cuales se expresan y regulan en mayor proporción en el hipocampo. Estos anticuerpos activan a los receptores NMDA e inducen excitotoxicidad con muerte celular.

Por otra parte, otras enfermedades sistémicas de patogenia autoinmune pueden presentar manifestaciones neuropsiquiátricas. Entre estos procesos, se menciona al síndrome de Susac, caracterizado por oclusiones de las arterias retinianas, hipoacusia y encefalopatía aguda. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres jóvenes y se asocia con lesiones difusas en la sustancia blanca y la sustancia gris, así como con ralentización del trazado electroencefalográfico e hiperproteínoorraquia. En otro orden, las vasculitis primarias del sistema nervioso central suelen presentarse con cefalea y encefalitis, en el contexto de un proceso autoinmune. Los síntomas psiquiátricos pueden incluir disfunción de la memoria, confusión y alteraciones afectivas. Si bien los resultados de las IRM y el laboratorio pueden orientar el diagnóstico, la biopsia cerebral es el método para el diagnóstico definitivo. La terapia se realiza con corticoides, en potencial asociación con ciclofosfamida.

Entre otras afecciones sistémicas que pueden provocar síntomas neuropsiquiátricos se reconoce al síndrome de Sjögren y la enfermedad de Behçet.

Conclusión

Los resultados de recientes investigaciones permiten presumir la participación de mecanismos autoinmunes en las alteraciones de la conducta. Las encefalitis sinápticas se asocian con acentuadas manifestaciones neuropsiquiátricas, así como distintas enfermedades sistémicas autoinmunes pueden relacionarse con síntomas conductuales. Se requieren nuevos estudios para determinar si una proporción de los pacientes con diagnóstico habitual de enfermedades psiquiátricas primarias corresponde en realidad a síndromes autoinmunes definidos y tratables.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123853

7 - Correlaciones entre la Cognición Social, el Funcionamiento Ejecutivo y los Estudios por Imágenes en la Deficiencia Empática de la Demencia Frontotemporal

Eslinger P, Moore P, Anderson C, Grossman M

Pennsylvania State University, Hershey, EE.UU.; University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

[Social Cognition Executive Functioning and Neuroimaging Correlates of Empathic Deficits in Frontotemporal Dementia]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
23(1):74-82, 2011

Los pacientes con la variedad conductual de demencia frontotemporal tienen un compromiso sustancial de la empatía, tanto en el dominio cognitivo social como en el de la función ejecutiva. Los trastornos se correlacionan con la atrofia bifrontal y temporal anterior izquierda.

Los trastornos de las relaciones interpersonales y del comportamiento caracterizan los síndromes del lóbulo frontal, por ejemplo la demencia frontotemporal (DFT). Los pacientes con DFT, señalan los autores, presentan alteraciones progresivas de las relaciones sociales; las anomalías son particularmente notorias en el subgrupo de enfermos con DFT y alteraciones del comportamiento y de la personalidad y con

deficiencias de las funciones ejecutivas (variante conductual de la DFT [DFTvc]). Los sujetos con DFTvc no suelen presentar trastornos del habla o del conocimiento global, tal como ocurre en los pacientes con afasia progresiva no fluente (APNF) o con demencia semántica (DS). Tampoco presentan alteraciones de la memoria (típicas de la enfermedad de Alzheimer) ni anomalías motoras, características de los enfermos con síndrome corticobasal. Debido a que las manifestaciones clínicas son mucho más sutiles, la DFT puede pasar desapercibida durante mucho tiempo.

Según un modelo de cognición social recientemente propuesto por los autores, los enfermos con DFTvc tendrían deficiencias significativas de la red que conecta el dominio cognitivo y la función ejecutiva social; el modelo se construyó a partir de las observaciones en sujetos con lesiones focales adquiridas del lóbulo frontal. La función ejecutiva social incluye componentes de motivación y emocionales, asociados con las relaciones interpersonales. El conocimiento social permite almacenar las percepciones sociales, las acciones, las experiencias y las secuencias; la motivación y la emoción contribuyen significativamente en la funcionalidad cognitiva social.

Diversos trabajos han revelado deficiencias importantes en el conocimiento y en la función social; los enfermos presentan un amplio espectro de anomalías, desde la apatía hasta la conducta impulsiva y la desinhibición.

La empatía, señalan los autores, es un componente esencial de la función cognitiva y de la emoción social porque influye en el juicio interpersonal, en las emociones y en el comportamiento; varios trabajos en pacientes con DFT y con lesiones focales del lóbulo frontal revelaron cambios en la empatía; dichas anomalías también estarían presentes en los sujetos con DS aunque no en los enfermos con APNF.

Los trastornos sociales en la DFTvc obedecen fundamentalmente a alteraciones fisiopatológicas del hemisferio cerebral derecho; por ejemplo, un grupo reveló anomalías de la empatía y atrofia cortical en pacientes con diversas enfermedades neurodegenerativas.

El objetivo del presente trabajo fue identificar las deficiencias en las relaciones interpersonales en los pacientes con DFTvc mediante el análisis de múltiples dimensiones de la empatía, desde la perspectiva social y ejecutiva. En particular los autores compararon los cambios en el comportamiento asociados con la empatía en pacientes con DFT, DS y APNF y en controles sanos mediante los datos referidos por el propio enfermo y por las personas que los cuidaban en el *Interpersonal Reactivity Index* (IRI); además, los expertos correlacionaron los trastornos del comportamiento con los hallazgos morfométricos en la resonancia magnética nuclear (RMN).

Pacientes y métodos

Fueron estudiados 26 pacientes con DFT según criterios convencionales; 12 sujetos presentaban DFTvc; 7 pacientes tenían APNF y otros 7, DS. Todos los enfermos con DFTvc realizaron RMN de alta resolución en T1 para el análisis morfométrico. Los controles fueron comparables a los pacientes en términos de la edad, del nivel educativo y del sexo; sólo difirieron de los enfermos en el puntaje de la *Mini-Mental State Examination*.

Los pacientes y los familiares completaron el IRI, un cuestionario estandarizado de 28 secciones con un puntaje global y con subescalas de perspectiva (*Perspective-Taking* [PT]), fantasía, empatía (*empathic concern* [EC]) y angustia personal. Los síntomas depresivos se valoraron con el *Beck Depression Inventory* (BDI). Otras pruebas utilizadas fueron la *Cartoon Predictions* (para las consecuencias sociales), la *Theory of Mind*, el *Visual Verbal Test* y el *Stroop Interference*

Test. Las comparaciones estadísticas se efectuaron con análisis de varianza, pruebas *post hoc* de Scheffé y correlaciones de Pearson. En la RMN, el volumen cerebral se clasificó en cuatro componentes: sustancia blanca, sustancia gris, líquido cefalorraquídeo y otros. Mediante análisis de regresión se evaluaron las correlaciones entre el IRI (PT y EC) y la atrofia de la sustancia gris en los pacientes con DFTvc.

Resultados

Las escalas completadas por los familiares mostraron un descenso importante en el puntaje global sólo para los pacientes con DFTvc ($p < 0.02$ en comparación con las otras muestras). En el IRI completado por los familiares, los enfermos con DFTvc tuvieron un puntaje significativamente menor en las subescalas de PT ($p < 0.006$) y de EC ($p < 0.009$). Las escalas referidas por los pacientes para la conducta relacionada con la empatía no difirieron entre los subgrupos de DFT y los controles, con excepción de los participantes con APNF que presentaron puntuaciones más altas de angustia personal.

En los enfermos con DFTvc se comprobó una correlación moderada entre las subescalas de PT y de EC completadas por los familiares ($r = 0.43$; $p = 0.086$). Debido a los trastornos importantes en los pacientes con DFTvc y la ausencia de alteraciones significativas en los enfermos con DS y con APNF, los análisis restantes sólo se realizaron en el primer grupo.

El IRI reveló una diferencia entre el puntaje de empatía total referido por los enfermos y por sus familiares ($p < 0.05$); asimismo, las puntuaciones en las subescalas de PT y de EC tendieron a ser mayores en los registros de los enfermos y menores en los de los familiares.

En los pacientes con DFTvc, las puntuaciones del PT referidas por los familiares se correlacionaron en forma positiva con las mediciones de la función cognitiva (*Theory of Mind*: $r = 0.54$; *Cartoon Predictions*: $r = 0.672$; $p < 0.05$). Por el contrario, los cambios en el EC no se relacionaron con estas mediciones. Los puntajes del PT y del EC se correlacionaron significativamente con las mediciones ejecutivas de flexibilidad mental (*Visual-Verbal Test*: $r = 0.72$ y 0.94 ; $p < 0.05$, respectivamente). Los puntajes del PT y del EC no se correlacionaron con la depresión.

En el subgrupo de pacientes con DFTvc se comprobaron asociaciones importantes entre los cambios en el PT y EC y la atrofia cortical. Las regiones atroficas relacionadas con los cambios empáticos del PT incluyeron la corteza prefrontal dorsolateral derecha, regiones más pequeñas del lóbulo parietal derecho, la región motora suplementaria izquierda, la corteza temporal superior izquierda y las estructuras subcorticales. Las regiones asociadas con los cambios en el EC incluyeron la corteza prefrontal medial superior derecha (área 8 de Brodmann) y la corteza motora suplementaria izquierda.

Discusión

Los resultados del estudio avalan un modelo fisiopatológico para explicar los déficits sociales-ejecutivos en la DFT, con múltiples interacciones entre cognición social, empatía y función ejecutiva. Las anomalías de la conducta, asociadas con la empatía, comprometen considerablemente la calidad de vida de las personas que cuidan a dichos enfermos. En este contexto, los sujetos con DFT presentan alteraciones cognitivas y emocionales. Sin embargo, dichas anomalías no fueron referidas por los familiares de los pacientes con APNF y con DS de manera tal que serían específicas de la DFTvc y del compromiso del sistema frontolimbico.

Según los hallazgos del modelo social ejecutor, el conocimiento social y los dominios sociales y ejecutores participan en diversos procesos complejos, por ejemplo en la empatía. Los expertos estuvieron particularmente interesados en determinar si las funciones social y ejecutiva se relacionan con las limitaciones en la empatía que caracterizan a los


pacientes con DFT. Observaron que la declinación cognitiva de la empatía se correlaciona en forma significativa con el dominio cognitivo-social (*Theory of Mind* y *Cartoon Predictions*) y con el aspecto ejecutor (flexibilidad cognitiva). En cambio, la empatía emocional sólo se relacionó con el funcionamiento ejecutor. Los resultados de trabajos anteriores y los hallazgos fisiopatológicos identificados en pacientes con lesiones frontales focales avalan las observaciones encontradas en la presente investigación.

Si bien numerosos estudios evaluaron la relación entre los trastornos del comportamiento social y las limitaciones ejecutivas en los pacientes con DFTvc, los resultados han sido discordantes, añaden los expertos. Las diferencias obedecerían esencialmente a las herramientas aplicadas para valorar los distintos dominios de la empatía y de la cognición. En el presente trabajo se aplicó el IRI con la finalidad de determinar si en los enfermos con DFTvc se identifican diferentes formas de empatía. La correlación entre los aspectos cognitivo y emocional de la empatía complica la disociación de ambos dominios en los enfermos con DFTvc quienes además tienen una deficiencia significativa de la función ejecutiva. De hecho, el trastorno social en dichos pacientes podría obedecer al menos en parte a las importantes limitaciones en la función ejecutiva. Las comparaciones entre los trabajos también son difíciles por las diferencias en la gravedad de la DFTvc, especialmente porque se carece de una medición aceptada universalmente; además, los fenotipos de la DFTvc no son diferentes entre los enfermos que presentan compromiso de predominio frontal o de predominio temporal. Cabe destacar, recuerdan los autores, que la enfermedad frontal interfiere sustancialmente en la interacción social, un componente de la empatía. Para los pacientes con APNF y con DS prácticamente no se observaron diferencias entre las escalas referidas por los enfermos y por los familiares, con excepción de la subescala de angustia personal en los sujetos con APNF, tal vez en relación con el alto nivel de frustración con el lenguaje. Llamativamente, las puntuaciones de angustia personal de los pacientes con DFTvc y de los familiares no difirieron, posiblemente como consecuencia de que los enfermos tienen muy poca percepción de sus propias dificultades y por lo tanto, la angustia es mínima o está ausente.

La hipoperfusión frontal, un trastorno característico de los pacientes con DFTvc, explicaría el importante compromiso social, cognitivo, ejecutivo y de la empatía, como también la insensibilidad social.

Las modificaciones empáticas cognitivas y emocionales se asociaron con trastornos en regiones subcorticales específicas, en coincidencia con los resultados de trabajos anteriores. Los hallazgos del presente estudio sugieren diferencias distintivas en las correlaciones anatómicas para los diferentes dominios de la empatía; sin embargo, todas las anomalías se asociaron fuertemente con los cambios frontales. Los trabajos previos en primates han sugerido que las regiones prefrontales están particularmente involucradas en el procesamiento cognitivo y emocional, mediante interacciones complejas. Las observaciones del presente estudio confirman los trastornos fisiopatológicos en las regiones subcorticales frontal y temporal anterior en los enfermos con DFT. Por último, concluyen los expertos, las herramientas utilizadas en esta ocasión parecen ser sensibles y adecuadas para la evaluación de los enfermos con DFT.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124722

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Novedades seleccionadas

8 - Investigan la Eficacia y Seguridad del Pramipexol en el Síndrome de Piernas Inquietas

Högl B, García-Borreguero D, Allen R y colaboradores

Sleep Medicine 12(4):351-360, Abr 2011

Actualmente, para el síndrome de piernas inquietas (SPI) el tratamiento de primera línea son los agonistas dopaminérgicos. Para los casos moderados a graves se encuentra aprobado el pramipexol, un agonista dopaminérgico no ergotamínico con alta afinidad por la subfamilia de receptores dopaminérgicos tipo D2. El pramipexol demostró ser eficaz en el SPI, pero la mayoría de los estudios controlados fueron inferiores a 12 semanas. Al respecto, en cuatro ensayos aleatorizados y a doble ciego, de fase III, se demostraron los beneficios del pramipexol por hasta 12 semanas en aproximadamente 1 000 pacientes. En tres de esos trabajos se contó con fases de extensión de hasta 46 semanas que corroboraron los beneficios observados en las fases a doble ciego; pero dado su diseño de tipo abierto o parcialmente abierto no es posible evaluar definitivamente los efectos a largo plazo. En este artículo se presentan los resultados de un estudio de fase IV, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, con ajuste de dosis de 26 semanas de duración que evaluó la eficacia y seguridad del pramipexol en el SPI.

Participaron adultos entre 18 y 85 años con SPI idiopático y niveles séricos de ferritina de 30 ng/ml o más, atendidos en 42 centros de nueve países europeos, que se asignaron en una relación 1:1 para recibir pramipexol o placebo, a doble ciego. Todos los participantes cumplían los criterios diagnósticos de SPI del Grupo de Estudios Internacional del SPI (*International RLS Study Group* [IRLSSG]), con un puntaje basal total > 15 en la escala IRLS, con síntomas de al menos 2 a 3 días por semana en los últimos 3 meses. Durante las primeras cuatro semanas, se procedió a la optimización del tratamiento. La terapia se inició con 0.125 mg/día la primera semana y se ajustó progresivamente en las semanas siguientes hasta un máximo de 0.75 mg/día según la respuesta y la tolerabilidad. Se realizaron evaluaciones de eficacia, adhesión al tratamiento, efectos adversos, exacerbaciones luego de la respuesta inicial a las 1, 4, 6, 12, 18 y 26 semanas. Para evaluar la eficacia, se utilizaron la escala de puntuación del IRLSSG (IRLS), las escalas *Patient Global Impression* (PGI), *Clinical Global Impressions-Global Improvement* (CGI-I) y RLS-6 (escala de problemas nocturnos y diurnos) y el cuestionario sobre calidad de vida *Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Quality of Life Questionnaire* (RLS-QoL). El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje de la IRLS. Los criterios secundarios de valoración fueron las tasas de respuesta determinadas en la IRLS, la CGI-I y la PGI. Se documentaron las exacerbaciones del SPI luego de la respuesta inicial mediante diarios de síntomas completados por los participantes y cuestionarios realizados en cada una de las evaluaciones programadas y del empeoramiento luego de interrumpido el tratamiento (7 ± 1 día). En cada consulta se registraron los efectos adversos.

Ciento sesenta y seis pacientes se asignaron al tratamiento con pramipexol y 163 a placebo, de los cuales completaron las 26 semanas de evaluación, 131 y 103, respectivamente. El puntaje total en la IRLS disminuyó en 13.7 puntos en el grupo de pramipexol y en 11.1 puntos en el grupo placebo ($p = 0.0077$). La disminución en el puntaje en la IRLS fue significativa ya desde la primera semana y continuó siéndolo a lo largo del estudio, con una diferencia máxima de 3.7

puntos con respecto al grupo placebo en la semana 6. La tasa de respuesta evaluada por la IRLS fue del 58.6% para el pramipexol y del 42.8% para el placebo; mientras que las cifras respectivas según la CGI-I fueron del 68.5% y del 50.3% y según la PGI del 62.3% y del 44%. Estas diferencias fueron significativas. La eficacia mostró una considerable variabilidad entre los países.

En las escalas RLS-6 de problemas nocturnos se constató una mejoría significativa en el grupo de pramipexol comparado con el grupo placebo en cuanto a la satisfacción durante el sueño, la gravedad del SPI al dormirse y durante la noche. En cambio, no hubo diferencias significativas en la mejoría de los problemas diurnos como el cansancio.

La probabilidad de efectos adversos relacionados con el tratamiento y de interrupción de la terapia debido a los efectos adversos fue superior en el grupo de pramipexol que en el placebo. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de pramipexol con respecto a placebo fueron las náuseas (aproximadamente 4 veces) y la fatiga; mientras que lo inverso se observó con las cefaleas.

Se confirmaron 14 casos (9.2%) en el grupo de pramipexol y de 9 casos (6%) en el grupo placebo de exacerbación del SPI luego de la respuesta inicial en un promedio de 110 días y 80.6 días, respectivamente.

El 10.4% de los pacientes del grupo de pramipexol y el 1.5% de los del grupo placebo presentaron empeoramiento del SPI luego de interrumpido el tratamiento.

Destacan los autores que el pramipexol fue eficaz y bien tolerado en el SPI durante 6 meses de tratamiento. Hubo una mejoría significativa en los puntajes en la IRLS, CGI-I y PGI en el grupo de pramipexol comparado con placebo, aunque las diferencias fueron inferiores a las publicadas previamente. Sin embargo, hubo una importante variabilidad entre los países. Otra explicación para la menor diferencia entre pramipexol y placebo podría deberse a la mayor duración de la presente investigación, ya que se documentó una relación inversa entre la duración de los estudios y el puntaje de mejoría en la IRLS. También, es posible que el SPI sea sensible a la respuesta placebo debido a que la expectativa sobre el beneficio terapéutico puede estimular el incremento endógeno de dopamina.

Las exacerbaciones luego de la respuesta inicial se consideran la complicación clínicamente más significativa del tratamiento dopaminérgico a largo plazo. En este ensayo, la incidencia a 6 meses de exacerbación luego de la respuesta inicial fue semejante en ambos grupos (9.2% en el grupo de pramipexol y 6% en el grupo placebo), posiblemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Estas tasas fueron similares a las publicadas previamente en estudios retrospectivos. Por otro lado, es difícil distinguir entre las fluctuaciones naturales del SPI, de las cuales se desconoce si permanecen estables en el tiempo, de las exacerbaciones luego de la respuesta inicial que tienden a incrementarse con la duración del tratamiento. En general, no se esperan exacerbaciones dentro de los primeros tres meses de tratamiento con agonistas dopaminérgicos como el pramipexol, al menos en personas con niveles séricos de ferritina de más de 30 ng/ml. Las exacerbaciones observadas durante los primeros tres meses deben evaluarse como posibles fluctuaciones sintomáticas naturales del SPI. En cambio, con el incremento en la duración del tratamiento, se espera un aumento en las exacerbaciones luego de la respuesta terapéutica inicial. Los casos de exacerbaciones luego de la respuesta inicial que aparecen en los primeros 6 meses de tratamiento parecen ser leves, al menos en los pacientes con niveles séricos de ferritina de más de 30 ng/ml. Según los

investigadores, a fin de comprender el impacto clínico de las exacerbaciones luego de la respuesta inicial deben realizarse ensayos de más de 6 meses de duración.

En conclusión, el pramipexol demostró ser un tratamiento eficaz, seguro y generalmente bien tolerado para el SPI en un período de 6 meses de seguimiento.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/122627

9 - Analizan la Influencia de la Raza y del Nivel Socioeconómico en la Gravedad y en los Patrones de Atención Médica en los Enfermos con Parkinsonismo

Hemming J, Gruber-Baldini A, Shulman L y colaboradores

Archives of Neurology 68(4):498-503, Abr 2011

La eliminación de las disparidades en la atención médica es uno de los principales objetivos de los programas de salud de los Estados Unidos; de hecho, señalan los autores, los pacientes con diversas enfermedades (por ejemplo diabetes, trastornos cardíacos y enfermedad de Alzheimer) pertenecientes a minorías étnicas y con menos recursos económicos tienen una evolución menos favorable. Dichos individuos tienden a buscar atención médica más tardíamente y suelen ser controlados con menos frecuencia. Por el momento, sin embargo, se dispone de poca información sobre la influencia de los factores mencionados en las personas con parkinsonismo.

La bradicinesia, el temblor y la rigidez son las manifestaciones clínicas principales en los sujetos con parkinsonismo. Se estima que alrededor de la tercera parte de los pacientes de edad avanzada de los Estados Unidos tiene hallazgos clínicos compatibles con parkinsonismo, habitualmente irreversibles. Aunque las causas son múltiples, la enfermedad de Parkinson (EP) suele ser el principal motivo de los síntomas. La EP, añaden los expertos, es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo, asociado con incapacidad importante. La incidencia de la EP aumenta con la edad. En la actualidad, el tratamiento de la EP se basa fundamentalmente en la levodopa (introducida en 1967), en los agonistas dopaminérgicos, en los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y en los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT); todos ellos inducen alivio sintomático considerable y retrasan la declinación funcional.

Por ahora no se conoce con precisión si existen diferencias en la incidencia y en la prevalencia de la EP en los distintos grupos étnicos de los Estados Unidos; en este sentido, los resultados de los trabajos previos han sido discordantes. Por ejemplo, una revisión de 20 estudios confirmó la inexistencia de conclusiones precisas en relación con las presuntas diferencias en la prevalencia de la EP entre los afroamericanos y los europeos. Por el contrario, un grupo sugirió que la falta de diagnóstico de la EP sería más común en el primer grupo. El objetivo de la presente investigación es analizar este aspecto, en pacientes asistidos en un centro de atención especializada, el *Movement Disorders Center de la University of Maryland*, en relación con el origen étnico, los ingresos económicos y el nivel educativo.

Los enfermos fueron evaluados entre 2003 y 2008; en la primera visita fueron invitados a participar en el *Quality of Life & Function Study*; se utilizó la información proporcionada por las historias clínicas, por el examen neurológico y por los propios enfermos.

Los pacientes completaron un cuestionario que permitió conocer la edad, el intervalo desde el diagnóstico de la EP, el origen étnico, los ingresos económicos y el nivel educativo. Los enfermos también completaron la versión modificada de

la subescala de incapacidad del *Older Americans Resource and Services* (OARS) que valora el nivel de dificultad para la realización de siete actividades cotidianas y siete tareas instrumentales. Debido a que el parkinsonismo se caracteriza por la fluctuación de los síntomas, los enfermos refirieron el mejor y el menor rendimiento funcional para cada una de las secciones; para el análisis final se utilizó el promedio de los puntajes más favorables y menos favorables.

La presencia de otras enfermedades se conoció mediante la *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics* (CIRS-G) cuyo puntaje se establece sobre la base del número y de la gravedad de las diversas entidades, por órganos. Las medicaciones se categorizaron por clase: dopaminérgicos (carbidopa-levodopa exclusivamente, fármacos más nuevos: carbidopa-levodopa-entacapone o agonistas dopaminérgicos) y antipsicóticos. Mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) se determinó la gravedad de los signos parkinsonianos. La incapacidad y la gravedad de la EP se compararon en relación con la edad, los ingresos económicos y el nivel educativo con análisis de varianza y con pruebas de *chi* cuadrado. Los modelos lineales generales consideraron también las variables clínicas.

Entre 2003 y 2008 se estudiaron 1 090 pacientes con parkinsonismo; 66 sujetos eran afroamericanos. El menor nivel socioeconómico se asoció con la edad más avanzada, con la presencia simultánea de más enfermedades, con una menor capacidad cognitiva, con menor probabilidad de EP y con enfermedad de mayor duración. Las diferencias en el puntaje de la CIRS-G entre los afroamericanos y los enfermos de raza blanca no fueron significativas.

La OARS y la UPDRS difirieron según la raza, los ingresos económicos y el nivel educativo. El 57.4% de los enfermos completó los cuestionarios sin ayuda. El porcentaje de pacientes que pudo completar los cuestionarios varió según la raza pero no en relación con la educación o los ingresos económicos. Por ejemplo, señalan los expertos, el 16.9% de los sujetos de raza blanca en comparación con el 26.7% de los afroamericanos no lograron completar la OARS. Estos últimos pacientes presentaron un mayor nivel de incapacidad y enfermedad más grave; las diferencias más importantes se encontraron en la UPDRS (puntaje para los síntomas motores de 27.9 y de 35.1 puntos, respectivamente; $p < 0.001$ y puntaje global de la escala, 42.8 puntos en comparación con 53 puntos; $p < 0.001$). El análisis que consideró diversas variables de confusión, entre ellas la edad, el puntaje de la CIRS-G, el intervalo desde el diagnóstico y el diagnóstico de EP, mostró diferencias más amplias aun entre los pacientes afroamericanos y los sujetos de raza blanca (puntaje total en la UPDRS de 51.4 puntos en comparación con 40.6 puntos; $p = 0.002$; puntaje total en la OARS de 29.3 y 23.3 puntos, respectivamente; $p < 0.001$).

Se registraron diferencias sustanciales en la gravedad de la enfermedad y en el nivel de incapacidad en relación con los ingresos económicos y con el nivel educativo. Se encontró una diferencia de casi 15 puntos en la UPDRS entre los pacientes con ingresos elevados ($> 70\ 000$ dólares) y con ingresos bajos ($< 30\ 000$ dólares; 35.6 respecto de 50.4 puntos; $p < 0.001$) y de alrededor de 10 puntos en el puntaje total de la OARS (29.9 y 20.5 puntos en igual orden; $p < 0.001$). En el modelo que consideró la edad, el puntaje de la CIRS-G, el porcentaje de enfermos con EP y el tiempo desde el diagnóstico, las diferencias fueron menores pero se mantuvieron significativas (6.7 puntos de diferencia en la UPDRS; $p < 0.001$ y 5.3 puntos en la OARS; $p < 0.001$).

Los pacientes con educación universitaria tuvieron enfermedad menos grave y menor incapacidad, con 10 puntos menos en la UPDRS total (49 puntos respecto de 39.3 puntos; $p < 0.001$) y con 5 puntos menos en la OARS total (28.8 respecto de 23.1 puntos; $p < 0.001$). En el modelo final, las diferencias se atenuaron pero permanecieron significativas (7.1

puntos de diferencia en la UPDRS; $p < 0.001$ y 3.6 puntos de diferencia en la OARS; $p < 0.001$).

Al considerar el origen étnico las tendencias persistieron, pero sólo se mantuvieron significativas en la subescala de las actividades cotidianas de la OARS (13.8 puntos en los sujetos afroamericanos en comparación con 12.2 puntos en los individuos de raza blanca; $p = 0.046$). Sin embargo, señalan los autores, los resultados pudieron estar afectados por el escaso número de pacientes afroamericanos. Al considerar los ingresos económicos, las diferencias en todas las variables se mantuvieron ($p \leq 0.001$); lo mismo ocurrió al analizar el nivel educativo ($p < 0.01$ en todos los casos).

En la primera consulta, los pacientes afroamericanos estuvieron tratados con menos medicación antiparkinsoniana (61.9% respecto de 77.6%; $p = 0.004$). Estos enfermos también recibieron con menor frecuencia agentes dopaminérgicos (inhibidores de la COMT, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la MAO; 20.6% en comparación con 41.1%; $p = 0.001$). En cambio, la utilización de antipsicóticos fue mayor entre los pacientes afroamericanos (12.7% respecto de 6.1%; $p = 0.04$). El 30% de los sujetos con ingresos inferiores a los 30 000 dólares estaba medicado con los agentes dopaminérgicos más nuevos en comparación con el 47.2% de los enfermos cuyos ingresos superaban los 70 000 dólares ($p = 0.002$). Por su parte, la utilización de carbidopa-levodopa sin agentes nuevos fue más común entre los individuos de bajos recursos económicos (67.3% respecto del 56.7%, respectivamente; $p = 0.03$). Los antidepresivos, los antipsicóticos y los fármacos para la demencia fueron utilizados con mayor frecuencia en el primer caso ($p = 0.004$; $p = 0.001$ y $p = 0.03$, respectivamente). Si bien el uso de medicación antiparkinsoniana no difirió según el nivel educativo se comprobó una diferencia sustancial para los agentes más nuevos (35.3% en los individuos con menor nivel educativo en comparación con 43% en los pacientes con educación universitaria; $p = 0.002$). En el primer caso también fue más común el uso de antipsicóticos (8.4% en comparación con 4.7%; $p = 0.01$).

Los trabajos más recientes pusieron de manifiesto diversas disparidades en la atención médica según el origen étnico, los ingresos económicos y el nivel educativo. Por ejemplo, señalan los autores, en un trabajo previo en veteranos con EP, respecto de las minorías étnicas, los pacientes blancos no hispanicos recibieron con mayor frecuencia el tratamiento recomendado. En otro estudio, después de considerar la edad, el sexo y la región geográfica, los afroamericanos tuvieron 4 veces menos probabilidad de recibir cualquier tratamiento para la EP. Lo opuesto se comprobó entre los individuos de raza blanca en el *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*. En la presente investigación, la raza y el nivel socioeconómico influyeron en la gravedad de la enfermedad y en la incapacidad relacionada con el parkinsonismo. Los pacientes afroamericanos tuvieron parkinsonismo más grave y mayor incapacidad funcional en comparación con los enfermos de raza blanca. También se registraron diferencias importantes en el tratamiento, en función de dichos parámetros. Las disparidades, señalan los expertos, podrían obedecer al retraso diagnóstico, a las diferencias en la derivación y en el acceso a los centros de atención, a factores económicos o a una combinación de todos ellos.

Los autores recuerdan que el *Movement Disorders Center of the University of Maryland* se encuentra en Baltimore, un estado en el cual el 64% de la población es afroamericana, con ingresos de alrededor de 30 000 dólares anuales y con índices elevados de deserción escolar. Por el contrario, en el *Movement Disorders Center*, el 93.4% de los pacientes era de raza blanca, el 61.2% ganaba más de 50 000 dólares y el 62.7% había completado estudios universitarios. Los

hallazgos en conjunto sugieren que los grupos minoritarios y con un bajo nivel socioeconómico reciben atención médica especializada con mucha menos frecuencia.

En la presente investigación, los pacientes afroamericanos y de raza blanca fueron similares en términos de la edad, de la función cognitiva, del porcentaje con EP y del intervalo desde el diagnóstico; sin embargo, la gravedad de los signos y síntomas parkinsonianos y la incapacidad funcional fueron mayores en los sujetos de raza negra. No obstante, las diferencias desaparecieron cuando se efectuó el ajuste según el nivel educativo y los ingresos económicos.

La mayor gravedad de la enfermedad parkinsoniana en los sujetos afroamericanos (casi 10 puntos más en la UPDRS total) es un hallazgo clínico muy importante, ya que dicha variable influye significativamente en la mortalidad. Algunos trabajos revelaron que los enfermos de ciertas minorías étnicas perciben las manifestaciones clínicas de ciertas enfermedades como parte normal del proceso de envejecimiento. Los profesionales también pueden contribuir a las diferencias encontradas; la raza y el nivel educativo y socioeconómico pueden influir en las decisiones médicas, por ejemplo en la derivación a centros especializados. En la presente investigación, los afroamericanos fueron tratados con menos frecuencia con agentes antiparkinsonianos y con los nuevos agentes disponibles en el mercado. Sin embargo, las disparidades en el primer caso no estuvieron relacionadas con el nivel educativo o con los ingresos económicos. No obstante, los pacientes con un menor nivel socioeconómico recibieron con menor frecuencia los nuevos agentes antiparkinsonianos, un fenómeno que sugiere que las disparidades raciales en términos terapéuticos no son exclusivamente atribuibles al nivel educativo o a los ingresos económicos. Sin embargo, ambos parámetros se asociaron independientemente y en forma significativa con la gravedad de la enfermedad.

Las disparidades en la atención médica en relación con la raza y con el nivel socioeconómico obedecen a múltiples factores, muchos de los cuales todavía no se comprenden con precisión. El parkinsonismo se asocia con una menor calidad de vida, con un nivel elevado de incapacidad y con mortalidad prematura. Los hallazgos de la presente investigación ponen de manifiesto la necesidad de tratar de comprender los mecanismos que participan en las diferencias observadas, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/124704

10 - Determinan los Factores Predictivos de Respuesta a los Antidepresivos en los Enfermos con Trastorno Bipolar

Pacchiarotti I, Valentí M, Colom F y colaboradores

European Neuropsychopharmacology 21(5):362-369, May 2011

La eficacia y la seguridad de los antidepresivos (AD) para el tratamiento del trastorno bipolar son aspectos que aún están en discusión. Diversos trabajos sugirieron que los AD pueden asociarse con aparición de hipomanía o manía o con aceleración del ciclo. Otros grupos encontraron que el posible efecto a corto plazo desaparece a largo plazo. Cabe recordar, señalan los autores, que respecto de la depresión unipolar los índices de falta de respuesta a los AD en la depresión bipolar son elevados; en el último caso también se registran mayores índices de recidiva. Por el momento, los factores que predicen la respuesta a los AD en los pacientes con trastorno bipolar no se conocen.

Aun así, estos fármacos son ampliamente utilizados como terapia inicial, a menudo en combinación con los estabilizadores del estado de ánimo. Asimismo, a pesar de las recomendaciones de que los AD deben interrumpirse en los pacientes con episodios de manía o mixtos, dos amplios estudios prospectivos de observación revelaron la persistencia del tratamiento en el 14% de los enfermos con estas características. El fenómeno obedecería, al menos en parte, a la ausencia de datos precisos en relación con la utilidad de los AD en la depresión bipolar, por lo menos para el tratamiento a corto plazo y para subgrupos especiales de enfermos. En un estudio reciente en 842 enfermos internados por depresión mayor, la respuesta terapéutica temprana -en las primeras dos semanas- fue un factor predictivo de remisión a largo plazo. Esta observación fue confirmada en una amplia investigación posterior, con 795 pacientes con depresión mayor, internados. El objetivo del presente estudio fue valorar el índice de respuesta inicial a los AD e identificar los factores clínicos que predicen la respuesta en una cohorte de pacientes con trastorno bipolar y depresión aguda.

La investigación prospectiva naturalista abarcó pacientes ambulatorios con trastorno bipolar de tipo I y tipo II (n = 221) reclutados entre 2005 y 2010 en el contexto del *Bipolar Disorder Program* del *Hospital Clinic* de la Universidad de Barcelona.

Se incluyeron los enfermos que cumplían los criterios diagnósticos del DSM-IV y un episodio depresivo mayor en el momento del estudio a juzgar por un puntaje superior a 20 en la *Hamilton Depression Rating Scale-17* (HDRS-17). Los pacientes iniciaron el tratamiento con AD en combinación con su terapia de base: litio, anticonvulsivos y antipsicóticos, según la indicación del profesional, sobre la base de las características del enfermo. Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses; al final dicho período se valoró la respuesta: disminución de al menos un 50% en el puntaje de la HDRS-17 después de 8 semanas de terapia.

El diagnóstico se confirmó mediante la *Structured Clinical Interview*; se tuvieron en cuenta las características demográficas, la cantidad y la polaridad de los episodios a lo largo de la vida, la demora en el diagnóstico, los años de seguimiento, el antecedente de síntomas psicóticos, las internaciones, el comportamiento suicida, la duración promedio de los tratamientos con AD, el número de recaídas y la cantidad de cambios sintomáticos en relación con el uso de los AD, entre otros parámetros. En cada visita, los pacientes completaron la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Se utilizaron las definiciones del *Task Force of the International Society for Bipolar Disorders* para la respuesta sintomática, la remisión sintomática, la recuperación, la depresión subsindrómica, las recidivas y el cambio del estado de ánimo en relación con el tratamiento. El trastorno fue predominantemente polar cuando al menos las dos terceras partes de los episodios previos fueron de la misma naturaleza. Las características sociodemográficas se compararon entre los pacientes con respuesta y sin respuesta mediante pruebas ANOVA y de *chi* cuadrado. Los factores predictivos de respuesta se identificaron con modelos de regresión logística.

Los pacientes incluidos presentaban episodios depresivos bipolares moderados a graves; el puntaje inicial en la HAM-D17 fue de 23.9. En total, 138 enfermos de los 221 evaluados respondieron inicialmente al tratamiento con AD (62.4%) mientras que el 37.5% (n = 83) no respondió en el transcurso de las 8 semanas.

La edad promedio de los enfermos fue de 49 años; el trastorno bipolar había comenzado a los 29.2 años en promedio y la enfermedad llevaba alrededor de 19.7 años con una demora en el diagnóstico de 7.2 años. Los enfermos fueron seguidos 9.53 años en promedio. La duración del tratamiento con AD en combinación con otros fármacos, en el episodio índice, fue de 4.9 meses.

El 61% de los enfermos fue tratado con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); el 28.2% recibió inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

y el 16.3% fue medicado con antidepresivos tricíclicos. En el momento de comenzar el tratamiento con AD, el 63.3% de los pacientes estaba medicado con litio, el 31.6% recibía un antipsicótico atípico, el 27.1% estaba medicado con valproato, el 13% utilizaba carbamazepina, el 10.8% estaba tratado con lamotrigina y el 2.8% con oxcarbazepina, aisladamente o en combinación.

El 62.4% de los enfermos (n = 138) cumplió los criterios de respuesta a los AD mientras que el 37.6% (n = 83) no respondió al tratamiento; la educación y el estado laboral fueron semejantes en ambos grupos. Tampoco se registraron diferencias en términos del trastorno bipolar (I o II). Sin embargo, los síntomas psicóticos durante el primer episodio fueron significativamente más frecuentes en los enfermos que respondieron (29% en comparación con 15.7%; p = 0.02); asimismo, la presencia de síntomas psicóticos a lo largo de la vida tendió a ser mayor en los sujetos con respuesta en comparación con los pacientes sin respuesta (60.9% respecto de 48.2%; p = 0.06).

La polaridad predominante tendió a ser más común en los pacientes que respondieron (49.3% respecto de 36.1% en los sujetos sin respuesta; p = 0.05). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en el tipo de polaridad predominante o en la polaridad en el momento de inicio, entre ambos grupos. El antecedente de episodios depresivos con hallazgos atípicos fue mayor entre los sujetos sin respuesta (54.2% respecto de 45.7%; p = 0.008). Los enfermos que respondieron habían tenido índices significativamente mayores de respuesta a los AD en episodios previos (98.6% respecto de 79.5% en los individuos sin respuesta; p < 0.001). Por el contrario, el cambio sintomático en asociación con los AD fue más común en los sujetos sin respuesta (81.9% respecto del 60.1% en los pacientes que respondieron al tratamiento; p < 0.001).

El número total de episodios previos fue sustancialmente mayor en los pacientes que no respondieron (p = 0.009); lo mismo ocurrió para los episodios depresivos anteriores (p = 0.028) y para los episodios hipomaniacos (p = 0.001). Por el contrario, no se registraron diferencias importantes entre los grupos en el número previo de episodios de manía o mixtos, en la cantidad de internaciones, en el índice de recaída en asociación con los AD, en el número de respuestas previas con los AD y en el número de intentos suicidas. La cantidad de terapias previas con AD fue mayor en los pacientes sin respuesta (p = 0.04); lo mismo ocurrió para los cambios sintomáticos previos en asociación con los AD (p = 0.02).

En el modelo de regresión logística que incluyó diversos factores de confusión (síntomas psicóticos en el primer episodio, síntomas psicóticos durante la enfermedad, polaridad predominante, depresión psicótica y tratamiento con AD durante el primer episodio de depresión, entre otros), el índice elevado de respuesta en episodios previos en los enfermos que respondieron (p < 0.001) y el número mayor de episodios previos hipomaniacos en los pacientes que no respondieron (p = 0.003) fueron las variables que persistieron significativas. La mayor frecuencia de síntomas psicóticos en el primer episodio en los sujetos con respuesta tendió a persistir (p = 0.06).

El índice de respuesta inicial a los AD, del 62.4%, observado en el estudio fue similar al referido por otro grupo, del 68.9%, en un amplio trabajo de enfermos con criterios de episodio depresivo mayor. Sin embargo, fue más bajo que el encontrado en otros estudios en pacientes con depresión mixta, del 80%. En el presente ensayo, el 60.1% de los pacientes que presentaron una respuesta inicial logró la remisión sintomática al final del período de seguimiento de 6 meses.

Aunque los pacientes con hallazgos atípicos tendieron a responder menos a los AD, los enfermos con trastornos psicóticos por lo general respondieron mejor al tratamiento, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. En el trabajo, la frecuencia de los episodios y no su gravedad representó un factor predictivo negativo de respuesta inicial a los AD.

Aunque no se encontraron diferencias en el tipo de polaridad predominante entre los dos grupos, dicha característica fue más frecuente en los pacientes con respuesta; en la muestra, el antecedente de depresión con hallazgos atípicos fue más común entre los enfermos que no respondieron; previamente un grupo reveló un menor índice de respuesta al citalopram en los pacientes con manifestaciones atípicas. A diferencia de otras investigaciones, en el presente trabajo, la respuesta a los AD o a los estabilizadores del estado de ánimo no estuvo influida por el trastorno de ansiedad o por la drogadicción.

Los pacientes que no respondieron a los AD tenían antecedente de más episodios en su vida tanto para el número total ($p = 0.09$) como para los episodios depresivos ($p = 0.028$) e hipomaniacos ($p = 0.001$) en comparación con los enfermos con respuesta favorable.

En el análisis de múltiples variables se mantuvo el significado estadístico del mayor número de episodios hipomaniacos en los sujetos sin respuesta; este parámetro fue el que mejor predijo la falta de respuesta a los AD, agregados a la terapia de base. Por el contrario, los episodios mixtos no se asociaron con la falta de respuesta. El antecedente de cambios sintomáticos en asociación con los AD fue más común en los pacientes que no respondieron; estos enfermos también habían utilizado un mayor número de AD en comparación con los pacientes que respondieron. A la inversa, el antecedente de una respuesta positiva a los AD fue más común en los individuos que respondieron al tratamiento.

En opinión de los autores, la frecuencia más alta de episodios hipomaniacos en el grupo sin respuesta podría estar relacionada con el mayor uso de AD en la vida y con más cambios sintomáticos en asociación con la medicación. Tal como lo sugirieron otros grupos es probable que los AD aumenten la frecuencia de los episodios, desestabilicen el estado de ánimo y contribuyan a la resistencia a la medicación. No obstante, en el modelo de regresión final, el único parámetro predictivo fue el índice elevado de respuesta en el pasado, en los sujetos que respondieron a los AD.

Debido a que la investigación se llevó a cabo en una única institución, los resultados no serían aplicables a la totalidad de los sujetos con trastorno bipolar. Más aun, señalan los expertos, el principal objetivo del estudio no fue determinar la eficacia de los AD sino identificar los factores que predicen la respuesta o la falta de respuesta en la práctica diaria, para lo cual es necesario un estudio con diseño naturalista. A pesar de las limitaciones señaladas, los resultados son clínicamente muy importantes ya que indican que los AD podrían ser de ayuda en los enfermos que previamente respondieron favorablemente a la medicación y en los pacientes con menos episodios de hipomanía. Los hallazgos también ponen de manifiesto la heterogeneidad de la población con trastorno bipolar y la necesidad de tener prudencia a la hora de establecer generalizaciones terapéuticas en términos de la eficacia y de la seguridad de los AD en dichos enfermos, concluyen los expertos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/122611

11 - Los Beneficios de la Práctica Musical en el Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad

Hanna-Pladdy B, MacKay A

Neuropsychology 25(3):378-386, May 2011

El interés por los efectos de la actividad física y las actividades de ocio sobre el deterioro cognitivo y la demencia en pacientes de edad avanzada aumentó en los últimos tiempos, aunque el estudio de estos temas no es sencillo, ya que cuantificar las

actividades cognitivas resulta complejo. En general la actividad física se asocia con efectos beneficiosos, si bien no está clara la contribución de sus diversos componentes (el ejercicio aeróbico, la interacción social y la estimulación cognitiva). Lo más probable es que sean varios los factores que intervienen en el deterioro cognitivo asociado con la edad. Los autores de este trabajo, en la búsqueda de identificar componentes modificables del estilo de vida que pudieran mejorar el proceso de envejecimiento, analizaron la influencia del uso de instrumentos musicales a lo largo de la vida sobre la cognición. Para esto investigaron el desempeño neuropsicológico de músicos muy activos y músicos poco activos.

Existen datos que demuestran una relación entre la estimulación cognitiva a lo largo de la vida y menores probabilidades de deterioro o de demencia en la edad avanzada. Sin embargo, son pocos los estudios que evaluaron individuos altamente especializados en un área específica, como la música, con el objetivo de determinar si esa especialización atenuaba el deterioro cognitivo relacionado con la edad. La participación musical puede cuantificarse con facilidad mediante la cantidad de años de entrenamiento, y se ha descrito una organización cerebral distinta en los músicos aficionados. Por esto, el estudio de músicos aficionados y sujetos que no son músicos es un modelo excelente para analizar cómo la práctica y el entrenamiento en una actividad estimulante a nivel cognitivo pueden modificar el desarrollo cerebral e influir sobre la cognición.

Las actividades musicales (ejecutar, componer, escuchar) estimulan diversas funciones cognitivas, y sus efectos podrían trasladarse a diversas regiones cerebrales y aportar datos acerca de la plasticidad cerebral asociada con el entrenamiento, que podría compensar el deterioro de la edad. Lograr una experiencia musical requiere al menos 10 años de práctica, generalmente desde edades tempranas e incluye repeticiones intensivas que resultan en la reorganización del cerebro. Hay informes que señalan que las actividades musicales se asocian con la reorganización cortical, incluso la mejora de funciones sensoriales-motoras en músicos jóvenes, aunque no pudo demostrarse una causalidad.

El entrenamiento y la práctica musicales usan una variedad de experiencias sensoriales (funciones motoras y auditivas, lectura de las notas); estudios previos describieron modificaciones en la organización cortical y diferencias en la sustancia blanca asociadas con la práctica repetitiva de los músicos, aunque aún existen controversias en relación con la especialización hemisférica de las habilidades musicales y cómo influye ésta en las habilidades cognitivas no musicales.

Existen pocos trabajos acerca de las habilidades cognitivas no musicales de los músicos; en algunos, con músicos jóvenes, se vieron mejoras en las habilidades de memoria verbal, aprendizaje auditivo y funciones del lenguaje, congruentes con las ventajas de procesamiento auditivo del hemisferio izquierdo. Ante la dominancia del hemisferio derecho en el procesamiento de las propiedades musicales, se describió una mejora de las habilidades visuoespaciales. Los datos relacionados con los efectos de transferencia de la práctica musical a habilidades espaciales y de lenguaje son controvertidos y requieren más investigación.

En este estudio los autores evaluaron si personas con al menos 10 años de experiencia musical mostraban mejor desempeño cognitivo que otros de la misma edad sin dicha experiencia. También analizaron la influencia de los años de práctica musical (sin experiencia, experiencia de menos de 10 años o más de 10 años).

Se analizaron los perfiles neuropsicológicos de adultos mayores de acuerdo con su experiencia previa como músicos a lo largo de su vida (no por su actividad actual, aunque los músicos más activos tendían a seguir en contacto con la música).

Se seleccionaron 70 personas entre 60 y 83 años de edad con

tres niveles distintos de actividad musical a lo largo de su vida, similares en términos de edad, educación y distribución por sexo; todos hablaban inglés, eran eminentemente diestros y tenían cognición normal (según los resultados del *Mini-Mental Status Examination* [MMSE]); eran sanos, independientes en las actividades de la vida diaria, y sin signos ni síntomas de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, alcoholismo o depresión, y no diferían en la intensidad de actividad física realizada.

Los tres grupos fueron: no músicos ($n = 21$), personas que no habían tenido experiencias musicales y no podían tocar un instrumento o leer música; músicos poco activos ($n = 27$), personas con experiencia musical de 1 a 9 años y algún grado de entrenamiento formal, y músicos muy activos ($n = 22$), personas con al menos 10 años de experiencia musical sostenida con entrenamiento formal. En el grupo de músicos muy activos, aproximadamente la mitad continuaba ejecutando algún instrumento.

Una gran proporción de los músicos muy activos tocaban varios instrumentos (86.4%), mientras que entre los poco activos la mayoría tocaba sólo uno (66.7%). Los instrumentos más habituales eran el piano (51.9% en los músicos poco activos; 68.2% en los muy activos) e instrumentos viento de madera (25.9% y 22.7%, respectivamente). Los instrumentos de cuerdas, percusión y de viento fueron menos frecuentes. Durante los años de actividad musical, la práctica se describió como diaria (33.3% en los músicos poco activos y 40.9% en los muy activos), semanal a bimestral (22.2% y 31.8%) o semestral o anual (44.5% y 27.3%); el estilo musical más frecuente fue el clásico (51.9% y 45.5%), seguido del popular (33.3% y 22.7%).

En cuanto a los aspectos contemplados en la evaluación neuropsicológica, el grado de inteligencia verbal se valoró mediante el *Adult Reading Test* (AMNART); la habilidad intelectual, además de la anterior, mediante el *Wechsler Adult Intelligence Scale III* (WAIS-III); la memoria verbal, con el *California Verbal Learning Test* (CVLT-II); memoria no verbal con el *Wechsler Memory Scale* (WMS-III) *Visual Reproduction I and II subsets* (VR I y VR II); la atención auditiva, con el *Digit Span* (DS) del WAIS-III; la memoria de trabajo auditiva, con el *Letter-Number Sequencing* (LNS) del WAIS-III; la atención visual, con el *Spatial Span* (SS) del WMS-III, *Trail A* y *Trail B*, que también valoran la flexibilidad cognitiva a requerir el cambio de letras a números, funciones verbales y de lenguaje con el *Boston Naming Test* (BNT) y el *semantic (animals) and phonemic* (FAS) *fluency*.

No hubo diferencias significativas en relación con los resultados de AMNART o WAIS-III; tampoco en términos de aprendizaje verbal ni las determinaciones de memoria (CVLT-II). Sí las hubo en la memoria tardía no verbal (VR II); el desempeño de los músicos muy activos fue mejor que el de los no músicos ($p = 0.007$), y los músicos poco activos y los no músicos mostraron desempeños similares.

No hubo diferencias en los resultados de DS o LNS, referidos a la atención auditiva y las funciones de la memoria de trabajo; sí las hubo en la velocidad visual-motora y secuenciación visual-espacial y flexibilidad cognitiva (*Trial B*), pero no en la atención visual (WMS-III *Spacial Span*); los músicos muy activos mostraron mejor desempeño en el *Trial A* que los de poca actividad ($p = 0.045$), y que los no músicos en el *Trial B*.

No se vieron diferencias en relación con la fluencia semántica y de letras. Sin embargo, los resultados del BNT difirieron entre los distintos grupos, ya que los músicos muy activos lograban un mejor recuerdo de palabras que los no músicos.

También se analizó si continuar relacionado activamente con la música modificaba la capacidad cognitiva; sólo se detectaron diferencias en el recuerdo mediato de diseños no verbales (VR I del WMS-III) ($p < 0.05$).

Los análisis indicaron que el mejor predictor de la memoria de diseños no verbales fue la edad de inicio en la música, y la

cantidad de años de actividad musical, el mejor predictor de la memoria no verbal tardía. Los resultados del BNT fueron mejores en función del tipo de entrenamiento y la actividad física.

Este estudio analizó las diferencias cognitivas entre pacientes añosos de acuerdo con el grado de experiencia con instrumentos musicales a lo largo de su vida. Los grupos se conformaron de acuerdo con su educación, inteligencia, actividad física, y los músicos de acuerdo con la edad de inicio en la actividad musical y antecedentes de entrenamiento formal. Los autores hallaron diferencias significativas entre los músicos muy activos y los no músicos en nominación, memoria no verbal, velocidad visual-motora, secuenciación visual-motora y flexibilidad cognitiva. Si bien no hubo diferencias cognitivas al comparar los músicos muy activos con los poco activos, el desempeño cognitivo de estos últimos se ubicó entre el de los primeros y el de los no músicos, lo que indica una relación lineal entre los años de experiencia musical y la función cognitiva en la edad avanzada. Por ende, la diferencia fundamental entre los grupos se refirió a la cantidad de años de práctica activa a lo largo de la vida, aunque los músicos muy activos tenían más probabilidades de continuar con la actividad musical. El diseño del estudio no permite descartar la existencia de determinados factores de selección específicos responsables de la continuidad de la actividad musical de ciertos participantes.

El hecho de que las funciones cognitivas en la edad avanzada se relacionen de manera lineal con los años de actividad musical respalda el concepto de que el entrenamiento musical sostenido mejora la cognición. De hecho, la cantidad de años de actividad musical fue el mejor predictor de la memoria no verbal, incluso luego de realizados los ajustes por otras variables. También se vieron beneficios en relación con los años de entrenamiento formal y la actividad física. El mejor predictor del desempeño en el BNT fue el tipo de entrenamiento. El hecho de seguir practicando música influyó en la velocidad visual-motora, secuenciación visuoespacial y flexibilidad cognitiva. Los hallazgos también sugirieron la importancia del momento de la estimulación cognitiva, dadas las diferencias detectadas según la edad de inicio.

Los resultados coinciden con los de trabajos previos en niños, en los que el entrenamiento musical formal mejoró la cognición a largo plazo. En este estudio, a diferencia de lo descrito en adultos jóvenes, hubo una mejor secuenciación visual-espacial en los músicos muy activos; en niños no se vieron mejoras en el aspecto visuoespacial, pero sí en el razonamiento no verbal y las habilidades verbales. El razonamiento no verbal se corresponde con la flexibilidad cognitiva de este trabajo, y la habilidad verbal con la tendencia de los músicos avanzados a tener mayores coeficientes intelectuales.

Los estudios previos fueron controvertidos respecto de la asociación entre la música y la cognición y sobre si el entrenamiento musical mejora las funciones cognitivas en forma específica o global. Los resultados aquí presentados respaldan un efecto más global (lenguaje y dominios visuoespacial y ejecutivo).

Los resultados de esta investigación respaldan que la cantidad de años de actividad musical se asocian con un mejor desempeño en las pruebas de nominación, memoria visuoespacial, velocidad visuoespacial, secuenciación visuoespacial y flexibilidad cognitiva. Incluso es posible que la actividad musical sostenida en la edad avanzada mantenga la flexibilidad cognitiva.

El estudio demostró una asociación entre los años de entrenamiento y la memoria no verbal, a diferencia de lo señalado en niños; se necesitan más estudios para determinar si la diferencia se debe a cambios en la plasticidad neuronal propios de la edad, factores de selección u otras, así como para evaluar si los beneficios son de carácter general o específico y establecer la influencia de otros factores.

Los dominios cognitivos en los que el desempeño de los músicos fue mejor que el de los no músicos (memoria,

nomiación y funciones ejecutivas) se corresponden con las áreas de deterioro no verbal afectadas en la enfermedad de Alzheimer.

Si bien los resultados indican que los músicos avanzados tendrían ventajas en términos de reserva cognitiva respecto de los demás, faltan estudios que expliquen los factores involucrados y los mecanismos neurológicos. Existen datos que indican que las personas bilingües o multilingües podrían retrasar la aparición de demencias en hasta 4 años, al mejorar la flexibilidad cognitiva. El beneficio de la práctica musical podría radicar en que es otra forma de educación, y el aprendizaje retrasa el deterioro cognitivo en la edad avanzada.

No obstante, el diseño del estudio no permite demostrar una relación causal entre la actividad musical y los beneficios cognitivos, lo que deberá investigarse en estudios futuros que evalúen además las influencias sociales, de la actividad física y otras.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124718

12 - La Resonancia Magnética Funcional es Útil para Evaluar los Efectos Agudos y Subagudos de la Terapia de la Enfermedad de Alzheimer

Atri A, O'Brien J, Sperling R y colaboradores

Archives of Neurology 68(5):599-606, May 2011

En el contexto de las nuevas potenciales terapias para la enfermedad de Alzheimer (EA) se destaca la necesidad de biomarcadores que permitan reconocer en forma temprana la eficacia del tratamiento. Las alternativas terapéuticas pueden modificar de modo agudo o subagudo la función sináptica, lo cual se considera un factor predictivo de la respuesta a largo plazo. La resonancia magnética funcional (RMF) permite identificar las acciones que modulan la función de las redes cerebrales en las primeras etapas de los ensayos clínicos. No obstante, se desconoce la confiabilidad de las pruebas y contrapruebas cuando se aplica la RMF para evaluar tareas específicas.

Los ensayos de RMF asociadas con tareas (RMF-AT) se han enfocado con mayor énfasis en la comparación de grupos de pacientes con EA con cohortes de control integradas por adultos mayores sanos y con deterioro cognitivo leve. Los estudios en los que se evaluaron los efectos de los inhibidores de la colinesterasa sobre la actividad de la RMF dependiente de los niveles de oxígeno consistieron en ensayos exploratorios o experimentales. No se dispone de estudios controlados y aleatorizados.

En el presente análisis, los autores presentan los resultados de la implementación de pruebas de RMF con un diseño a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para determinar la fiabilidad y la confiabilidad de las pruebas y contrapruebas en sujetos con EA leve.

En total, 12 personas con EA leve (definida por un puntaje en la escala *Mini-Mental State Examination* [MMSE] de entre 16 y 26) se dividieron de modo aleatorio para integrar el grupo placebo de 12 semanas de seguimiento de un estudio mayor ($n = 24$) y más prolongado (24 semanas) de evaluación mediante RMF de efectos farmacológicos sobre el cerebro. Se excluyeron los individuos con comorbilidades psiquiátricas o somáticas graves o inestables, contraindicaciones para la RMF y uso reciente de medicamentos experimentales, inhibidores de la colinesterasa o antipsicóticos.

El estudio mayor incluía nueve controles llevados a cabo a

lo largo de 24 semanas y fue diseñado como un protocolo de grupos paralelos en una etapa inicial de 12 semanas. En esa primera fase, los pacientes había sido divididos para recibir ya sea memantina y donepecilo o bien placebo y donepecilo. En este subestudio, se consideraron los datos de la RMF efectuadas al comienzo (momento T1) y a las 6 y 12 semanas (momentos T2 y T3, respectivamente) en los miembros del grupo placebo. Los estudios por imágenes se completaron mediante un paradigma de tres situaciones presentadas de modo sucesivo: apareamiento de rostros y nombres, repetición de pares de nombres y rostros y entrecruces de fijación. Se emplearon pruebas conductuales y de memoria, así como se aplicaron evaluaciones clínicas y neuropsicológicas, como las escalas MMSE, *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive* y *Clinical Dementia Ranking* (CDR).

Los análisis principales predefinidos fueron pruebas *t* de Student y mapeos de parámetros estadísticos con un nivel de significación de $p < 0.001$ y un umbral de extensión de 5 vóxeles contiguos en áreas de interés del hipocampo. Con fines comparativos, se planificaron análisis secundarios para la corteza precuneiforme bilateral y en la corteza posterior del cíngulo. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase (CCI) para modelos de magnitud y de extensión de la activación.

Las características iniciales del grupo placebo del estudio principal ($n = 12$) no difirieron de las descritas para la cohorte completa ($n = 24$) o para el grupo de tratamiento ($n = 12$). Todos los participantes incluidos en el estudio principal completaron el protocolo de 24 semanas, con la realización de cuatro estudios de RMF para cada enfermo. Los análisis de confiabilidad se llevaron a cabo en el grupo placebo.

Se señala que los patrones regionales de actividad de nuevos vóxeles por encima de lo esperado (NV-EE) fueron similares a los descritos en otros estudios en los que se empleó un paradigma comparable. Así, se identificaron áreas con significativos NV-EE en el hipocampo a nivel bilateral, en la corteza frontal inferior derecha, en el cíngulo derecho y en la corteza prefrontal derecha. Las diferencias en los mapeos cerebrales globales de activación de NV-EE entre los momentos T1, T2 y T3 permanecieron estables sin signos de asimetrías significativas para la activación entre las sesiones. Los investigadores mencionan que, en los análisis repetidos de varianza, no se identificaron cambios significativos en las regiones de interés del hipocampo entre los tres momentos, en forma independiente del ajuste estadístico por las características iniciales. Los análisis de sensibilidad con un nivel de significación de $p < 0.001$ y un umbral de 5 vóxeles continuos no identificaron diferencias para todas las combinaciones.

Los expertos aseguran que los niveles iniciales elevados en la escala CDR se asociaron con una mayor tasa de disminución de la actividad en el hipocampo derecho (CCI medios para la extensión y la magnitud de 0.33 y 0.67, respectivamente). Sólo en esta área del sistema nervioso central se verificó un incremento de los CCI mediante un ajuste estadístico consistente en la remoción de la interacción entre el puntaje de la escala CDR y el tiempo (CCI medios ajustados para la extensión y la magnitud de 0.59 y 0.87, en ese orden). En cambio, los CCI correspondientes a las regiones precuneiforme y del cíngulo posterior fueron menores y no se modificaron con el ajuste estadístico. Los autores advierten que estas áreas anatómicas constituyen centros relevantes en las redes de conectividad intrínseca en el sistema nervioso central. Agregan que para cualquier nivel de potencia estadística elegido, la detección de cambios en la magnitud de la activación a nivel del hipocampo izquierdo requeriría una cantidad de pacientes de un orden de magnitud superior a la necesaria para los restantes CCI.

Los expertos aseguran que, en función de los datos obtenidos, se demostró la viabilidad de la implementación de la RMF-AT en el contexto de un estudio controlado y

aleatorizado de EA. Los cambios en la actividad en términos de la RMF se evaluaron en forma global y regional, sobre la base de modelos de CCI de extensión y magnitud. En los mapeos cerebrales completos se observó estabilidad, mientras que los CCI ajustados para el hipocampo oscilaron entre 0.6 y 0.9. En el caso del hipocampo derecho, podría requerirse un número reducido de pacientes para detectar cambios con un nivel de potencia estadística del 25% al 50%. De esta manera, los investigadores destacan la factibilidad de una implementación exitosa de este método de diagnóstico por imágenes en sujetos con EA leve en diferentes sesiones extendidas por un período de varias semanas.

Por otra parte, el segundo objetivo del estudio consistió en evaluar la confiabilidad del mapeo cerebral completo por RMF y de las pruebas y contrapruebas en relación con la actividad del hipocampo. Las estimaciones obtenidas podrían ser de utilidad para el diseño y la interpretación de futuros estudios exploratorios en los cuales se considere la RMF como un biomarcador de EA. Los patrones de actividad regional fueron similares a los mencionados en estudios previos y permiten validar el enfoque de la evaluación de cambios en áreas predefinidas del hipocampo y otras regiones asociadas para los efectos de los medicamentos. Las áreas del hipocampo se asociaron con los mayores niveles de CCI, en comparación con otras regiones cerebrales preseleccionadas. Si bien el presente análisis de confiabilidad y viabilidad se focalizó en el hipocampo (una región cerebral esencial para la adquisición e integración de la memoria), en futuros estudios podrían evaluarse áreas de importancia en términos cognitivos y de integración, como las regiones frontales medial e inferior o las áreas parietales mediales y laterales.

Los autores acotan que el modelo estadístico aplicado se dirigió fundamentalmente a la evaluación de la potencial generalización de los resultados, mediante el cálculo de los CCI individuales con modelos de efectos aleatorios. En pacientes con EA leve, la señal del hipocampo derecho, en especial en términos del CCI de magnitud, parece más susceptible a la acción de factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos y podría considerarse un biomarcador exploratorio. En etapas más avanzadas de la enfermedad, esta correlación podría atenuarse debido a los posibles cambios en la señal inducidos por las variaciones en los niveles de oxigenación dependientes del flujo sanguíneo. En modelos de evaluación de fármacos experimentales con potenciales efectos sintomáticos subagudos, el intervalo de 4 a 8 semanas es suficiente para la detección de señales de eficacia clínica.

Por otra parte, se advierte que la interacción del puntaje inicial en la escala CDR con una menor señal de RMF en el hipocampo derecho no parece atribuible a falta de precisión o confiabilidad del método, sino a una probable variación real. La observación de una mayor disminución en la actividad de esa área del sistema nervioso en sujetos con mayor discapacidad inicial coincide con lo señalado en estudios previos en los que se aplicó RMF.

Si bien se reconocen las limitaciones metodológicas del ensayo, los autores afirman que las pruebas y contrapruebas evaluadas en individuos con EA leve se asocian con un nivel moderado a elevado de confiabilidad en este paradigma de RMF. Sobre la base de estos datos, se propone la utilización de este método diagnóstico como potencial biomarcador en los ensayos controlados y aleatorizados con el fin de detectar el efecto agudo o subagudo de un fármaco sobre el cerebro. En combinación con otros métodos experimentales, la RMF podría contribuir a la creación de programas para elaborar nuevas terapias para la EA.

13 - Los Cambios en las Funciones Neurocognitivas Asociados con la Edad Repercuten Negativamente sobre las Funciones Cotidianas de los Adultos de Edad Avanzada

Tucker-Drob E

Neuropsychology 25(3):368-377, May 2011

Se sabe que en los adultos mayores se produce una declinación de las funciones neurocognitivas, aun en personas sanas. Sin embargo, todavía existen dudas acerca de si este hecho tiene consecuencias apreciables sobre sus funciones cotidianas.

Varios investigadores han postulado que la alteración en las funciones cognitivas no repercute negativamente en las actividades cotidianas, por lo que se sugiere que estas últimas, paradójicamente, serían completamente independientes de las funciones cognitivas. Se han formulado diversas hipótesis para explicar este fenómeno. Por un lado, se ha postulado que las funciones cotidianas dependerían más del conocimiento y de factores asociados con la personalidad que de las funciones cognitivas, y que tanto el conocimiento como la personalidad permanecen relativamente estables en la edad adulta. Otros investigadores han sugerido que si bien las funciones neurocognitivas son necesarias para el aprendizaje inicial de las funciones cotidianas en etapas tempranas de la vida, una vez que éstas se adquieren se vuelven automáticas, razón por la cual ya no dependerían de las funciones neurocognitivas. Asimismo, también se ha postulado que las actividades de todos los días serían dependientes del procesamiento cognitivo, pero que la magnitud de cognición necesaria para llevar a cabo este tipo de tareas es tan pequeña que su desempeño se vería comprometido sólo en el caso de déficit cognitivos graves.

Las hipótesis mencionadas presuponen una relación de independencia entre la cognición y las funciones cotidianas. Por el contrario, el presente estudio se propuso investigar si existe una relación de interdependencia entre la declinación neurocognitiva asociada con la edad y las actividades de la vida cotidiana, para lo cual se exploraron tres funciones neurocognitivas (el razonamiento ejecutivo, la memoria episódica y la velocidad perceptual), así como la ejecución de determinadas tareas que, se supone, un adulto es capaz de llevar a cabo en su vida diaria. Para cumplir con este objetivo, el autor evaluó si las diferencias individuales producidas en la tasa de cambios longitudinales de la neurocognición se correlacionan con las que se producen sobre la tasa de cambios longitudinales de las funciones cotidianas.

Los participantes del estudio formaban parte de un grupo control que había sido reclutado para otro ensayo y que estaba integrado por adultos sanos autoválidos. La información extraída resultó ser equivalente a la de un estudio observacional longitudinal. El grupo estaba integrado por 698 personas de entre 65 y 94 años, sobre las cuales se llevó a cabo un seguimiento longitudinal en hasta 6 ocasiones a lo largo de 5 años. El 74% de los participantes eran mujeres y el 71% eran de raza blanca.

Los siguientes fueron considerados criterios de exclusión: edad menor de 65 años; puntaje menor de 23 en la prueba *Mini Mental*; necesidad de asistencia para realizar tareas de higiene personal como bañarse, vestirse, etc.; padecer enfermedades orgánicas que podrían predisponer a una declinación funcional o a la muerte en un futuro cercano; presencia de trastornos visuales que impidieran la lectura; dificultades graves en la comunicación o haber participado de un entrenamiento cognitivo reciente.

Las funciones cotidianas fueron evaluadas mediante tres pruebas previamente validadas para evaluar el desempeño en

tareas de la vida diaria. Estas pruebas incluyen determinados estímulos ante los cuales la persona examinada debe responder (por ejemplo, buscar un dato específico en la información nutricional de un envase de cereales, hallar un número telefónico en la guía de teléfonos o encontrar un determinado objeto en una repisa). Además de administrar este tipo de pruebas objetivas, se solicitó a los participantes que informaran la dificultad subjetiva que ellos tienen para desempeñarse de manera independiente en determinadas actividades de la vida cotidiana, como por ejemplo, para la preparación de comidas, el manejo de la medicación, el uso del teléfono, etc. Por su parte, las funciones cognitivas, es decir, el razonamiento ejecutivo, la memoria episódica y la velocidad perceptual, fueron evaluadas mediante el uso de pruebas validadas a tal efecto.

A nivel basal, se halló una alta correlación entre los resultados de las tres pruebas para funciones cotidianas, al igual que para los resultados de las tres pruebas de funciones neurocognitivas. En esta instancia, también se observó una alta correlación entre los resultados de las pruebas para funciones cotidianas y los de las pruebas neurocognitivas.

Al evaluar los cambios en los resultados a lo largo del tiempo, se observó que la tasa de cambios de las funciones cotidianas mantuvo una correlación moderada a alta entre las tres pruebas; lo mismo ocurrió con la tasa de cambios de las funciones neurocognitivas. Asimismo, también se halló una correlación moderada a alta entre la tasa de cambios de las funciones cotidianas y la tasa de cambios de las funciones neurocognitivas. La mayor parte de las correlaciones halladas resultaron ser estadísticamente significativas. Del total, trece cambios obtuvieron una correlación positiva y significativa, mientras que sólo dos resultaron ser positivos pero no significativos.

En consecuencia, esta información respalda el concepto de que durante la edad adulta se producen cambios simultáneos tanto en las funciones neurocognitivas como en la capacidad para llevar a cabo funciones cotidianas. El autor destaca que ésta sería la primera demostración clara de la correlación que existe entre los cambios longitudinales de ambos tipos de funciones en adultos sanos.

Para determinar el grado de correlación se repitió el análisis de resultados incluyendo diversas covariables tales como edad, sexo, años de educación, puntaje obtenido en la prueba *Mini Mental* y nivel de desempeño basal. Las personas de mayor edad obtuvieron un desempeño más bajo en ambos tipos de funciones. El resto de las covariables obtuvo una mayor correlación con los niveles de desempeño basal que con los cambios en el desempeño a lo largo del tiempo. Por lo tanto, aun luego del ajuste por distintas covariables, los resultados respaldan la presencia de correlación entre los cambios estudiados.

Por otra parte, el autor del estudio se planteó el interrogante de si los cambios en las funciones cognitivas y aquellos de las funciones cotidianas se producen por dos procesos diferentes pero estrechamente relacionados o si forman parte de un mismo proceso de cambio subyacente. Los hallazgos del estudio en este sentido indican que los cambios en la cognición y los cambios en la capacidad de llevar a cabo actividades cotidianas parecen reflejar procesos muy estrechamente relacionados o, tal vez, un mismo proceso. Este concepto se contrapone a lo postulado en estudios previos, los cuales sugerían que las funciones cotidianas no tienen ningún tipo de relación con la declinación cognitiva asociada con la edad.

Por último, otro interrogante planteado por el autor consiste en si los cambios estudiados se presentan de forma evidente durante la vida diaria de quienes los padecen. Para esto se examinó la información subjetiva que los participantes refirieron en relación con sus dificultades de desempeño y se la comparó con los resultados de las pruebas

objetivas. La correlación entre ambas fue muy baja, por lo que se deduce que los efectos del envejecimiento cognitivo en las funciones cotidianas no son muy notorios para los adultos mayores.

Los resultados del presente estudio indican que las diferencias individuales en los cambios cognitivos tienen una correlación moderada a alta con las diferencias individuales en los cambios de las actividades cotidianas. Se sugiere, además, que no sólo existe una correlación entre estos cambios, sino que éstos podrían ser la manifestación de un proceso común subyacente a ambos.

Asimismo, del estudio también se desprende que la información subjetiva que refieren los participantes no tiene una buena correlación con los cambios en el desempeño de las funciones cotidianas medidos objetivamente. Este dato debe ser tenido en cuenta tanto para la investigación en neuropsicología como para la práctica clínica, ya que muchas veces se utilizan informes subjetivos para realizar evaluaciones y diagnósticos. Los resultados del presente trabajo demuestran que los adultos mayores no están en posición de juzgar su propio nivel de funcionamiento cognitivo, por lo que los informes subjetivos no resultan confiables en este caso.

Por otra parte, el experto plantea tres posibles áreas hacia las que deberían orientarse las futuras investigaciones. Por un lado, los adultos mayores tienden a "acomodarse" a sus déficit neurocognitivos, ya sea evitando realizar las actividades que les plantean dificultades o buscando asistencia en otras personas. Para evaluar esta posibilidad, serán necesarios futuros estudios que utilicen la observación sistemática del desempeño de adultos mayores en su medio ambiente. Este tipo de abordaje también puede ser utilizado para investigar los cambios en la función neurocognitiva en relación con el inicio de actividades. En el presente estudio se midió la habilidad de llevar a cabo determinadas tareas solicitadas en forma explícita, pero el hecho de que una persona pueda llevar a cabo una tarea correctamente no significa que sea capaz de iniciarla en el momento oportuno cuando se le presenta la necesidad en su vida cotidiana, por lo que este tema debería ser materia de futuros estudios. Por último, la identificación de los mecanismos subyacentes que producen la declinación funcional asociada con el envejecimiento es otra área a ser investigada. Algunos de los factores propuestos en la literatura como causantes potenciales de este fenómeno incluyen la disminución en la función dopaminérgica, la atrofia cerebral, la desmielinización, la presencia de factores de riesgo genéticos pleiotrópicos y la acumulación de factores ambientales, entre otros.

En conclusión, la paradoja planteada en estudios previos, que señalaba que los adultos mayores experimentan una declinación en sus funciones cognitivas pero que esto no repercute en forma alguna sobre sus actividades cotidianas, parece no ser cierta. Los resultados del presente trabajo indican que las diferencias individuales que se producen sobre los cambios en las funciones cognitivas se correlacionan muy estrechamente con las diferencias individuales que se generan sobre los cambios en las actividades cotidianas. Sin embargo, estos cambios no se correlacionan en forma adecuada con los informes subjetivos que los adultos mayores realizan sobre el desempeño de tareas en su vida diaria, dado que estas personas no son capaces de juzgar correctamente su propio nivel de funcionamiento cognitivo. Por último, se sugiere que los cambios cognitivos y los cambios en las funciones cotidianas medidos objetivamente tienen una correlación tan alta que podrían tener su origen en un mismo proceso.

Contacto Directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional.....
 C.P. Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD Nº	Título	Dirección
A	Del Autismo al Trastorno de Personalidad...	● Dr. C. Rejón Altable. Centres Assistencials Dr. Emili Mira i López, 08921, Barcelona, España
1	Revisión de los Correlatos Estructurales...	● Dr. A. R. Kaup. University of California, CA 92161, San Diego, California, EE.UU.
2	Asesoramiento Genético en Neurología...	● Dr. M. J. Sobrido. Madrid, España
3	Estudio Abierto sobre la Seguridad y...	● Dr. M. Partinen. Rinnekoti Research Centre, Skogby Sleep Clinic, FI-02980, Espoo, Finlandia
4	Aspectos Neuropsiquiátricos de la Afasia...	● Dr. Y. E. Geda. Mayo Clinic College of Medicine, MN 55905, Rochester, Minesota, EE.UU.
5	Subtipos Neuropatológicos de Enfermedad...	● Dr. D. W. Dickson. Department of Neuroscience, Mayo Clinic, FL 32224, Jacksonville, Florida, EE.UU.
6	El Vínculo Emergente entre las Alteraciones...	● Dr. M. S. Kayser. Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, PA 19104, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
7	Correlaciones entre la Cognición Social...	● Dr. P. J. Eslinger. Pennsylvania State University, Departments of Neurology, PA 17033-0850, Hershey, Pensilvania, EE.UU.
8	Investigan la Eficacia y Seguridad...	● Dr. B. Högl. Department of Neurology, Innsbruck Medical University, A-6020, Innsbruck, Austria
9	Analizan la Influencia de la Raza y del Nivel...	● Dr. L. M. Shulman. Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine, MD 21201, Baltimore, Maryland, EE.UU.
10	Determinan los Factores Predictivos de...	● Dr. I. Pacchiarotti. Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, 08036, Barcelona, España
11	Los Beneficios de la Práctica Musical...	● Dr. B. Hanna-Pladdy. Department of Neurology, Emory University Medical School, Wesley Woods Health Center, GA 30329, Atlanta, Georgia, EE.UU.
12	La Resonancia Magnética Funcional es...	● Dr. A. Atri. Massachusetts General Hospital, Memory Disorders Unit, MA 02114, Boston, Massachusetts, EE.UU.
13	Los Cambios en las Funciones...	● Dr. E. M. Tucker-Drob. University of Texas at Austin, Department of Psychology & Population Research Center, TX 78712-0187, Austin, Texas, EE.UU.

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estas estructuras cerebrales parece asociarse en forma positiva con el desempeño cognitivo global y de la memoria en adultos mayores sanos?	A) El espesor de la corteza prefrontal. B) El tamaño de la formación del hipocampo. C) El volumen del vermis cerebeloso. D) El volumen de las células de Purkinje.
2	¿Cuál es el país de Europa que cuenta con regulaciones más estrictas en relación con el asesoramiento genético para las enfermedades neurológicas?	A) Suiza. B) Austria. C) Alemania. D) Bélgica.
3	¿Cuáles son los efectos adversos asociados con el pramipexol, en los pacientes con síndrome de piernas inquietas?	A) La fatiga. B) Las náuseas. C) Los edemas periféricos. D) Todos ellos.
4	¿Cuáles son los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en los pacientes con afasia progresiva primaria?	A) La depresión. B) La apatía. C) La agitación. D) Todos ellos.
5	Señale la opción correcta sobre la medición del volumen del hipocampo para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA):	A) Siempre es un parámetro confiable para diagnosticar la EA. B) Siempre resulta confiable para diferenciar los pacientes con deterioro cognitivo leve de los sujetos sanos. C) No siempre resulta confiable para diferenciar los pacientes con EA de los sujetos sanos. D) La medición del volumen hipocampal no sirve en ningún caso.
6	¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en relación con el vínculo entre enfermedades psiquiátricas y procesos autoinmunes?	A) Se admite que todas las enfermedades psiquiátricas incluyen un sustrato autoinmune. B) No se ha demostrado vínculo alguno entre ambos procesos. C) Se requiere mayor investigación para definir si algunas enfermedades psiquiátricas primarias tienen origen autoinmune. D) La esquizofrenia tiene una patogenia definidamente autoinmune.
7	¿Cuál es la variedad de la demencia frontotemporal (DFT) que se asocia con un mayor deterioro de la empatía?	A) Los enfermos con la variante conductual. B) Los sujetos con demencia semántica. C) Los pacientes con afasia progresiva no fluente. D) Todos presentan el mismo grado de compromiso.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	El tamaño de la formación del hipocampo.	Algunas de estas correlaciones fundamentan la presencia de una relación positiva entre el tamaño de la formación del hipocampo y el desempeño cognitivo global y de la memoria, por un lado, así como entre las estructuras frontales y la función ejecutiva, por el otro.	B
2	Austria.	Austria es uno de los países que cuentan con legislaciones más estrictas en este sentido.	B
3	Todos ellos.	Al igual que con otros agonistas dopaminérgicos, la fatiga, las náuseas y los edemas periféricos son los efectos adversos más frecuentes.	D
4	Todos ellos.	La depresión, la apatía, la agitación, la ansiedad, los cambios en el apetito y la irritabilidad son manifestaciones neuropsiquiátricas frecuentes en los pacientes con afasia progresiva primaria.	D
5	No siempre resulta confiable para diferenciar los pacientes con EA de los sujetos sanos.	Es posible afirmar que existe una proporción considerable de casos de EA atípicos. Por lo tanto, la medición del volumen del hipocampo no siempre resultará confiable para diferenciar los pacientes con EA o deterioro cognitivo leve de los sujetos sanos.	C
6	Se requiere mayor investigación para definir si algunas enfermedades psiquiátricas primarias tienen origen autoinmune.	Se requieren nuevos estudios para determinar si una proporción de los pacientes con diagnóstico habitual de enfermedades psiquiátricas primarias corresponde en realidad a síndromes autoinmunes definidos y tratables.	C
7	Los enfermos con la variante conductual.	Sólo los enfermos con DFT, variante conductual, tienen un compromiso significativo de la empatía.	A