Revista Argentina ALZHEIMER

Nº11 Año 2011

Y otros trastornos cognitivos

Trastorno del sueño y cronobiologicos en la Enfermedad de Alzheimer

Manifestaciones clínicas y neuropsicológicas producidas por lesiones en el lóbulo frontal

Programa de la Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos

Compromiso vascular e inflamatorio en Enfermedad de Alzheimer

Depresiones resistentes y deterioro cognitivo en el adulto mayor

Alteraciones en la cognición en Esclerosis Múltiple

Genética de las demencias asociadas al depósito cerebral de Amiloides



STAFF

DIRECTOR- PRESIDENTE

Doctor Luis Ignacio Brusco

SECRETARIOS CIENTIFICOS

Dr. Janus Kremer / Lic. Ma. Fernanda López

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Ricardo Allegri / Dr. Aníbal Areco / Dr. Pablo Bagnati/ Lic. Dolores Barreto / Roberto Caccuri / Dr. Daniel Cardinali / Dr. Arturo Famulari / Lic. Cecilia Fernandez/ Dra. Silvia García / Lic. Angel Goldfard / Dr. Ángel Golimstok / Dr. Salvador Guinjoan / Dr. Ramiro Islas / Dr. Eduardo Kohler / Lic. Mariela Licitra / Dr. Ramiro Linares / Dra. Ma. Alejandra López / Dr. Daniel López / Dr. Miguel ángel Martin / / Dr. Juan A. Ollari / Dr. Eduardo Reich / Lic. Fernanda Rodriguez / Dra. Griselda Russo / Dr. Gabriel Samperisi / Dr. Diego Sarasola / Dr. Gerardo Tiezzi / Dr. Julio Zarra / Dr. Julio Zarra / Dr. Daniel Zuin

COMITE DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Gustavo Gomez Ferreira / Dr. Gaston Monaco / Dra Paola Quaranta / Dr. Juan Pablo Tonna

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Lic. Vanesa Arruabarrena / Lic. Jazmin Douer / Lic. Cecilia Graves Ozan / Dra.

EDITORIAL ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia. Se trata de una condición progresiva y degenerativa que afecta al cerebro, causando trastornos de memoria, pensamiento y conducta.

Estos síntomas no solo afectan al paciente si no también a aquellos que lo rodean, que en muchos casos suelen ser los mismos conyugues, hijos o hermanos que se hacen cargo de ellos.

En esta nueva editorial, y al igual que en anteriores, se puso el foco en realizar una revista que este orientada no solo a profesionales de la salud, si no también a todos aquellos, cuidadores, familiares y amigos de personas que padecen esta enfermedad. El objetivo es poder brindarles una mirada interdisciplinaria sobre la Enfermedad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos, los síntomas y el día a día de esta enfermedad degenerativa que afecta mundialmente.

En esta ocasión nos acercamos a ustedes con la siguiente temática: Manifestaciones clínicas y neuropsicológicas producidas por lesiones en el lóbulos frontal, Programa de Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Trastorno del sueño y cronobiológicos en la Enfermedad de Alzheimer, Compromiso vascular e inflamatorio en la Enfermedad de Alzheimer, Depresiones resistentes y deterioro cognitivo en el adulto mayor, alteraciones en la cognición en Esclerosis Múltiple, Genética de las demencias asociadas al depósito cerebral de Amiloides.

Agradecemos todos nuestros colegas por su colaboración y el apoyo brindado.

ASOCIACIÓN ALZHEIMER ARGENTINA

S **3** Genética de las demencias asociadas al depósito cerebral de Amiloides

11 Depresiones resistentes y deterioro cognitivo en el adulto mayor.

M **20** Alteraciones de la cognición en Esclerosis Múltiple.

30 Programa de la Enfermedad de Alzheimer Y otros Trastornos Cognitivos.

33 Compromiso vascular e inflamatorio en Enfermedad de Alzheimer.

37 Manifestaciones clínicas y neuropsicológicas producidas por lesiones en el lóbulo frontal.

43 Tratamiento de los trastornos cronobiológicos y la psicosis en la vejez

Revista Alzheimer Argentina y otros Trastornos Cognitivos Nº 11 año 2011

Todos los derechos reservados. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en la entrevista o notas no representan necesariamente la opinión de la revista y son exclusiva responsabilidad de los autores.

Registro de propiedad en trámite.

Editorial Ideogroup.

Tel: +541166603965 E-mail: ideogroup@hotmail.com

www.alzheimer.org.ar

info@alzheimer.org.ar

Diseño: BUBO! diseño y fotografia

bubodf@gmail.com

GENÉTICA DE LAS DEMENCIAS ASOCIADAS AL DEPÓSITO CEREBRAL DE AMILOIDES

Dra. Carolina Muchnik (a), Prof. Dr. Luis I. Brusco (a), Dra. Laura Morelli (b) (a) Instituto A. Lanari (UBA);

(b) Fundación Instituto Leloir. IIBBA-CONICET

Distintas enfermedades neurodegenerativas tienen en común el estar asociadas a la aparición en el cerebro de agregados insolubles de proteínas. Entre estas enfermedades se incluyen tanto las que se presentan esporádicamente como aquellas que por ser hereditarias aparecen, en las familias afectadas, en por lo menos un individuo de cada generación. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas se encuentran las demencias, que implican deterioro cognitivo progresivo e irreversible de las funciones mentales. Discutiremos en este artículo las bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer, de la demencia del lóbulo frontotemporal y de las demencias asociadas a mutaciones en el cromosoma 13. En estas patologías el deterioro cognitivo está asociado al depósito de amiloides dentro o fuera de la neurona. Se define como amiloide a una proteína auto-ensamblada que presenta morfología fibrilar y propiedades tintoriales específicas. La localización de las fibras amiloides en el tejido puede ser intra- o extracelular. En La Fig. 1 se detallan para distintos tipos de demencias aspecto del amiloide, su localización celular y la lesión neuropatológica característica en cada caso.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Existen 2 variantes de la enfermedad, la más frecuente está estrechamente asociada a la edad, se la conoce como esporádica de inicio tardío (LOAD del inglés, late-onset sporadic Alzheimer's disease) y presenta factores de riesgo genéticos y ambientales. La otra forma es de inicio temprano, y está causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide β (APP) o presenilina 1 (PSEN1) o presenilina 2 (PSEN2). Se la conoce como variante familiar de inicio temprano (FAD, del inglés familial Alzheimer's disease) (1) Las características genéticas de EA se describen en la Tabla 1.

En cualquiera de sus 2 variantes, clínicamente se caracteriza por un periodo inicial de deterioro cognitivo de 2-3 años de dificil diagnóstico y una posterior declinación grosera y progresiva de la memoria y el desarrollo de afasia, apraxias y agnosias que reflejan el daño en el hipocampo y la neocorteza asociativa.

A nivel anatomopatológico, los cerebros muestran atrofia generalizada y a nivel histológico presentan depósitos extracelulares de péptido amiloide β (A β) conocidos como "placas seniles" o "placas neuríticas", depósitos intracelulares de proteína Tau-hiperfosforilada conocidos como "ovillos neurofibrilares" o "degeneración neurofibrilar", neuritas distróficas, pérdida de sinapsis, gliosis y depósitos vasculares de A β en corteza y leptomeninges. La purificación del amiloide proveniente de

la placa senil y de los depósitos vasculares determinó que el péptido $A\beta$ depositado tiene entre 40 y 43 residuos (2). A partir de su secuencia se clonó el gen de una glicoproteína tipo I integral de membrana precursora del $A\beta$ conocida como APP (del inglés amyloid precursor protein) del cual $A\beta$ es un fragmento resultante de su proteólisis interna (3).

Péptido Aβ

Se genera por la proteolisis limitada de su precursor (APP) en membranas de la ruta secretoria o el compartimento endosomal. Si bien el rol fisiológico de APP no ha sido definido se sabe que actúa como un inhibidor de serin proteasas de matriz y como inhibidor del factor XIa de la coagulación (4). Otras funciones descriptas serían su actividad como factor neurotrófico o neuroprotector (5) o regulador de la interacción célula-célula o célula-sustrato. Además, APP está críticamente involucrado en la patogénesis de EA, se sobre-expresa en el sistema nervioso en respuesta a estímulos traumáticos, metabólicos o tóxicos. Aβ se produce mediante 2 cortes proteolíticos secuenciales. El primero lo lleva a cabo una proteasa conocida como BACE-1 (o β-secretasa) que genera el N-terminal de Aβ clivando a APP luego de la metionina 671 y liberando al medio extracelular un fragmento N-terminal soluble de APP truncado (APPs). El fragmento C-terminal remanente, de 12 kDa, incluye la secuencia de Aβ y puede degradarse por un complejo enzimático conocido como β-secretasa que lo cliva a

nivel de la valina 711 o 713 localizada en el dominio hidrofóbico transmembrana y liberando al medio $A\beta$ de 40-42 aminoácidos, respectivamente (Fig. 2). El complejo β -secretasa está constituido por 4 proteínas: Presenilina (PSEN); Nicastrina (NIC), APH-1 y PEN. De todas ellas el componente catalítico del complejo radica en PSEN. Si bien, el rol fisiológico de $A\beta$ soluble no ha sido del todo dilucidado, se describió que podría tener una función potencialmente inhibitoria de la trasmisión sináptica excitatoria (6).

En EA el péptido Aβ modifica su conformación y pasa de un estado "soluble-bien plegado" a un estado "insoluble-agregado". Este proceso complejo se lo conoce como "amiloidogénesis in vivo", y depende de varios factores dentro de los cuales se incluyen sobre-producción del péptido soluble, presencia de mutaciones en el precursor, interacción con proteínas asociadas (apolipoproteína E, proteoglicanos), interacción con metales, acidez del medio (intra o extra-celular) y depuración deficiente

PROTEINA TAU (MICROTUBULE ASSOCIATES PROTEÍNA; MAPT)

Es un componente del citoesqueleto y normalmente promueve la polimerización de tubulina en microtúbulos estabilizando estas estructuras dentro de la célula. En condiciones patológicas se fosforila excesivamente, debido a una combinación entre la sobre-activación de quinasas y la disminución de la actividad de ciertas fosfatasas. Por lo tanto, la transformación de Tau (normalmente soluble en el citoplasma de la neurona) en una proteína filamentosa insoluble, involucra una desregulación en los mecanismos de fosforilación/defosforilación. Sin embargo, los factores que promueven estas alteraciones resultan hasta hoy desconocidos. Es importante mencionar que Tau-hipefosforilada se ha detectado en enfermedades distintas de EA, por lo que sugiere que estas alteraciones podrían constituir una respuesta secundaria común a diversos agentes neurotóxicos para el cerebro. En concordancia con esta hipótesis no se han detectado asociaciones entre los pacientes con FAD y las mutaciones en el gen MAPT en cromosoma 17.

GENÉTICA DE LA VARIANTE FAMILAR (FAD)

Como se indica en la Tabla 1 se han identificado hasta el momento 3 genes asociados a FAD. Las mutaciones en estos 3 genes son altamente penetrantes y de baja frecuencia y pueden explicar hasta un 5 % de todos los casos de Alzheimer. Para ver las actualizaciones sobre mutaciones en EA puede consultarse la Base de Datos de Mutaciones en EA (http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations/).

MUTACIONES EN APP

Se han encontrado hasta el momento 32 mutaciones con cambio de sentido (missense) y todas ellas alteran este procesamiento mediado por β - y β -secretasa ya que se encuentran dentro o cerca de los exones codificantes para A β (exones 16 y 17 de APP).

Las mutaciones en APP dan cuenta de < 1 % de los casos de FAD (7). A pesar de esto, su estudio resultó fundamental para comprender algunos mecanismos posibles que llevan al depósito masivo de Aβ en el cerebro, proceso que ocurre en las 2 variantes de la enfermedad, la familiar y la esporádica. De las mutaciones patogénicas descriptas algunas ocasionan FAD típica de comienzo precoz (8) v otra corresponde a una enfermedad muy poco frecuente conocida como hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés (9) que puede ser considerada una variante vascular de FAD. Recientemente se han descripto dos mutaciones en APP de herencia autosómica recesiva (10). Si bien estas mutaciones son poco frecuentes podrían explicar al menos algunas formas esporádicas de comienzo temprano de EA. El espectro de mutaciones en APP incluye también duplicaciones en este gen que se asocian clínicamente con casos que presentan frecuentemente una extensa angiopatía amiloide cerebral. En todos los casos estudiados las mutaciones en APP parecen modificar el clivaje del precursor en forma tal que se generen 2 tipos de alteraciones en la producción de Aβ: 1- incrementa su producción final y 2- incrementa la producción de la especie "larga" (Aβ42), que es la más amiloidogénica in vitro e in vivo. En tal sentido, los estudios inmunohistoquímicos usando anticuerpos específicos que reconocen las 2 isoformas (A β 40 y A β 42), revelaron que A β 42 es el que se deposita inicialmente en la placa neurítica (11) y a la vez la masa total de Aβ42 depositada en la corteza es mayor en los enfermos con FAD que tienen las mutaciones cercanas al C-terminal de Aß comparada con pacientes con LOAD. En el caso de la variante vascular de origen holandés, la mutación patogénica de APP provoca una sustitución de glutamina por glutámico en la posición 22 de Aß generando un péptido con mayor tendencia a la agregación lo que podría explicar el depósito masivo y temprano que presentan estos pacientes en las paredes vasculares.

MUTACIONES EN PSEN

El análisis genético de familias afectadas permitió identificar 2 genes ligados a FAD, altamente homólogos, denominadas PSEN1 (12) y PSEN2 (13), respectivamente. Las secuencias y perfiles hidrofóbicos de PSEN sugieren que contienen 7-9 dominios transmembrana y el rol fisiológico de estas proteínas ampliamente expresadas en diversos tejidos es múltiple (14). Al momento se han identificado unas 178 mutaciones en PSEN1, mientras que sólo 14 se descubrieron para PSEN2. La mayoría de las mutaciones en PSEN son sustituciones de un único nucleótido, pero también se han descripto pequeñas deleciones e inserciones. Las mutaciones se encuentran a lo largo de toda la proteína y algunas se

concentran en los dominios transmembrana y "loops" hidrofilicos que rodean a estos dominios. Las mutaciones en PSENs en la mayoría de los casos descriptos alteran el clivaje proteolítico de APP mediado por γ-secretasa resultando en un aumento en la producción de péptido Aβ42, mientras que Aβ40 no se ve alterado (15). Una de las hipótesis más desarrolladas hasta el momento sugiere que la presencia de mutaciones en PSEN llevaría a una acumulación de esta proteína en el retículo endoplásmico lo que alteraría el procesamiento de normal de APP resultando en una mayor producción de Aβ42 (16). Otras observaciones sugieren que algunas mutaciones alterarían la función anti-apoptótica de PSEN promoviendo la muerte neuronal programada. En resumen, los tres genes que causan FAD apoyan la idea de un proceso patológico común en el que el depó-

GENÉTICA DE LA VARIANTE ESPORÁDICA

sito fibrilar del péptido Aß tiene un rol central.

El 95 % de los casos totales de Alzheimer están incluidos en esta variante y quienes la padecen presentan una historia familiar negativa o poco definida. Existen probablemente múltiples factores de riesgo que incluyen, entre otros, la edad avanzada, traumatismos craneanos, episodios isquémicos, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y una patogenia compleja que está aún lejos de ser comprendida. Es importante enfatizar que 60-80 % de los casos están genéticamente condicionados. Hasta la fecha, de todas las variantes genéticas de riesgo descriptas para LOAD el alelo β4 de la apolipoproteína E (APOE) es la única utilizada (junto con los criterios clínicos y los estudios por imágenes) como un marcador de riesgo y evolución de la enfermedad. Un gran número de estudios poblacionales probaron la relación existente entre el genotipo de APOE y LOAD y determinaron que el riesgo de contraer la enfermedad se incrementa significativamente en cuanto se es portador de 1 o 2 alelos β4, incrementándose los riesgos de 2 a 10 veces, respectivamente.

La asociación APOE4-LOAD es distinta entre individuos de diferentes etnias, resultando los japoneses más sensibles que los caucásicos americanos y estos más sensibles que los afro-americanos e hispanos. Se determinó que APOE4 disminuye la edad de inicio en 7-9 años por alelo. Los estudios que prueban la utilidad de APOE4 en el diagnóstico de LOAD en sujetos que presentan sintomatología clínica de demencia muestran que tiene una especificidad entre el 81% y el 100 % cuando es usada en combinación con criterios clínicos, pero su especificidad disminuye cuando se usa sola, logrando valores de sensibilidad ente el 19-75 %. Sin embargo, aproximadamente el 42 % de pacientes que padecen LOAD no son portadores del gen de riesgo APOEβ4. Actualmente se sabe que además de APOEB4 existen otras variantes genéticas comunes, conocidas como polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) que evaluadas en forma individual, tienen muy baja asociación con LOAD. Sin embargo, algunas de estas variantes presentan índices de riesgo (Odds ratios-OR) significativos que varían entre las distintas poblaciones estudiadas dependiendo de factores genéticos y/o ambientales. Recientemente, 12 estudios GWAS (genomic-wide association studies) se publicaron para LOAD (http://www.genome.gov.gwastudies/) revelando más de 40 variantes genéticas que modifican el riesgo de padecer LOAD. Además de estos genes candidatos, la base de datos AlzGene (http://www.alzgene.org) publica otras 100 variantes genéticas asociadas a LOAD. Las 10 variantes principales se detallan en la Tabla 2.

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (DLFT)

La DLFT es la tercera causa de demencia más frecuente luego de la Enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy. El término DLFT se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas desde el punto de vista clínico, neuropatológico y genético. La DLFT puede clasificarse en 3 síndromes clínicos: demencia frontotemporal (DFT), afasia primaria progresiva no fluente (APNF), y demencia semántica (DS). DFT es la forma clínica más común, y se manifiesta primariamente por cambios en la personalidad y en el comportamiento, mientras que APNF y DS se manifiestan predominantemente como disfunciones del lenguaje. Además los pacientes pueden desarrollar desórdenes del movimiento como parkinsonismo y enfermedad de la neurona motora. Una característica de la DLFT es la presencia de inclusiones proteicas anormales en neuronas y células de la glia. Así, desde la inmunohistoquímica, la DLFT ha sido clasificada en formas con inclusiones de Tau-hiperfosforilada positivas y formas con inclusiones ubiquitina positivas (DLFT-U), siendo estas últimas las más frecuentes (17). Dentro de este último grupo se incorporan las formas asociadas a inclusiones de TDP-43 (TAR-DNA binding protein 43) y las formas asociadas a inclusiones de FUS (fused in sarcoma). El espectro de las TDP-43 proteinopatías incluye DLFT-con o sin Esclerosis lateral amiotrófica (ELA). ELA es la forma más frecuente de enfermedad de la neurona motora, y se caracteriza por la pérdida de neuronas motoras en cerebro y médula espinal que llevan a una parálisis y muerte en 1 a 5 años desde el comienzo de la enfermedad. ELA se clasifica epidemiológicamente en dos formas: esporádica (90%-95%) y familiar (5%-10%). En la Tabla 3 se detallan el tipo de inclusiones proteicas y los genes asociados a ELA. Es importante mencionar que se han descriptos familias afectadas con ELA y DLFT, ligadas a cromosoma 9p, si bien el gen asociado a este fenotipo todavía no ha sido identificado (18).

TDP-43: es una proteína de 414 aminoácidos codificada por el gen TARDBP en el cromosoma 1p36.2., altamente conservada, ampliamente expresada en todos

los tejidos y localizada predominantemente en el núcleo (si bien se moviliza entre el núcleo y el citoplasma). Contiene sitios de unión a ADN simple cadena, a ARN y a proteínas. En las inclusiones TDP-43 se encuentra hiperfosforilada, ubiquitinada, y truncada en el extremo amino terminal. Hasta el momento es poco lo que se sabe del rol de las mutaciones en TARDBP o de la patología TDP-43 en la neurodegeneración.

FUS: es una proteína de 556 aminoácidos de expresión ubicua que pertenece a la familia FET/TET de proteínas multifuncionales de unión a ADN/ARN. FUS está codificada en cromosoma 16 y muestra una localización tanto nuclear como citoplásmica, pudiendo desplazarse entre estos compartimientos. Está implicada en numerosos procesos celulares, que incluyen la proliferación celular, reparación de DNA, regulación de la transcripción, y procesamiento de ARN y microARN, si bien su función precisa no está del todo caracterizada. La inmunoreactividad para FUS ha sido descripta en las inclusiones intranucleares de un amplio espectro de enfermedades asociadas a poliglutamina, como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas. La relevancia funcional de esta acumulación en estas enfermedades, aún no ha sido determinada.

SOD: La función más importante de la enzima Cu/Zn Superóxido Dismutasa (SOD) es la de convertir al anión superóxido (O2-), un producto tóxico derivado de la fosforilación oxidativa mitocondrial, en agua (H2O) o peróxido de hidrógeno (H2O2) (19). Los polipéptidos de SOD1 forman una enzima homodimérica que cataliza la detoxificación de superóxido intracelular evitando el daño oxidativo de proteínas y DNA.

Hasta un 40% de los pacientes con DLFT tienen una historia sugestiva de transmisión familiar, con un 10% de los casos que muestra un patrón de herencia autosómica dominante. La DLFT familiar se asocia más comúnmente a pacientes con DFT y es poco frecuente en pacientes con DS (18). En la Tabla 4 se detallan los sub-tipos histológicos y los genes asociados a DLFT. En la Tabla 4 se resumen las características clínicas de las DLFT

GENÉTICA DE LAS DLFT

MUTACIONES EN GRANULINA (GRN)

Son la causa más frecuente de DLFT familiar identificadas hasta ahora (20% de los casos familiares y 5-10% de todos los casos de DLFT), si bien esto varía según la población estudiada, y en algunos reportes las frecuencias de casos con mutaciones en GRN y en MAPT son similares. Se identificaron hasta el momento 70 mutaciones sin sentido. Las concentraciones plasmáticas, séricas y en LCR de GRN son predictivas de la presencia de mutaciones en su gen en individuos con y sin síntomas clínicos. Se espera entonces que los ensayos de ELISA sean una alternativa más económica

que la secuenciación de GNR para el diagnostico de la enfermedad.

MUTACIONES EN VALOSINA (VCP)

Causan un síndrome familiar raro con patología TDP-43, en el que las características clínicas muestran una penetrancia variable. Se han descripto al momento unas 14 mutaciones en este gen. La asociación entre las mutaciones en VCP y la acumulación de TDP-43 no se conocen aún (18)

MUTACIONES EN TAU (MAPT)

Disminuyen la afinidad de unión de la proteína a microtúbulos llevando a un ensamblado y estabilidad defectuosa de los mismos y finalmente a una alteración del transporte axonal. A la vez, Tau-mutada tiene una afinidad aumentada para autoagregarse formando inclusiones insolubles filamentosas que son neurotóxicas. Las mutaciones en MAPT son altamente penetrantes y llevan a un comienzo de la enfermedad entre los 40 v los 60 años, con una duración de la enfermedad que va de 8 a 10 años. Los portadores presintomáticos de estas mutaciones pueden tener déficits cognitivos décadas antes del comienzo previsto para esta demencia. Además 2 variantes genéticas comunes de MAPT, H1 y H2, pueden modificar el riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Así, el genotipo H1/H1 está sobrerepresentado en los pacientes con degeneración corticobasal (DCB) v parálisis supranuclear progresiva (PSP) (20)

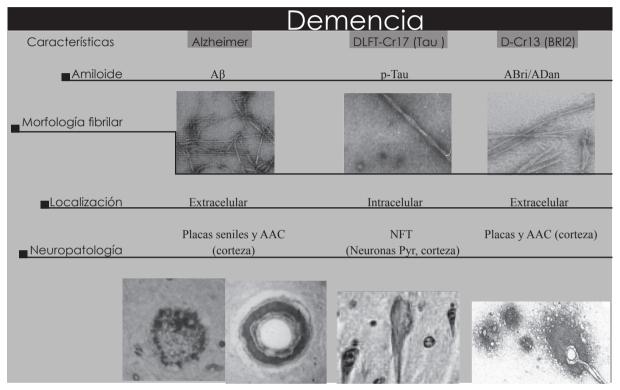
DEMENCIAS ASOCIADAS A MUTACIONES EN EL CROMOSOMA 13

Incluyen 2 entidades diferentes, la demencia familiar británica (FBD) y la demencia familiar danesa (FDD). Ambas patologías son neurodegenerativas de herencia autosómica dominante y causadas por mutaciones en el gen BRI2 localizado en cromosoma 13 que codifica para la proteína Bri2 (21). En condiciones normales, Bri2 es clivada por 2 convertasas (PCs) liberando un péptido de 23 aminoácidos conocido como p-23. Los pacientes con FBD tienen un cambio de una única base que anula un codón STOP generando una proteína mas larga, 277 aminoácidos en vez de 266 aminoácidos que posee la proteína normal. Este precursor mutado genera, por clivaje mediado por las PCs, un péptido mas largo (de 34 aminoácidos) con propiedades amiloidogenicas. El péptido de 34 aminoácidos se aisló de los depósitos amiloides de pacientes con FBD y se lo denomina ABri. Por otra parte, en los pacientes con FDD, el gen BRI2 tiene una duplicación de 10 nucleótidos que genera una proteína con 11 aminoácidos adicionales y una longitud de 277 aminoácidos (igual longitud que en FBD pero con diferente secuencia aminoacídica). Este precursor conteniendo una inserción genera, luego del procesamiento por PCs, un péptido de 34 aminoácidos que también fue aislado de los depósitos amiloides de los pacientes con FDD y se lo denomina ADan. BRI2 se expresa en todos los tejidos, con niveles altos de expresión en cerebro (materia gris y blanca), corazón, placenta, riñón, páncreas e hígado.

Si bien la función de BRI2 se desconoce, hay evidencia de que podría tener un rol en la diferenciación neuronal.

Es muy interesante que BRI2 se una a APP (proteína precursora de Aß de la enfermedad de Alzheimer) e inhiba la formación de Aß, sugiriendo un importante rol fisiológico de BRI2 como regulador del procesamiento de APP. Las características clínicas y anatomopatológicas de FBD y FDD se detallan en la Tabla 5

Figura 1 Características morfológicas de las fibras amiloides, localización celular y lesiones neuropatológicas mediadas por depósito de amiloide presente en distintas enfermedades neurodegenerativas con deterioro cognitivo



DLFT-Cr17, Demencia del lóbulo fronto-temporal asociada a mutaciones en el gen de Tau, localizado en el cromosoma 17; D-Cr13, demencias asociadas a mutaciones en el gen de BR12, localizado en el cromosoma 13; Aβ, amiloide beta; p-Tau, fosfo-tau; ABri, amiloide Británico; ADan, amiloide danés; AAC, angiopatía amiloide cerebral; NFT, ovillos neurofibrilares; Neuronas Pyr, neuronas piramidales .

Figura 2: Proteólisis secuencial de APP y generación de Aβ

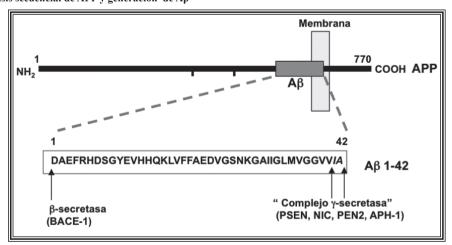


Diagrama de la molécula de APP indicando los sitios de clivado que liberan al medio $A\beta$ intacto. El fragmento $A\beta$ incluye 28 residuos extracelulares y 12-14 residuos transmembrana

Tabla 1 Genes asociados a EA

Variante	Genes asociados	Cromosoma	% Casos		Edad de com ienzo
			Totales	Por variante	(años)
545	PSEN1	14q24.3		~30-50%	30-60
FAD	PSEN2	1q31-q42	~5%	(de casos familiares)	40-70
	APP	21q21.2		(de casos farilliares)	45-65
LOAD	APOE*	19q13.2	~95%	~20% (de casos esporádicos)	>60

FAD, formas familiares; LOAD, formas esporádicas; *,APOE también puede modificar el fenotipo de las formas familiares de inicio tardio.

Tabla 2 Ranking basado en los criterios HuGENet para determinación de asociaciones genéticas*

Ranking #	Gen	Polimorfismo	Etnicidad	OR (95% CI)
1	APOE e2/3/4	e4	Todas	3.685 (3.30-4.12)
2	BIN1	rs744373	Todas	1.166 (1.13-1.20)
3	CLU	rs11136000	Caucásica	0.879 (0.86-0.90)
4	ABCA7	rs3764650	Todas	1.229 (1.18-1.28)
5	CR1	rs3818361	Caucásica	1.174 (1.14-1.21)
6	PICALM	rs3851179	Caucásica	0.879 (0.86-0.9)
7	MS4A6A	rs610932	Todas	0.904 (0.88-0.93)
8	CD33	rs3865444	Todas	0.893 (0.86-0.93)
9	MS4A4E	rs670139	Todas	1.079 (1.05-1.11)
10	CD2AP	rs9349407	Todas	1.117 (1.08-1.16)

^{*} Incluye solamente resultados de $\ meta$ -análisis con valores de $\ p < 0.00001$). $\ rs, \ denominación \ del \ SNP$ de $\ riesgo; \ OR, \ índice \ de \ Odds; \ CI, intervalo de confianza$

Tabla 3. Inclusiones proteicas, genes y localización cromosómica de las variantes asociadas a ELA con y sin DLFT

Esclero sis Lateral Amiotrófica (ELA)				
Inclusiones	s proteicas	Genes asociados	Cromosoma	DLFT
ELA (ubiquitina +)	TDP-43 (+)	TARDBP	1p38.2	(-)
		ND	9р	(+)
	FUS (+)	FUS	16	(-)
	SOD (+)	SOD -1	21q22.1	(-)

ELA (ubiquitina +, formas con depósitos de ubiquitina; TDP-43 (+), formas con depósito de TDP-43; FUS (+), formas con deposito de FUS; SOD (+), formas con depósitos de SOD; ND, no determinado. TARDBP, TAR DNA binding proteína; DLFT (+), ELA con manifestación de deterioro cognitivo; DLFT (-), ELA sin manifestación de deterioro cognitivo

Tabla 4 Clasificación, inclusiones proteicas, sub-tipos histológicos, genes y localización cromosómica de las variantes asociadas a DLFT

Demencia fronto-temporal (DLFT)				
Inclusiones proteicas		Clasificación	Genes asociados	Cromosoma
DLFT-U	TDP-43 (+)	Subtipo 1	GRN	17q21-22
(ubiquitina+)		Subtipo 2	ND	ND
		Subtipo 3	ND	9p13.2-21.3
		Subtipo 4	VCP	9p13.3
	FUS (+)	DLFT-atípica, NIFID, BIBD	ND	ND
	UPS (+)		CHMP₂B	3p11.2
DLFT-TAU (Tau+)			MAPT	17q21

TDP-43 (+), formas con depósito de TDP-43; FUS (+), formas con deposito de FUS; UPS (+), formas con depósitos de proteasoma; TAU (+), formas con deposito de Tau; NIFID, enfermedad por inclusión de filamentos intermedios; BIBD, enfermedad con inclusión de cuerpos basòfilos; GRN, progranulina; VCP, valosina; CHMP2B, charged multivesicular protein; MAPT, microtubule associated protein tau; ND, no determinado.

Tabla 5 Características clínicas de las variantes asociadas a DLFT

DLFT	Subtipos clínico-patológicos	Características clínicas
TDP(+)	Subtipo 1	Variabilidad en el fenotipo: edad de comienzo y duración aún dentro de una misma familia. Déficit de memoria. Manifestaciones extrapiramidales
	Subtipo 2	DS esporádica.
	Subtipo 3	Asociada a variantes con alteraciones en el comportamiento
	Subtipo 4	Infrecuente. Miopatía con cuerpos de inclusión, enfermedad ósea de Paget, y DFT. Penetrancia variable.
FU S (+)	DLFT-U atípica	DFT de comienzo temprano. Puede haber rigidez leve, hipercinesias intermitentes, o ambas.
	Con inclusión de cuerpos basófilos (BIBD)	Infrecuente. Manifestaciones clínicas heterogéneas.
	Con inclusión de filamentos neuronales intermedios (NIFID)	Infrecuente. Asociada a alteraciones del movimiento piramidales, extrapiramidales o ambas.
TAU (+)		Formas familiares de alta penetrancia. Comienzo de la enfermedad entre los 40 y los 60 años. Duración de 8 a 10 años. Fenotipo clínico variable aún dentro de una misma familia

DS, Demencia semántica; DFT, Demencia fronto-temporal con alteración de la conducta

Tabla 6 Clasificación, características clínicas y anatomopatológicas de las demencias asociadas a mutaciones de BRI2 en el cromosoma 13

Variante	Péptido amiloide	N euro patología	Manifestaciones clínicas	Edad de comienzo (años)
FBD	ABri	Placas amiloides en hipocampo y cerebelo. Importante degeneración neurofibrilar (depósitos de Tau-hiperfosforilada) en hipocampo. Extensa angiopatía amiloide	Demencia progresiva, cuadriparesia espástica, ataxia cerebelosa.	50
FDD	ADan	Similar a FBD pero con depósitos de Aß y co- depósitos de Aß y ADan	Alteraciones visuales	30
		depositios de Alb y Alban	Ataxia cerebelosa con temblor esencial	40
			Alteraciones auditivas	40-50
			Demencia	60

<u>Bibliografía</u>

- (1) Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. Human Molecular Genetics. 2010, 19(R1):R4-R11.
- (2) Glenner GG, Wong CW Alzheimer's disease: initial report of the purififcation and characterization od a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 1984, 120:885-859
- (3) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM Masters CL et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell surface receptor. Nature 1987, 325:733-36.
- (4) Van Nostrand WE, Wagner JI, Suzuki M, Choi BH, Farrow JS, Gedds JW et al. Protease nexin II, a potent anti-chimiotryosin, shows indentity to amyloidβ protein precursor. Nature 1989; 341: 546-49.
- (5) Matson M, Katsutoshi F. programmed cell-life: anti-apoptotic signaling anf therapeutic stratergies for neurodegenerative disorders. Rest Neurol Neurosc 1996, 9: 191-205
- (6) Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R. APP processing and synaptic function. Neuron 2003; 37:925-37.
- (7) Mullan M, Crawford F. Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 1993t;16:398-403.
- (8) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 1991; 349:704-6
- (9) Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, Bots GT, Luyendijk W, Frangione B. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. Science 1990; 248:1124-6
- (10) Di Fede G, Catania M, Morbin M, Rossi G, Suardi S, et al. A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. Science 2009; 323:1473-7
- (11) Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nu-

- kina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). Neuron. 1994;13:45-53
- (12) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature. 1995 29:375:754-60
- (13) Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KA, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. Science 1995; 269:970-3.
- (14) De Strooper B, Annaert W. Novel research horizons for presenilins and γ -secretases in cell biology and disease. Annu Rev Cell Dev Biol. 2010; 26:235-60.
- (15) Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. Nat Med. 1996;2:864-70.
- (16) Haass C. Presenile because of presenilin: the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. Curr Opin Neurol. 1996; 9:254-9.
- (17) Neumann M, Kwong L K, Sampathu D M, Trojanowski J Q, Lee V M Y. TDP-43 Proteinopathy in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. Protein Misfolding Diseases Without Amyloidosis. Arch Neurol. 2007; 64(10):1388-1394
- (18) Mackenzie I, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Lancet Neurol 2010; 9: 995-1007
- (19) Musaró A. State of the art and the dark side of amyotrophic lateral sclerosis. World J Biol Chem. 2010; 1: 62-68.
- (20) Rabinovici G D, Miller B L. Frontotemporal Lobar Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. CNS Drugs. 2010 May 1; 24(5): 375–398
- (21) Garringer H.J, Murrell J, D'Adamio L, Ghetti B, Vidal R. Modeling familial British and Danish dementia. Brain Struct Funct. 2010; 214:235–244

Depresiones resistentes y deterioro cognitivo en el adulto mayor

Dr. Pablo M. Bagnati

Médico Especialista Jerarquizado en Psiquiatría.

Docente de la Carrera de Neuropsicología Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Las depresiones resistentes en adultos mayores plantean en la clínica desafíos como reevaluación diagnóstica, reconocimiento de comorbilidades, evaluación neuropsicológica, y abordaje multidimensional en su evolución y terapéutica. diferentes descripciones nosográficas como la depresión vascular presentan nuevos paradigmas en el seguimiento clínico y terapéutico del paciente, siendo el status cognitivo un punto nodal en el pronóstico y morbimortalidad del mismo. palabras claves: depresiones resistentes - deterioro cognitivo – neuropsicología - enfermedad vascular.

La Depresión no es una parte normal del envejecimiento (Alexopoulos G, 2001). Aunque el humor depresivo es un cambio que se puede experimentar a diario, la depresión clínica es una situación muy distinta. La Depresión Geriátrica, Depresión del Adulto Mayor o del anciano, es un cuadro frecuente, preocupante y a la vez tratable (Taragano, Lyketsos, 1997). Provoca sufrimiento, disrupción familiar, bajo nivel funcional del sujeto, peoría de una enfermedad médica comórbida e incrementa la mortalidad (Alexopoulos G, 2005). Es el síndrome psiquiátrico incapacitante del envejecimiento más prevalente, y puede provocar una disminución sustancial de la calidad de vida del anciano. La Depresión es el diagnóstico más común en los adultos mayores que cometen suicidio (Birrer, 2004).

Se la puede definir como un sindrome clínico complejo, caracterizado por tristeza, disminución de la capacida para experimentar placer (anhedonia), y de la autoestima, que es multidimensional: incluye disturbios:

- o del humor.
- o de la expresión verbal.
- o manifestaciones motoras.
- o cognitivas.
- o control de impulsos.
- o disturbios neurovegetativos
- o y cambios neuroendocrinológicos.

(Cummings, J. 2003) (Sthal, S. 2000).

La primera observación clínica en cuanto a la depresión del adulto mayor es alertar que en sus criterios diagnósticos el acercamiento estándar utilizado - usando los criterios DSM IV - , ha sido criticado , principalmente porque:

- fueron establecidos para una población más joven (dificultad para "ajustarlos" a las características de los adultos mayores).
- requieren aclarar si el síntoma depresivo en cuestión es causado por una condición médica o el efecto fisiológico directo de una sustancia, lo cual es más sencillo en una adulto joven pero no en ancianos, más vulnerables, habitualmente polimedicados y con enfermedades médicas concurrentes (Burke W, 2003).

En la Argentina, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), entre los años 1950 y 2000, la población total aumentó un 116%. Pero los mayores de 65 aumentaron un 398% y los mayores de 80 años un 682% (Arizaga, 2003); este aumento poblacional de ancianos, explica en parte la mayor presencia de síndromes depresivos del geronte en la consulta diaria de un internista. Muchos de estos casos, se sabe hoy, no responden parcial o totalmente a las terapéuticas antidepresivas tradicionales, presentando síntomas residuales o lo que es más serio, teniendo un crónico cur-

so de peoría. A este grupo de pacientes se los ha agrupado bajo el concepto de Depresión Resistente (DR). Desde su denominación, la DR ha recibido múltiples definiciones; se puede llamar a una depresión resistente, cuando tratamientos administrados adecuadamente fallan en llevar a la remisión a pacientes con Depresión Mayor. La respuesta incompleta al tratamiento o la resistencia al tratamiento, ha sido descripta comúnmente en más del 30% de los pacientes tratados, y puede aún elevarse a 60% si el tratamiento de la DR es definido como ausencia de remisión (EMEA- European Medicine Agency, 2009). Otra forma de definir DR es cuando 2 (dos) tratamientos consecutivos con 2 fármacos de distinta clase, usados durante tiempo suficiente y dosis adecuadas, han fallado en producir eficacia clínica evidente (Lam et al, 2002) (Fava M, 2003). Un concepto clínico nodal es que el primer paso a plantearse frente a una DR, es la reevaluación diagnóstica.

Hay entidades que creemos relevante incluir, por su valor clínico, que suelen ofrecer resistencia a los tratamientos habituales:

- la Depresión Psicótica.
- la Melancolía.
- las Depresiones en los grandes cuadros neuropsiquiátricos (Demencia, Parkinson, post ACV, etc.).
- El Síndrome de disfunción ejecutiva-Depresión.
- La Depresión Vascular.

Sin lugar a dudas el deterioro cognitivo de la depresión es uno de los tópicos que ha generado más interés, controversias, y desafíos dentro de los trastornos afectivos en neuropsiquiatría geriátrica. Prueba de ello es la vasta nomenclatura que se le propinó al mismo desde hace aproximadamente 30 años a la fecha (cuadro A.), llevando más confusión que claridad en la aproximación clínico-diagnóstica, tarea esta no siempre sencilla para el médico generalista (Blazer D, 1993). Diversos autores que han revisado retrospectivamente diagnósticos establecidos de demencia, han encontrado que un porcentaje de ellos correspondía a depresiones (Lishman W, 1987). Se calcula que entre el 5 y el 10% de los pacientes rotulados como dementes se trata en realidad de cuadros depresivos (Varela de Seijas, 2002). La depresión es altamente prevalente en demencia y la depresión crónica es un factor de riesgo para demencia, un riesgo que es posiblemente incrementado por la presencia de Apolipoproteína E (APOE) alello €4. La depresión también puede ser un síntoma prodrómico de demencia (Baldwin R., 2010).

Una forma de desarrollar en detalle el tema Depresión y deterioro cognitivo, es revisar el pensamiento clínico y neuropsicológico que se forjó desde las primeras observaciones hasta la actualidad, el cual parece haber pasado por 3 (tres) etapas, que se superponen activamente:

• Al inicio se puso el énfasis casi exclusivamente en el diagnóstico diferencial con la demencia ("PSEUDO

cuadro a

TERMINOLOGIA UTILIZADA A TRAVES
DE LOS AÑOS PARA DENOMINAR
EL CUADRO DE DETERIORO
COGNITIVO DE LA DEPRESION:
(Bagnati P, 2004)

Estupor Depresivo
Síndrome afectivo orgánico
Desorden afectivo cognitivo
Depresión tipo I y tipo II
Pseudodemencia
Demencia reversible
Demencia de la Depresión
Deterioro cognitivo inducido por la
depresión (DICI)

DEMENCIA DEPRESIVA"), esto es con el deterioro cognitivo de un proceso degenerativo del cerebro, con el clásico cuadro de diagnóstico diferencial DEPRESIÓN vs. DEMENCIA, confrontando los 2 (dos) patrones de signos y síntomas, y las características de cada uno de ellas.

- La segunda etapa se ve representada por el avance en el conocimiento neuropsicológico del cuadro de deterioro cognitivo de la depresión ("DEMENCIA DE LA DEPRESIÓN"), y en las correlaciones neuroanatómicas que explican ese compromiso cognitivo.
- Finalmente, una tercera, más actual, que incluye las anteriores, e investiga a la depresión como posible factor de riesgo para desarrollar una demencia, sus vinculaciones con esta última, y las características de la depresión que ocurre en el síndrome demencial establecido

Es importante comprender que la depresión en personas de más de 40 (cuarenta) años, siempre ocasiona algún grado de cambio cognitivo (Emery V, Oxman T, 1992), como por ejemplo una disminución en la velocidad de procesamiento de la información, o una alteración atencional.

El término Pseudodemencia, acuñado por Wernicke (1906), ha sido usado para referirse a pacientes con diversos trastornos psiquiátricos (ej. histeria), pero mayormente para los que padecen depresión, quienes clínicamente demuestran déficits cognitivos similares a aquellos vistos en desórdenes demenciales (Caine E, 1986) (Wells C, 1979). La clásica Pseudodemencia depresiva es mejor caracterizada por la aparición de declinación cognitiva similar a la demencia, en el contexto de una depresión mayor en el anciano. El término Pseudodemencia ha sido criticado debido a que nunca se

establecieron qué criterios lo constituyen exactamente (Cullum C, 1988), y desde que se destacó la co- ocurrencia de depresión y demencia (Rabins, Lyketsos, 1999). Sin embargo, aún es usado por algunos autores.

Más modernamente, la denominación Deterioro Cognitivo Inducido por la Depresión o D.I.C.I. (Depression Induced Cognitive Impairment) (Rabins, Lyketsos, Steele, 1999) es clara y permite individualizar un patrón propio de alteraciones neuropsicológicas , alejándolo de la "contaminación" de la palabra demencia en el término (ej. "Demencia de la Depresión" "Pseudodemencia" "Demencia reversible"), lo que beneficia el tratamiento del tema de la interfase depresión-demencia, y otras investigaciones que desafíen los límites entre una y otra patología (ej. D.I.C.I. en un paciente sospechoso de padecer Demencia leve incipiente).

El patrón neuropsicológico del D.I.C.I. (deterioro cognitivo inducido por la depresión) es primordialmente subcortical. Se caracteriza por (cuadro B.) deterioro en el recuerdo espontáneo, retraso en la evocación, y alteraciones de la memoria de trabajo (Neves, 2000), con mejor conservación de la memoria visual, memoria semántica, y memoria de reconocimiento. Suele verse menor fluencia verbal, dificultades para denominar, y respuestas lentas. También déficit atencional y de la concentración. Todo esto se acompaña habitualmente de un cuadro motor reversible, que se caracteriza por hipofonía, bradicinesia y un síndrome disejecutivo leve a moderado (Boone K. 1995) (Austin, 2001).

La causa básica de este patrón neuropsicológico es la disfunción fronto-estriatal (Royall, 1999), dando manifestaciones clínicas similares a las observadas en la Enfermedad de Parkinson , y en demencias subcorticales (Cummings J, 1992). "Un sujeto que se mueve lento, piensa lento, habla lento" : otra dificultad para el médico de atención primaria, habitualmente con limitaciones en el tiempo de duración total de la consulta, que puede hacer que eluda un interrogatorio sustancioso, que puede parecerle "interminable" .

Un dato semiológico relevante cuando se sopesan los déficits neuropsicológicos hallados en el D.I.C.I. (deterioro cognitivo inducido por la depresión) es la habitual ausencia del Síndrome Afásico-Apráxico-Agnósico, quien de hallarse presente nos orientaría a la posibilidad de estar frente a una depresión, en el contexto de una demencia cortical (Varela de Seijas, 2002). En el cuadro C se expone el clásico diagnóstico di-

En el cuadro C se expone el clásico diagnóstico diferencial entre la demencia y el cuadro de deterioro cognitivo inducido por la depresión (D.I.C.I.) (Kaplan H, Sadock B, 1996) (Birrer,2004), el cual es importante para orientar al médico generalista, pero que puede resultar insuficiente, por ejemplo en un paciente en "interfase" depresión-demencia (padeciendo una depresión y un cuadro demencial de inicio). Por ello, "al lado" de tener en mente las diferencias entre los 2 cua

cuadro B

PATRÓN NEUROPSICOLÓGICO DEL D.I.C.I. (Deterioro Cognitivo inducido por la Depresión):

deterioro en el recuerdo espontáneo, retraso en la evocación.

deterioro de la memoria de trabajo.

mejor memoria de reconocimiento y semántica.

síndrome disejecutivo

alteraciones en la denominación y en la fluencia verbal.

alteraciones atencionales

cuadro motor reversible: bradicinesia, hipofonía.

dros (depresión y demencia), es muy recomendable conocer qué similitudes "confunden" ambas patologías, que son las que habitualmente despistan al clínico, esto es, síntomas que pueden compartir ambas condiciones (Ballard C, 1996) (Allen, Burns, 1995), tales como:

MEMORIA POBRE
APATÍA
PÉRDIDA DE INICIATIVA
AISLAMIENTO SOCIAL
POBRE CONCENTRACIÓN
NEGLIGENCIA PARA SÍ
ALTERACIONES DEL APETITO
PÉRDIDA DE PESO
ALTERACIONES DEL SUEÑO

Esta superposición de síntomas, que sobretodo pierden especificidad en la cara de una demencia de inicio (Berger A, 1999), se agrava si el reporte de síntomas proviene de la propia persona ya con demencia constituida, sin informantes confiables externos, quienes suelen reportar muchos más síntomas que los que ha comunicado el paciente (Burke W, 1998).

En el caso que el médico generalista, con una adecuada sistemática diagnóstica, haya concluido que su paciente mayor padece una depresión geriátrica con signosintomatología llamativa de deterioro cognitivo, lo más recomendable es que refiera a ese paciente a una exploración neuropsicológica más exhaustiva, solicite neuroimagen (RNM de cerebro) y siga de cerca la cuadro C

cuadro C	, ,		
CUADRO CLÁSICO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE EL D.I.C.I. (Deterioro Cognitivo inducido por la Depresión) Y LA DEMENCIA:			
J	(= ======= === ==================		
	DEMENCIA	D.I.C.I.	
Presentación	suelen traerlo	consulta espontánea frecuente	
Comienzo	vago	días a semanas	
Evolución	lenta	más rápida	
Anteced. Depresión	variable	positivo frecuente	
Conciencia	indiferente	conciente, angustiado	
Comportamiento	apropiado para el grado de DC	incongruente con el grado de DC	
Deterioro Cognitivo	consistente, estable o empeorando	fluctuante, inconsistente	
Perfomance	se puede esforzar, pero	no se esfuerza, hipobúlico,	
	no se preocupa por sus	puede tener distrés por sus	
	fracasos funcionales.	fracasos en su funcionalidad.	
rta. Antidepresivos	variable	positiva o variable en DR	

evolución del cuadro, cotejando el nivel funcional del paciente con los familiares/ cuidadores. En los últimos años han crecido las evidencias que muestran a la depresión como un posible factor de riesgo para padecer una demencia. Una de las referencias fisiopatológicas que sustentan esta afirmación es la del daño hipocámpico vinculado al exceso de cortisol en la depresión, y el encogimiento hipocampal progresivo durante la evolución de la enfermedad (Sapolsky, 2000) (Bremner J, 2000) (Steffens, 2000). Incluso se ha asociado un volumen hipocampal izquierdo más pequeño hallado en neuroimágenes, como un marcador de demencia posible en pacientes con depresión geriátrica (Steffens, 2002). Con las bases fisiopatológicas mencionadas, puede concordar el que también se halla encontrado que el riesgo de desarrollar demencia parece aumentar con el número de episodios depresivos que sufre un paciente (13% de incremento con cada episodio) (Kessing and Andersen, 2004). Todos estos hallazgos están acompañados de estudios epidemiológicos que han encontrado a la depresión geriátrica como un factor de riesgo para demencia (Van Reekum et al, 1999) (Jorm A, 2001)(Green et al, MIRAGE Study, 2003). Algunos estiman que entre un 10 a un 40% de los adultos mayores padecientes de depresión desarrollarán algún tipo de demencia (Halloran, 1999) (Stek, 2002). Otro foco de especial atención son los pacientes que tienen diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve (MCI: Mild Cognitive Impairment) y Depresión, en quienes se ha descripto el doble de riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer (Modrego, 2004). Otras investigadores dudan de la depresión como causalidad de desarrollo de una demencia , y de las relaciones entre daño hipocampal , depresión y demencia (Vinkers D, 2004) (Rozzini, 2005) (Vythilingam ,2004). La heterogeneidad de la signosintomatología y de la neuropatología de ambas, depresión y demencia, constituyen grandes desafíos en cuanto a clarificar la comprensión de esta interfase , y es de esperar que en el futuro los avances de la neuropsicología, neuroimágenes y genética ayuden a definir estas controversias (Kennedy & Scalmati, 2001).

Por último, el generalista debe recordar que los síntomas y síndromes de depresión están también presentes en personas con demencia establecida, estimándose depresión mayor en casi un 20% de los enfermos con Alzheimer (Alexopoulos, 2005), y probablemente se incremente en demencias subcorticales; para otros autores, la presencia de depresión en demencia es aún mayor, encontrándola en más del 50% de los casos (Zubenko, 2003). Hay varias razones para que diagnosticar y tratar la depresión en la demencia sea de consideración:

- empeora los déficits cognitivos del paciente y su nivel funcional global (Fitz, 1994).
- mayor dificultad de manejo para los cuidadores y aumento del estrés para los mismos (Brodaty, 1997).
- mayor deterioro del estado general del paciente es frecuente, por peor alimentación, autocuidado y mal sueño habituales. Acelera la institucionalización.
- · han mostrado responder a el tratamiento en forma

cuadro D.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROVISORIOS PARA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON EA

- •Síntomas depresivos clínicamente significativos.
- •3 (tres) o más síntomas depresivos durante el período de 2 (dos) semanas, representando un cambio del funcionamiento previo.
- Al menos uno de los síntomas debe ser humor depresivo o deterioro del placer; otros síntomas son: tristeza, desesperanza, llanto, aislamiento social, alteraciones en el apetito o el sueño, cambios psicomotores (agitación o retardo), irritabilidad, fatiga, culpa inapropiada, pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida, plan o intento.
- Los síntomas no deberían ser resultantes de síntomas de la demencia (ej.pérdida de peso debida a dificultades con la ingesta de alimentos).
- •La depresión no forma parte de una depresión idiopática, otros desórdenes mentales, una condición médica o una medicación.

Depresión vascular, resistencia y deterioro cognitivo.

consistente, usándose fármacos eficaces, seguros y con buena tolerancia como sertralina, en esta población especial de pacientes (Lyketsos, 2003).

Por ello, se han referido criterios diagnósticos provisionales para el diagnóstico de depresión en sujetos con Enfermedad de Alzheimer (EA) (Olin, 2002), que ayudan al médico en la identificación de la misma (cuadro D).

La hipótesis de la depresión vascular propone que la enfermedad cerebrovascular puede predisponer, precipitar o perpetuar la depresión en los adultos mayores (Alexopoulos, 2005). La presencia de lesiones de la sustancia blanca, especialmente numerosas o estratégicamente localizadas, son vinculadas con una evolución más tórpida y con mayor resistencia a tratamientos convencionales (Baldwin R, 2005). Un estudio mostró que a pacientes con depresión vascular que se les adicionó nimodipina a la terapéutica antidepresiva, redujeron el tiempo de remisión y extendieron el tiempo antes de la recurrencia comparado con placebo (Taragano, Bagnati, Allegri 2005). La hipótesis vascular de la depresión tiene sus críticas, sin embargo la asociación entre enfermedad vascular y depresión están vinculadas como una ruta bidireccional: una parece incrementar el riesgo de la otra (Taragano, Bagnati y col. 2005) (Baldwmin R. 2010). Probablemente el concepto de "carga lesional" (cantidad de lesiones producidas por el típico daño

microangiopático y clásicamente descriptas en RNM como hiperintensidades de la sustancia blanca) esté asociado al grado de resistencia a terapias convencionales y a la magnitud del deterioro cognitivo, pero aún hay más dudas que certezas en este campo, donde la asociación entre lesiones de sustancia blanca y cognición es a la fecha imperfecta. Una investigación reciente demostró que la reserva cerebral y reserva cognitiva parecen mitigar el impacto de la patología vascular en la cognición (Brickman A y col., 2009), lo cual refuerza la idea que terapéuticas de estimulación cognitiva podrían ser sugestivas de aplicarse junto a esquemas farmacológicos en depresiones resistentes con deterioro cognitivo. La hipótesis de la depresión vascular puede ser vista para algunos como restrictiva desde un punto de vista conceptual, pero clínicamente sirve como "premisa-recordatorio" de que el manejo del paciente debería contemplar ambos: síntomas psiquiátricos y comorbilidad médica de la enfermedad vascular (Baldwin R, 2010).

Finalizando, el reconocimiento de formas resistentes de depresión en el adulto mayor, es el primer paso para valorizar si hay un correcto diagnóstico, la presencia y el peso de comorbilidades posibles, el status neuropsicológico del mismo, y consecuentemente con esto, abordar una visión longitudinal evolutiva y terapéutica más amplia y multidimensional, acorde a cada paciente.

Bibliografía

- (1) Alexopoulos G, Young R, Meyers B, Abrams R, Shamoian Ch. Late Onset Depression. In Psychiatric Clinics of North America, 11:1, March 1988.
- (2) Alexopoulos G, Meyers B, Young R, et al. Recovery in geriatric depression. Arch Gen Psych, 53: 305-312, 1996.
- (3) Alexopoulos G, Young R, Meyers B, Campbell S, Charlson M. "Vascular Depression hypotesis. Arch Gen Psychiatry, 54: 915-22, 1997.
- (4) Alexopoulos G. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Minneapolis: Mc Graw-Hill Healthcare Information, 2001.
- (5) Alexopoulos G, Katz I, Reynolds C, Carpenter D, Docherty J. The expert consensus guideline series: pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Postgrad Med Special Report, 1-86, Oct 2001.
- (6) Alexopoulos G. Depresión in the elderly . Lancet, 365: 1961-70, 2005.
- (7) Allen N, Burns A. The noncognitive features of dementia. Rev Clin Gerontol; 5: 57-75, 1995.
- (8) American Association for Geriatric Psychiatry. Depression in Late Life. 2001. www.aagponline.org.
- (9) American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
- (10) Arizaga R, en Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, capít.1, p.24, Edit. Polemos, 2003.
- (11) Austin M, Mitchell P, Goodwin G. Cognitive deficits in depression. British J of Psych; 178: 200-6, 2001.
- (12) Bagnati P. Disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar: más allá del síntoma psiquiátrico. Revista Argentina de Neuropsicología, 2: 26-32, 2004
- (13) Bagnati P. La Interfase Depresión- Demencia , comunicación en el XLI
- (14) Congreso Argentino de Neurología, Simposio "Síndromes demenciales tempranos: qué saber, qué hacer", Tucumán, Oct. 2004.
- (15) Baldwin R,in Old Age Psychiatry, Chapter 7 Depression, edited by Rob Butler & Brice Pitt, Royal College of Psychiatrists, 1998.
- (16) Baldwin R. Depression in later life. Oxford U. Press. Chapter 4, 5 (2010).
- (17) Ballard C, Bannister C, Oyebode F. Depression in dementia sufferers. Int J Geriatric Psych, 11: 507-515, 1996.
- (18) Bartels S, Forester B, Miles K, et al. Mental health service use by elderly patients with bipolar disorder and unipolar major depression. Am J Geriatr Psychiatry, 8: 160-66, 2000.
- (19) Bartels S, Dums A, Oxman T, Schneider L, Areán P, Alexopoulos G, Jeste D. Evidence based practices in geriatric mental health care: an overview of sistematic review and meta-analyses. Psychiatrics Clinics of North America, 26: 971-990, 2003.

- (20) Beck D, Koenig H. Minor depression: A review of the literature. International Psych Med ;26: 177-209,1996.
- (21) Beekman A, Copeland J, Prince M. Review of community prevalence of depression in later life (EURODEP study) Br J Psych; 174:307-311, 1999.
- (22) Berger A, Fratiglioni L, Forsell Y, et al. The ocurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population based study. Neurology, 53:9: 1998-2002, 1999.
- (23) Berkman L, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA, 289 (23): 3106-16, 2003.
- (24) Birrer R, Vemuri S. Depresión in later Life: A diagnosis and Therapeutic Challenge. American Family Physician, Vol 69, 10, May 15, 2004.
- (25) Blazer D. The phenomenology of late life depression. En Psychiatric disorders in the elderly, London: MHF, Edit. Bebbington & Jacoby, p. 143-152, 1986.
- (26) Blazer D, Hughes D. The epidemiology of depression in an elderly community population. Gerontology, 27: 281-287, 1987.
- (27) Blazer D. Depression, Pseudodementia and neurologic disease. In Depression in late life, second edition, Chapt. 16, 248-262, Mosby pub. 1993.
- (28) Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. J Gerontol Med Sci , 56A:249-65 , 2003.
- (29) Block M, Gelenberg A, Malone D. Rational use of the newer antidepressants. Patients Care, 31: 49-77, 1997.
- (30) Bondareff W, Alpert M, Friedhoff A, et al. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. Am J Psych, 157: 729-736, 2000.
- (31) Boone K, Lesser I, et al. Cognitive functioning in older depressed outpatients: relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. Neuropsychology, 9: 390-398, 1995.
- (32) Borson S, Barnes R, Kukull W, et al. Symptomatic depression in elderly medical outpatients: prevalence, demography, and health service utilization. J Am Geriatr Soc 34 (5): 341-347, 1986.
- (33) Boswell E, Stoudemire A. Major depression in the primary care setting. Am J Med; 101: 35-95, 1996.
- (34) Bremner J, Narayan M, Anderson E, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. American J Psychiatry, 157: 115-118, 2000.
- (35) Brickman AM et al. WMH and cognition: Testing the reserve hypothesis. Neurobiology of Aging 32 1588-1598 (2011)
- (36) Brodaty H, Luscombe G. Depression in persons with dementia. Int Psychogeriatrics; 8: 609-622, 1997.
- (37) Brown E, Varghese F, Mc Ewn B. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role?

- Biol Psychiatry; 55:1-9, 2004.
- (38) Bula C, Wietlisbach V, Burnand B, Yersin B. Depressive symptoms as a predictor of 6 month outcomes and services utilization in elderly medical inpatients. Arch Intern Med.161, 2609-15, 2001.
- (39) Burke W, Roccaforte W, Wenge S, Mc Arthur Miller D, et al. Desagreement in the reporting of depressive symptoms between patients with dementia of the Alzheimer type and their collateral sources. Am J Geriatric Psychiatry, 6 (4):303-319, 1998.
- (40) Burke W, Gergel L, Bose A. Fixed dose trial of the single isomer ISRS escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psych, 63: 331-336, 2002.
- (41) Burke W, Wengel S. Late Life mood disorders . Clin Geriatr Med; 19 777-797, 2003.
- (42) Caine E. The neuropsychology of depression: the pseudodementia syndrome. In "Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders", Oxford U. Press, 221-243, 1986.
- (43) Coffey C, Cummings J. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry, First Edit. Am. Psych. Press C. 12, p. 244, 1994
- (44) Cole M, Yaffe M. Pathway to psychiatric care of the elderly with depression. International J Geriatr Psych; 11: 157-161, 1996.
- (45) Cullum M, Heaton K, Nemiroff B. Neuropsycholgy of Late life Psychosis. The Psychiatrics Clinics of North America, 11:1, 47-59, March 1988
- (46) Cummings J, Benson D. Dementia .A Clinical Approach . 2nd Ed , Butterworth, 1992.
- (47) Cummings J. Neuropsicofarmacología geriátrica: una guía sobre dosificación y monitoreo de sustancias psicotrópicas en la población geriátrica. Revista Internacional de Psiquiatría y Salud Integral, Vol 2, número 2, Abril 2002.
- (48) Cummings J, Mega M. Disturbances of mood and affect. In Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience. C.14, 202-222. Oxford Un. Press, 2003.
- (49) Duncan Davis J, Stern D, Flashman L. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypotiroidism: significance in the elderly.
- (50) Current Psychiatry Reports. 5:384-390, Octubre 2003.
- (51) EMEA. Doc. Ref. EMEA/CHMP/ EWP/484366/2009. (2009)
- (52) Emery V, Oxman T. Update on the dementia spectrum of depression. Am J Psychiatry; 149: 305-317, 1992.
- (53) Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 53, 649-59 (2003).
- (54) Fawcett J. Suicidal depression and physical illnes. JAMA; 219: 1303-1310, 1972.
- (55) Fitz AG, Teri L. Depression, cognition, and functional ability in patients with AD. J Am Geriatr Soc 1994; 42:186-191.
- (56) Flint A, The optimum duration of antidepressant treatment in the elderly. International Journal of Geriatric Psychiatric, 7, 617-619, 1992.
- (57) Flint A, Rifat S. Maintenance treatment for recu-

- rrent depression in late life. A four year outcome study. Am J Geriatric Psych, 8: 112-116, 2000.
- (58) Folstein M, Folstein S, & McHugh P. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 12: 185-198, 1975.
- (59) Freeling P, Rao BM, Paykel E, et al. Unrecognised depression in general practice. Br Med J 290: 1880-1883, 1985.
- (60) Gallo J, Rabins P, Lyketsos C. et al. Depresión without sadness: functional outcomes of nondysphoric depression in later life. J Am Geriatr Soc, 45: 570-578, 1997.
- (61) Gallo J, Rabins P. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. American Family Physician, 60:820-6, 1999.
- (62) Ganguli M, Dodge H, Mulsant B. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community based cohort. Arch Gen Psych, 59:1046-52, 2002.
- (63) Ganzini L, Smith D, Fenn D, Lee M. Depression and Mortality in medically ill older adults. J Am Geriatric Soc , 45: 307-12 , 1997.
- (64) Georgotas, A. Affective disorders in the elderly: diagnostic and research considerations. Age and Ageing, 12, 1-10,1983.
- (65) Gerson S, Belin T, Kaufman A, et al. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. Harv Rev Psych; 7 (1): 1-28, 1999. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a sistematic review. JAMA: 289: 3145-3151, 2003.
- (66) Green R, Cupples L, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease. The Mirage Study . Arch Neurol.; 60:753-759, 2003.
- (67) Halloran, E. et al. Follow up study of depression in the elderly. British Journal of Psychiatry, 175:252-258, 1999.
- (68) Hirschfeld R, Keller M, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association Consensus statement on the undertreatment of depression. JAMA, 277:333-40, 1997.
- (69) Hirschfeld R, Calabrese J, Weissman M, Reed M, Davies M, Frye M et al. Screening for the bipolar disorder in the community. J Clin Psych; 64: 53-9, 2003.
- (70) Izal M, Montorio I. Comportamiento y salud en la vejez. En Gerontología Conductual, Capít. 5,119-120, Edit. Síntesis, 1999.
- (71) Jorm A. History of depression as a risk factor for dementia: an update review. Aust N Z J Psychiatry, 35:776-81, 2001.
- (72) Jufe G. Psicofarmacología Práctica. Edit Polemos, p. 73-79, 2001.
- (73) Kaplan H, Sadock B. Manual de Psiquiatría de Urgencias, Edit. Panamericana, p. 192, 1996.
- (74) Katona C, Bercoff E, Chiu E, et al. Reboxetine vs. Imipramine in the tratment in the elderly patients with depressive disorders: a double blind randomized trial. J Affect

- Disord, 55:203-213, 1999.
- (75) Kessing L, Andersen P. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? J of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 75:1662-1666, 2004.
- (76) Koder D, Brodaty H, Anstey K. Cognitive therapy for depression in the elderly. Int J of Geriatr Psych, 11; 97-107, 1996.
- (77) Krishnan K. Organic Basis of depression in the elderly, Annu. Rev. Med. 47: 261-266, 1991.
- (78) Lam, R.W., Wan, D.D., Cohen, N.L. & Kennedy, S.H. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. J Clin Psychiatry 63, 685-93 (2002).
- (79) Lebowitz B, Pearson J, Schneider L, Reynolds C, Alexopoulos G, Bruce M, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. JAMA; 278:1186-90, 1997
- (80) Lenze E, Dew M, Mazumdar S, et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance for late life depression: effects on social adjustment. Am J Psychiatry, 159 (3): 466-8, 2002.
- (81) Lishman W. The Psychological consequences of cerebral disorder. In "Organic Psychiatry", Blackwell Sc. Publicat., 1987.
- (82) Lyketsos C, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele D. et al. Treating Depresión in Alzheimer Disease. Arch Gen Psychiatry, 60: 737-746, 2003.
- (83) Lyness J, Cox C, Curry J et al. Older age and the under reporting of depressive symptoms. J Am Geriatric Soc ; 43: 216-221, 1995
- (84) Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. J Neuropsychiatry Clin Neuroscience; 6: 428-442, 1994.
- (85) Meyers BS. Geriatric Psychotic depression. Clin Ger; 5:16-20, 1997.
- (86) Moizeszowicz J, Monczor M. Psicofármacos en Geriatría, Edit. Mc Graw Hill Interamericana, c. 3, 43-54, 2001.
- (87) Nebes R, et al. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depresión. Psychological Medicine, 30: 679-691, 2000.
- (88) Newhouse P, Krishnan K, Doraiswamy P, et al. A double blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. Journal Clinical Psych, 661: 559-568, 2000.
- (89) NICE: National Institute for Clinical Excellence, Depression: management of depression in primary and secondary care, Dic. 2004. www.nice.org.uk
- (90) Nieremberg A, Feigbner J, Rudolph R, et al. Venlafaxine for treatment resistant unipolar depression. J Clin Psychopharmacol., 14,419-423, 1994.
- (91) Nierenberg A, Mc Coll R. . Management options for refractory depression. Am J Med; 101: 455-525, 1996
- (92) Nobler M, Sackeim H, et al. Electroconvulsive therapy: current practice and future directions. In Pharmacothe-

- rapy for mood, anxiety and cognitive disorders. Washington DC, Am Psych Press, 2000.
- (93) Oxman T, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late life minor depression among primary care patients. Psychosomatics; 31: 174-80, 1990.
- (94) Rabins P, Lyketsos C, Steele C. Practical Dementia Care. Oxford Univ Press, p. 71-72, 1999.
- (95) Reynolds C, Frank E, Perel J. Nortriptyline and interpersonal psychoterapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. JAMA: 281: 39-45, 1999.
- (96) Robins L, Regier D. "Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study". New York: Free Press, 1997.
- (97) Rohrbaugh R, Siegal A, Giller E. Irritability as a symptom of depression in the elderly. J Am Geriatr Soc. 36 (8): 736-738, 1988.
- (98) Romanoski A, Folstein M, Nestad G et al: The Epidemiology of psychiatrist-ascertained depression and DSM III depressive disorders. Psychol Med 22: 629-655, 1992.
- (99) Royall D. Frontal systems impairment in major depression. Seminars in Clinical Neuropsychiatry, 4:13-23, 1999.
- (100) Ruegg R, Zisook S, Swerdlow N. Depression in aged: an overview. The Psychiatrics Clinics of North America, 11:1, March, 1988.
- (101) Salzman C, Wong E., Wright C. Drugs and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review. Biol Psych, 52: 265-85, 2002.
- (102) Salzman C, Small G. Treatment of depression with new antidepressants. In Clinical Geriatric Psychofarmacological, 4 Edit, Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
- (103) Saplosky R, The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. Biol Psychiatry, 48:755-765, 2000.
- (104) Sirey J, Bruce M, Alexopoulos G. The treatment initiation program: an intervention to improve depression outcomes in older adults. Am J Psych, 162: 184-186, 2005
- (105) Sirkka-Liisa Kivelä, Treatment of depressive disorders in old age. Current Opinion in Psychiatry, 14: 387-393, 2001.
- (106) Stahl S. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar disorder, Cambridge Univ. Press, p. 121, 2000.
- (107) Steffens D, Byrum C, Mc Quoid D, et al. Hippocampal volume in geriatric depression. Biol Psychiatry, 48:301-309, 2000.
- (108) Steffens D, Doraiswamy P, Mc Quoid D. Bupropion SR in the naturalistic treatment of elderly patients with major depression. Int Geriatric Psych, 16 (9): 826-5, 2001.
- (109) Steffens D. Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. Am J of Ger Psych, 10 (1): 62-71, 2002.
- (110) Sunderland T, Draper B. Essentials of Dementia: part II, Depression and dementia. Science Press, 2001.
- (111) Taragano F, Lyketsos C. La Depresión con más de

- 60 años . Fascículo 3, Editado por Pfizer Lab., 1997.
- (112) Taragano F, Bagnati P, Allegri R. Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Assess the Augmentation with Nimodipine of Antidepressant Therapy in the Treatment of "Vascular Depression" International Psychogeriatrics Sept.17: 487-498 Cambridge University Press, 2005.
- (113) Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres J, et al. Double blind study of the efficacy and safety of milnacipram and imipramine in elderly patients with mayor depressive episode. Ac Psych Scand, 97:157-165, 1998.
- (114) Van Reekum R, Simard M, Clarke D, Binns M, Coon D. Late life depression as a possible predictor of dementia: cross-sectional and short term follow-up results. American Journal of Geriatric Psychiatric, 7,151-59, 1999.
- (115) Varela de Seisjas E. Diagnóstico Diferencial de la Demencia . En "Enfermedad de Alzheimer y otras demencias", Cap. 6, p 69-91, Alberca R- López Pousa S, 2da Edición, Edit. Panamericana, 2002.
- (116) Vinkers DJ et al. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective po-

- pulation based study. British Medical Journal, 16; 329:881, Oct 2004.
- (117) Wells C. Pseudodementia. Am J Psychiatry, 136: 895-900, 1979.
- (118) Wernicke K. Fundamentals of Psychiatry. Leipzig, Thime, 1906.
- (119) Williams J, Barret J, Oxman T, et al. Treatment od dysthymia and minor depression in primary care. A randomized controlled trial in older adults. JAMA, 284: 1519-1526, 2000.
- (120) Yassa R, Nair V, Nastase C, Camille Y, Belzile L. Prevalence of bipolar disorder in a psychogeriatric population. J Affect Disord, 14: 197-201, 1988.
- (121) Young R. Bipolar disorders. Phenomenology of late life in affective disorders. Oxford University Press, 2003: 34-48.
- (122) Zubenko G, Zubenko W, Mc Pherson, et al, 2003. A collaboratives study of the emergence and clinical features of the major depressive symdrom of AD. Am J Psychiatry 160:5; 857-866.

ALTERACIONES EN LA COGNICION EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dra. Adriana Martín *Médica Neuróloga*

La esclerosis múltiple es una de las causas más comunes de incapacidad de origen neurológico no traumática en los adultos jóvenes pertenecientes a ambientes urbanos con un nivel socioeconómico medio o alto. De inicio en general juvenil, entre los 10 y 50-59 años predominantemente, afecta la mielina del sistema nervioso central, la cual esta formada por la membrana plasmática de los oligodendrocitos. Dicha membrana se enrolla y se compacta alrededor de los axones formando una estructura multilaminar y segmentaria La patogenia se supone inmunológica, es decir autoinmune contra la mielina, con lesiones inflamatorias en la sustancia blanca, no pudiendo saberse si el objetivo primario de la lesión es la mielina o los vasos. Evoluciona de forma crónica durante años, o con brotes y remisiones de la signosintomatología, careciendo de un tratamiento totalmente eficaz.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la EM es mayor entre las latitudes 40°-60° del Hemisferio Norte, siendo el riesgo de padecer la enfermedad fijado a los 15 años de edad, a partir de ese momento, la emigración no modifica la probabilidad de padecer la enfermedad, manteniéndose la del área de origen. Mas frecuente en la mujer y en la raza blanca.

Etiopatogenia

Se supone un mecanismo inmunopatológico influenciado por factores ambientales desconocidos como probable infección viral a la que se agrega predisposición genética, dado hallazgos familiares y estudios en gemelos.

Anatomía patológica

La base patológica de la EM son placas inflamatorias desmielinizantes dispersas a lo largo de la sustancia blanca del SNC, zona periventricular de los hemisferios, del tronco cerebral y cerebelo, nervios ópticos y médula cervical, pudiendo hallarse placas en estadío agudo donde hay rotura de la barrera hematoencefálica o crónico. En EM avanzada hay fenómenos atróficos cerebrales. Se pueden describir varias fases: activación microglial, inflamación vascular, y rotura de la barrera hematoencefálica, desmielinización, remielinización, destrucción de los oligodendrocitos, degeneración axonal secundaria y esclerosis por gliosis astrocitaria.

Clínica

Los síntomas son deficitarios y en ocasiones paroxísti-

cos: debilidad de extremidades ,neuritis óptica, parestesias, diplopía, vértigo, trastornos urinarios y síndrome medular., hallando generalmente signos piramidales con espasticidad, fatiga y cansancio, agravamiento por el calor o fiebre, trastornos de la sensibilidad , dolores paroxísticos ej: neuralgia del trigémino, perdida visual, paresia oculomotora, siendo la mas frecuente la oftalmoplejía internuclear, nistagmus, disartria, vejiga neurogénica que favorece infecciones urinarias, signo de Lhermitte y ataxia.

Aspectos cognitivos

Es causa de demencia subcortical, rara vez tienen síntomas psicóticos, se puede demostrar deterioro cognitivo en casi la mitad de los pacientes, encontrándose con frecuencia, juicio pobre, trastorno de la iniciativa, pèrdida de la autoobservación, pensamiento rígido, organización y planeamiento pobres, fallas de memoria, procesamiento lento. Trastornos del lenguaje y síndrome de desconexión.

Diagnóstico

Se basa en demostrar lesiones focales dispersas en tiempo y espacio dentro de la sustancia blanca del SNC, descartando previamente otros diagnósticos , apoyándose en la clínica, las bandas oligoclonales en el LCR, los potenciales evocados y la RMN cerebral y medular. Se clasifica en EM definida, probable y posible según los criterios de Poser y col. (Poser CM,Paty DW, ScheinbergL,et al. New diagnostic criteria for múltiple sclerosis guideliness for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-31)

Diagnóstico diferencial

Ictus, vasculitis, malformaciones, leucodistrofia, lesiones inflamatorias o infecciosas, gliomas de tronco y otros procesos tumorales, colagenopatías, Sida, enfermedades heredo degenerativas y carenciales.

Evolución y pronóstico

80% a brotes , el resto formas crónico-progresivas y o a brotes –progresión, siendo en general estas últimas de peor pronóstico, dentro de un margen de variabilidad, describiéndose formas malignas hiperagudas y en el otro extremo del espectro formas benignas con incapacidad leve luego de muchos años.

Tratamiento: Puede tener 3 objetivos:

Sintomático: el de la espasticidad, dolores, fatiga, vejiga neurogénica, etc. y fundamentalmente neuro rehabilitación para lograr la mayor independencia funcional del paciente y prevenir complicaciones secundarias.

Acortar la duración del brote : corticoides Alterar la evolución natural de la EM: Interferón betarecombinante, copolímeros.

ASPECTOS PSICOLOGICOS AFECTADOS EN LA EM

Al inicio de la enfermedad se observan cambios cognitivos, el 50% de estos pacientes, pueden presentar irritabilidad, depresión y ansiedad, sobre todo cuando los síntomas van entorpeciendo su calidad de vida. Se observan alteraciones en el estado de ánimo, síntomas depresivos. Se encuentran trabajos que sugieren que los episodios depresivos dependerán sobre todo de la localización anatómica de las zonas desmielinizadas (Young, Saunders, y Ponsford, 1976) Mientras otros autores plantean la posibilidad de una doble perspectiva, al considerar la depresión como una reacción psicológica normal ante el impacto de la enfermedad o bien como un síntoma intrínseco del mismo proceso patológico, recientemente se ha señalado la asociación de la depresión a una mayor frecuencia y gravedad de la fatiga en pacientes con EM, sin embargo la depresión solo puede justificar la fatiga en un bajo porcentaje de pacientes, se dice que la fatiga y las alteraciones físicas pudieran ser factores predictores indirectos del estado de ánimo depresivo al reducir el funcionamiento recreativo de los pacientes. Algunos investigadores han hallado muestras de que los síntomas neurovegetativos de la depresión no son indicadores válidos de la misma, porque se asolapan con los síntomas de la EM, otros indican lo contrario. (Arbinaga, 2003). Otro de los síntomas psicológicos relevantes es la ansiedad, se ha puesto de manifiesto que los pacientes con EM, muestran una mayor ansiedad en la mayoría de las situaciones cotidianas refiriéndose a la sensibilidad de la ansiedad ante síntomas ansiosos, basándose en la creencia de que dichos síntomas poseen propiedades peligrosas. Algunos estudios determinan el papel de la sensibilidad a la ansiedad

que pueden tener los pacientes con dolores crónicos, ya que es razonable pensar en la ansiedad relacionada con aquellos síntomas físicos, que para el sujeto resultan ser inexplicables, pueda incrementar la discapacidad del mismo. Esto sugiere que estos pacientes exhiben mayores cogniciones desadaptadas y mayores niveles de ansiedad ante respuestas de dolor que la mostrada por otros grupos. (Arbinaga, 2003). Burguesa, Arlandiz Sans, Martinez en 1998, manifiestan que los niveles de ansiedad y preocupación son mas evidentes en los pacientes cuando los síntomas urinarios y sexuales se vuelven incontrolables; de la misma forma estos síntomas agravan de manera importante la autoestima del paciente con EM, conllevando a problemas de pareja.

FUNCIONES NEUROPSICOLÓGICAS

Funcionamiento Intelectual

La función intelectual, incluye habilidades cognitivas que se reflejan en tareas como el almacenamiento total del conocimiento, vocabulario, capacidad de abstracción, capacidad de solucionar problemas, etc. Esta capacidad está afectada aproximadamente en un 20% en los pacientes con EM. Como promedio, puntúan alrededor de media desviación estándar por debajo de los controles, apareados en las pruebas de inteligencia, sin embargo los resultados están dentro de la normalidad (Rao et al, 1991ª), por lo tanto la EM puede tener un efecto leve sobre la función intelectual general, dependiendo de su expresión, el nivel de severidad y el instrumento utilizado para su evaluación, por ejemplo se observa bajos rendimientos en las pruebas que evalúan un componente motor. (Santander, 1997).

Análisis del FI Según el Eje de Lateralidad

El eje de lateralidad, se puede identificar observando y cuantificando el desempeño del paciente en el conjunto de las pruebas que componen una batería para la evaluación de la capacidad intelectual, en nuestro medio se trabaja con las de David Wechsler (WAIS, WISC, WIPPSI).

Los pacientes con EM, presentan alteraciones en las pruebas estandarizadas que miden la capacidad intelectual (CI), como en la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS). En general las diferencias que se reportan en relación con los grupos controles, se ponen de manifiesto tanto en el CI Verbal como en el manipulativo (Roa, et al 1991).

En algunos estudios realizados, se reporta en cuanto al CI verbal en muestras de pacientes poco evolucionados que no se encuentran diferencias con el grupo control (Klonoff, Clark, Oger & Paty . 1991). En cuanto al CI manipulativo, se obtienen puntuaciones peores en pacientes progresivos.

En algunos estudios longitudinales, se ha descrito un ligero declive en el coeficiente intelectual, con una mayor conservación del CI verbal a lo largo del tiempo.

(Rao, 1996).

Análisis del Fl Según el Eje Cèfalo – Caudal

Este eje permite identificar las lesiones cerebrales, teniendo en cuenta una ubicación anteroposterior, implicando los lóbulos frontales y temporooccipitales (TPO), la alteración de estas áreas depende en gran medida de la presencia y ubicación de la lesión. De esta manera si una lesión se encuentra en la parte anterior, el desempeño de los pacientes en pruebas que evalúen los lóbulos frontales va a ser bajo; mientras que si la lesión se ubica en la parte posterior o PTO, se observarían alteraciones gnósicas, de memoria y en última estancia el lenguaje. En relación a las tareas de resolución de problemas y razonamiento abstracto/conceptual, como en el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) y el test de matrices progresivas, la mayoría de los estudios se observan rendimiento inferiores en el grupo de pacientes con EM (Beatty, Paul, Wilbanks, Hames, Blanco & Goodkin. 1995).

Atención

En los aspectos neuroconductuales (Alfredo Ardilas; 2006) de la EM se incluyen tanto disturbios cognitivos como desórdenes neuropsiquiátricos. Cabe destacar que, aunque los trastornos o disturbios cognitivos en la EM son heterogéneos y no uniformes ciertas funciones suelen estar frecuentemente afectadas. Los estudios (Beatty et al, 1989; Friend et al, 1999; Drake, Allegri y Carrá, 2002; Wilken et al, 2003; Birnboim y Miller, 2004; Achiron et al, 2005; Ardila 2006), indican compromiso de memoria, atención, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas, habilidades viso-perceptivas y, en menor medida, lenguaje.

Comportamiento de la Atención en la EM

Sobre el 50% de las personas que padecen esta enfermedad desarrollan algún tipo de disfunción cognitiva: problemas para razonar, pensar o recordar (Rodríguez, Mª Ángeles, 2006). Esta misma autora, identifica dos vías a través de las cuales pueden aparecer déficits cognitivos: vía directa (la extensión de la desmielinización se relaciona con la gravedad del daño cognitivo) o vía indirecta (la EM suele conllevar fatiga, ansiedad, depresión, dificultades atencionales.

Desde hace años, se vienen estudiando las alteraciones neuropsicológicas en la Esclerosis Múltiple un ejemplo de ello es el informe (Working Party on Multiple Sclerosis) que hizo The British Society of Rehabilitation Medicine en 1993, en el que fijó las 15 áreas de disfunción que producen discapacidad en EM, colocando la disfunción cognitiva en el puesto número 4. De los resultados de este informe, se extrae la relación entre el problema físico y el deterioro cognitivo, concluyendo que éste último sería mayor, cuanto mayor fuera la

discapacidad física, pero también a la inversa: la disfunción cognitiva puede acelerar la discapacidad física. Rodríguez, en su tesis sobre esclerosis múltiple y atención, (2006), mantiene que en los estudios que se han realizado hasta 2005 sobre el mantenimiento de la atención se han utilizado técnicas variadas como: el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) o el Trail Making Test; en las que los autores siempre describen resultados inferiores en los pacientes de EM, en comparación con un grupo de control saludable; aunque las diferencias no suelen ser significativas o se deben a problemas motores (Olivares Pérez, 1996). Esta es la razón por la que Rodríguez hace un acopio de estudios y pruebas que realmente son adecuadas para medir el mantenimiento de la atención en esta población de pacientes con EM. Entre las pruebas parece ser que el PASAT, mide la velocidad de procesamiento de la información y atención (Litvan el al. 1988), que también se utiliza como índice de recuperación cognitiva en los ensavos clínicos con Beta-Interferon (Barak et al., 2002). De estos estudios, se extrae la conclusión que existe una mayor lentitud en la velocidad de procesamiento de la información y mayor tiempo de reacción en este tipo de pacientes con EM, pues estas pruebas miden aspectos meramente cognitivos, que no dependen de la acción física para su realización. Sandroni et al. (1992) estudiaron la fatiga en pacientes de EM y observaron que ésta se asociaba con un enlentecimiento en el tiempo de reacción en las pruebas de memoria. Mahler, (1992) establece que la relación entre el grado de atrofia del cuerpo calloso y los resultados en tareas que demandan una atención sostenida o una rapidez en la resolución de problemas. suscita la posibilidad de que estas funciones dependan de la precisión de las conexiones interhemisféricas que pueden estar interrumpidas por la desmielinización del cuerpo calloso. Teniendo en cuenta que los pacientes con EM en formas progresivas tienen peores puntajes que los controles y que los enfermos de EM (en la forma remitente-recurrente) en los test de formación de conceptos abstractos y en los test de atención sostenida; se puede concluir con que estos problemas de razonamiento pueden estar muy relacionados con los problemas de concentración (Feinstein, Youl, Ron et al. 1992). En resumen, podemos decir que existen déficits atencionales en EM sobre todo en atención sostenida, aunque también en atención selectiva y en función ejecutiva (Rodríguez, Ma; 2006).

Un estudio publicado por la Revista Argentina de Neuropsicología (Kurlat, L.; Drake, M.A. et al (2005)), ha concluido que las lesiones en la esclerosis múltiple, sobre todo, aquellas situadas en los lóbulos frontales y parietales (en sus conexiones subcorticales) están claramente relacionadas con el déficit en aquellas tareas que necesitan sustentación de procesos de atención compleja, más en particular los de naturaleza verbal.

Por otro lado, cabe destacar que el análisis de las IRM

(imágenes por Resonancia Magnética) han destacado que la atrofia cortical es un fuerte indicador de déficit en tareas cognitivas tales como la atención, el aprendizaje verbal, el aprendizaje espacial y el razonamiento conceptual. A partir de este razonamiento, los autores afirman que las zonas más proclives a sufrir y provocar deterioro cognitivo en la Esclerosis Múltiple son las regiones superiores de los lóbulos frontales bilaterales. De Sonnewille y colegas (De Sonneville et al 2.002) investigaron las funciones de atención sostenida, dividida y focalizada, junto con la función ejecutiva El grupo de pacientes con EM presenta un 40 % más lento que el grupo control.

Test de asociación controlada de palabras (Benton y Hamsher, 1978; Benton, Hamsher y Sivan, 1994. COWAT ó FAS)

Rao, Leo y St. Aubin-Faubert (1989) encontraron que la media de las puntuaciones obtenidas en fluidez verbal en pacientes con esclerosis múltiple era significativamente por debajo de lo normal en comparación con la media de la población de control, siendo la diferencia entre ambas altamente significativa (p<0.001).

Stroop- test de colores y palabras (John Ridley Stroop, 1935)

Relación entre Stroop-test y Esclerosis Múltiple:

Es importante destacar el hecho de que se ha estudiado mucho tanto el perfil cognitivo de los pacientes de EM, como su eficiencia en los procesos de enfocar y ejecutar; así como la función nominativa del lenguaje y éstas precisamente, se valoran a través del Stroop y lo validan como instrumento de diagnóstico: Kujala, Portin y Ruutiaimen (1997) trataron de comparar los resultados entre dos grupos diferentes de pacientes con Esclerosis Múltiple (uno formado por pacientes que no mostraban deterioro neurocognitivo y un segundo grupo formado por personas que sí lo presentaron). Los pacientes fueron evaluados dos veces en tres años. Los resultados fueron claros: no había diferencias significativas entre los pacientes con EM, pero, si los resultados se comparaban con el grupo de control formado por personas saludables, la diferencia entre ambas sí era significativa. Como conclusión, los autores de la investigación, descubrieron que sólo aparecía una diferencia en la eficiencia de los procesos de enfocar y ejecutar, pero también la función nominativa del lenguaje entre el grupo de control y el grupo sin deterioro cognitivo. Pero aquellos pacientes con EM, hicieron el Stroop en un tiempo significativamente más alto.

Además, a este respecto podemos comentar un dato curioso y es el hecho de cómo puede afectar ese deterioro cognitivo el desempeño en la vida diaria, pues los autores investigaron sobre ello y descubrieron que casi la mitad de los pacientes con trastornos neurocognitivos,

habían estado involucrados en accidentes de tránsito. De este modo, se valida la capacidad de los instrumentos neuropsicológicos para predecir el ajuste de los pacientes a las demandas de la vida actual.

Test de retención visual de Benton (Benton, 1945. Revised Benton Visual Retention Test; TRVB; Benton, 1974, 2002,; Sivan 1992)

Relación entre TRVB y Esclerosis Múltiple

- Se comparó a dos grupos de pacientes de EM; también utilizaron el Test de Retención Visual de Benton (TRVB) para comprobar el número de errores que cometían estos dos grupos de pacientes. Los resultados, mientras que los pacientes sin deterioro cognitivo no presentaron diferencias significativas entre las dos exploraciones (la primera y otra después de 3 años) y sus resultados fueron parecidos a los de los controles, los que presentaron deterioro neurocognitivo, mostraron diferencias significativas con respecto al grupo que no presentaba deterioro cognitivo.

Test de la figura compleja de REY-OSTERRIETH y esclerosis múltiple

La relación entre la praxis viso-constructiva y pacientes con Esclerosis Múltiple ha sido investigada en diferentes estudios: Es interesante la investigación realizada por Andrade et al. (1999) en la que estudiaron el perfil neurocognitivo de esclerosis múltiple del tipo relapsante-recurrente (que se podían valer por ellos mismos), en comparación con un grupo de control saludable. Después de tomar a ambas muestras con características similares, se les tomò el Test de la Figura Compleja de Rey Osterrieth (TFCRO). Los resultados entre ambos fueron los siguientes: si bien en la condición de copia la diferencia no fue significativa, en la de memoria de la misma, la diferencia fue significativa con un valor de p = 0.02. De lo que se obtiene la siguiente conclusión: después de la administración del TFCRO a pacientes de EM no demuestra que éstos no tienen trastornos en la capacidad de praxis viso-constructiva y organización visual compleja; aunque sí que se reflejan alteraciones en las funciones de memoria visual compleja y en la memoria dilatada de estos pacientes.

Memoria Verbal

En las dos últimas décadas la investigación en neuropsicología ha llevado a concluir que en la esclerosis múltiple la memoria es una de las actividades cognoscitivas mas afectadas, comúnmente con la atención y el procesamiento de la información. La prevalencia de las deficiencias de memoria en la población de EM se sitúa alrededor del 40% al 60%. De ellos, el 40% presenta déficit ligeros, el 30% moderados y el 30% severos. También pueden encontrarse deficiencias en funciones ejecutivas y en habilidades visuoconstructivas; en con-

traste con las habilidades verbales e intelectivas que están relativamente conservadas. Las alteraciones de orden cognitivo se presentan entre un treinta y setenta por ciento de los pacientes con EM. (Porcel, Barrios, Borras, Guàrdia 1.998; Wallin, Wilken, Kane, 2006;) Uno de los aspectos mas estudiados en la EM es la memoria a corto plazo. Estudios investigativos han mostrado que en el subtest de dígitos de la Weschler adult Intelligent Scale (WAIS), o de la Weschler Memory Scale (WMS) el rendimiento en esta tareas que requieren una recuperación inmediata, se encuentra afectado. (Beatty., Willbanks., Arnes, Tivis. 1996), aunque otras investigaciones han encontrado esta actividad conservada. (Borras, Tintore, Guardia, Rio, Barrios, Porcel. 1998). Otros estudios sugieren dificultades en el procesamiento de la información en el bucle fonológico (un subsistema de la memoria operativa). La memoria de trabajo verbal, parece ser más susceptible en EM que la memoria de trabajo visuoespacial (Rao et al. 1993; Ruchkin et al, 1994).

En estudios relacionados con la capacidad de aprendizaje o memoria a largo plazo en la EM han ayudado a establecer si el déficit de memoria característico de la EM radica en la adquisición o en la recuperación o si están implicados ambos procesos. Para este efecto DeLuca et al (1994) incluyò como criterio el número de ensayos necesarios para el aprendizaje de una lista de palabras. Estos autores encontraron que los pacientes con EM necesitan más ensavos para alcanzar dicho criterio. Borras et al (1998) identificaron una peor ejecución de las formas progresiva primaria PP y progresiva secundaria PS respecto de un grupo control y de un grupo Recaida- Remitente RR. Sin embargo entre estos dos últimos grupos se encontró un rendimiento similar en la capacidad de almacenamiento, pero no así en la capacidad de recuperación.

Los resultados obtenidos para las tasas de aprendizaje con el Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, pares asociados y la prueba de memoria lógica del la WMS se encuentra una capacidad de aprendizaje relativamente preservada pero inferior a la capacidad mostrada por el grupo control. El déficit en la memoria en la EM estaría explicado por la insuficiente adquisición del material y no por problemas en la posterior recuperación. Esta recuperación es proporcional a las unidades de adquisición previas. Igualmente la memoria de reconocimiento no está tan afectada, si se tiene en cuenta que la evocación es proporcional a la cantidad evocada en el recuerdo inmediato (Beatty 1989; De Luca, 1994.), La memoria remota usualmente no esta afectada en la esclerosis mùltiple. En las tareas que evalúan esta memoria es muy probable que los problemas en la visión, pueden explicar la dificultad en reconocer caras famosas o históricas. Por otra parte la memoria incidental muestra un rendimiento mas bajo en pacientes con EM, pero significativamente mas bajo el rendimiento de pa-

cientes que tienen un curso de evolución de la enfermedad mas progresivo Minden et al (1990), Grafman et al (1991), Kujala et al (1996) En general los pacientes con formas progresivas de la enfermedad puntúan peor en los tests de memoria, que aquellos con forma remitente recurrente (Mahler, 1992), sin embargo otros estudios transversales han demostrado repetidamente, que el trastorno de memoria no sigue una clara distribución en función del patrón evolutivo de la EM (Rao et al. 1989). La asociación entre las diferentes pruebas de memoria administradas, y los diferentes parámetros utilizados para calcular el grado de atrofia y de lesión (número y tamaño de las lesiones, área total de lesión, volumen total de lesión, área de lesión en determinadas zonas cerebrales, lesiones peri ventriculares y extraperiventriculares, dilatación del sistema ventricular y atrofia del cuerpo calloso), se han vinculado a los estudios investigativos sobre la relación entre las alteraciones cognitivas y las lesiones identificadas por resonancia magnética. En estos estudios, la dilatación ventricular está asociada con una peor ejecución en las tareas que valoran la memoria verbal (recuerdo de una lista de palabras). La dilatación del tercer ventrículo es la medida más estrechamente asociada a la alteración en pruebas de memoria. La dilatación ventricular es el mejor indicador de la disfunción cognitiva, porque refleja los cambios patológicos que se producen en las regiones peri ventriculares. Estos cambios, son un marcador de disrupción de las fibras peri ventriculares que interconectan las estructuras límbicas y prefrontales. La implicación de estas fibras podría explicar por una parte el bajo cociente en la prueba de memoria (WMS) y por otro las dificultades en razonamiento abstracto que se encuentran en los pacientes con EM, y que esta relacionado con la puntuación total de la lesiòn. (Tsolaki et al 1990; Cumi et al, 1993, Ron et al 1996)

Pacientes con alteraciones graves en memoria, evaluada a través de los subtests de memoria lógica y pares asociados de la WMS, muestran lesiones bilaterales en ambos lóbulos temporales mediales, mientras que pacientes que tuvieron una ejecución normal en las pruebas de memoria no se observa ninguna lesión en esta zona. El área total de lesión del lóbulo frontal izquierdo está asociada con la memoria semántica inmediata y diferida, y la memoria para figuras diferida. El área de lesión del lóbulo parietoccipital derecho está asociada con el reconocimiento, la memoria inmediata de figuras y la prueba de dígitos directos, y el área de lesión del lóbulo parietoccipital izquierdo con el aprendizaje verbal (Anzola et al, 1990; Swiskir et al., 1992; Hohol et al., 1997).

Los recursos de evaluación para la memoria en la EM, se han utilizados los digitos en orden directo y en orden inverso. Mientras los digitos en orden directo miden la eficiencia de la atención, los digitos en orden inverso estan relacionados con la memoria de trabajo. (Porcel,

Barrios, Borras, Guardia, 2000).

En cuanto a la evaluación de la memoria verbal se emplean pruebas tales como el test de aprendizaje auditivo-verbal (RAVLT, del inglés Auditory verbal Learning Test), memoria lógica (WMS-R, del inglés Wechsler Memory Scale-Revised), o test de aprendizaje verbal de California (CVLT, California Verbal Learning Test).

Memoria no Verbal

Fischer (1988) utilizó la escala de Memoria de Weschler Revisada para estudiar los déficits de memoria de los pacientes con Esclerosis Múltiple. A tal efecto, esta autora incluyó en esta investigación una muestra de 45 pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple con una edad promedio de 39.4 años (dt: 8.3) y un nivel educativo promedio de 14.2 años. Fischer incluyó también una muestra de 25 controles sin enfermedades neurológicas con una edad promedio de 38.4 años (dt 8.2) y un nivel educativo promedio de 14.4 anos (2.5). El índice de memoria visual promedio obtenido por los pacientes con Esclerosis Múltiple fue de 92.42 (dt: 17.71). El promedio alcanzado por los controles saludables en este mismo índice fue de 105.64 (dt 12.24), Fischer describió estos resultados como estadísticamente significativos (p < 0.002).

Los pacientes con estado neurocognitivo preservado cometieron un promedio de 3.6 errores (dt =1.7), en la primera administración, mientras que en la segunda exploración el promedio fue de 3.7 errores (dt = 2.6).

Los pacientes con evidencia de deterioro cognitivo cometieron un promedio de 6.9 errores (dt = 2.5) en la primera exploración, mientras que en la segunda exploración obtuvieron una puntuación promedio de 3.4 errores (dt =2.9) en la primera administración y 40 (dt = 2.7) en la segunda.

No se observaron diferencias significativas entre los controles saludables y los pacientes con su estado cognitivo preservado, mientras que sí se apreciaron diferencias significativas entre la ejecución de los pacientes sin deterioro neurocognitivo, los controles saludables y los pacientes con evidencia de deterioro cognitivo quienes presentaron un promedio inferior a los otros dos grupos.

Dentro de la evaluación neuropsicológica son pocas las pruebas diseñadas para evaluar la memoria no verbal, sin embargo se ha documentado la eficacia de la subprueba de memoria visual de de la Escala de Memoria Weschler revisada, la evocación de La figura Compleja de Rey y el Test de Retención Visual de Benton. En los apartados anteriores se demostró a partir del reporte de múltiples investigaciones la sensibilidad de dichas pruebas a la hora de evaluar la memoria no verbal en la esclerosis múltiple.

Lenguaje

Con respecto al lenguaje de las personas con EM las

opiniones de los investigadores son controvertidas. Algunos, sostienen que el mismo se encontraría conservado y otros han hallado en sus estudios resultados que cuestionan este supuesto, ya que han observado que ciertos mecanismos lingüísticos estarían afectados.

Fischer et al. (1994 citado en Arnett, P. A 2000) consideraron que las afasias, déficits que implican problemas profundos para comprender o producir el lenguaje, son muy poco frecuentes en la EM. En cambio, "los déficits de fluencia verbal resultan comunes en esta enfermedad y estarían asociados con dificultades en la memoria de evocación".

Päivi Hämäläinen (2004) agrega que, frecuentemente, se observarían en estos pacientes pausas largas entre dos palabras, que la voz tiene un sonido nasal como resultado de la debilidad y/o incoordinación de los músculos de la lengua, de los labios, de las mejillas y de la boca, dificultad para tragar y la aparición de disartrias. Un grupo de investigadores (Beatty et al., 1989; Friend et al., 1999; Drake, Allegri y Carrá, 2002; Wilken et al., 2003; Birnboim v Miller, 2004; Achiron et al., 2005; citados en Kurlat, 2005) coinciden asimismo en la afirmación acerca de que, si bien los trastornos cognitivos en la EM son heterogéneos y no uniformes, algunas funciones suelen estar frecuentemente afectadas y sus observaciones indicarían compromiso en el lenguaje, aunque en menor medida, en comparación con otras funciones.

Análisis del Lenguaje Según el Eje de Lateralidad:

Debido a que la atrofia del cuerpo calloso ha demostrado ser indicadora de alteración cognitiva en pacientes con EM, Pozzilli y col. realizaron un estudio utilizando el SPECT en 16 pacientes con EM de curso en brotes. en remisión clínica, 8 de ellos con atrofia de cuerpo calloso detectada en RM cerebral y 8 sin ella, así como 10 sujetos controles. A todos ellos se les realizó una RM cerebral midiendo el área total de lesión y el tamaño del cuerpo calloso, así como un PET, con medición del CMRGlc en 5 áreas anatómicas: frontal de asociación, motora, temporal de asociación, parietal de asociación y occipital. Para cada región se realizó un índice de asimetría, hallándose una asociación significativa entre la atrofia del cuerpo calloso y el deterioro de funciones cognitivas relacionadas con el hemisferio izquierdo, como la fluencia verbal. Concluyeron entonces que las variaciones en la morfología del cuerpo calloso en los pacientes con EM están en relación con el metabolismo y las funciones cognitivas del hemisferio izquierdo (Castro, P.).

Análisis del Lenguaje Según el Eje vertical:

Ciertas investigaciones han demostrado que algunos trastornos del lenguaje serían consecuencias de lesiones

subcorticales y que las vías de la sustancia blanca que conectan estructuras subcorticales (el tálamo, los ganglios basales y la cápsula interna) junto a aquellas que conectan estas estructuras con la corteza, desempeñan un papel importante en las funciones del lenguaje. "Los potenciales trastornos del lenguaje podrían, por tanto, explicarse a causa de la desmielinización y la desconexión del circuito córtico-subcórtico-cortical" (Drake y otros)

Función Ejecutiva (FE)

La FE, es uno de los dominios más comprometidos en la EM, sin embargo, no es el único, pues existen evidencias de compromisos a nivel de la atención y la memoria. No obstante, Kurlat, Drake, Halfon, Allegri, Carrá & Thomson (2005), afirman que hay una influencia ejercida por los déficit ejecutivos sobre el rendimiento mnésico de las personas con EM.

Para evaluar la FE utilizaron la prueba de fluencia fonológica (generación de palabras que empiezan por la letra "p" en un minuto) y el Tral Making Test (TMT) Parte B el cual se interpreto haciendo la sustracción del tiempo utilizado para realizar la parte A del tiempo utilizado para ejecutar la Parte B, puntaje que consideraron indicador puro del funcionamiento ejecutivo. Las ejecuciones de los 3 grupos en el TMT Parte B y en el cálculo B-A mostraron diferencias estadísticamente significativas (EM – GC: p<0.001; ELT – GC: p<0.05; EM – ELT: p<0.05), obteniendo las peores ejecuciones el grupo de EM (TMT Parte B: x=164,8. DE= 98.64. Cálculo B-A: x= 98,74. DE=84.73) seguido por el grupo de ELT (TMT Parte B: x= 117,7. DE= 80.03. Cálculo B-A: x = 63.74. DE= 76,07), lo cual indico para los investigadores la presencia de alteraciones moderadas a severas en ambos grupos.

Análisis de la Función Ejecutiva Según el Eje de Lateralidad

Comprende el hemisferio izquierdo y el derecho, caracterizados como verbal/no verbal, secuencial/simultáneo, analítico/holístico respectivamente.

Sperling, Guttmann & Hohol. (2001). en un estudio longitudinal de 28 pacientes, con edades comprendidas entre los 20 y 55 años, fueron sujetos a un seguimiento de 4 años (evaluación al nivel de la línea base, al año 1 y al año 4), en el que utilizaron Test Neuropsicológicos e Imágenes por Resonancia Magnética.

Los autores concluyeron que las lesiones en la EM presentan una marcada tendencia para afectar principalmente los lóbulos frontales y parietales en sus conexiones sub-corticales. La localización de las lesiones escleróticas en estas áreas presenta una fuerte relación con el déficit en el desempeño de tareas que requieren sustentación de procesos de atención compleja, bien como tareas de memoria de trabajo, particularmente de naturaleza verbal.

Análisis de la Función Ejecutiva Según el Eje Cefalo – Caudal

Este eje esta formado por una región anterior, desde el área motora hasta el polo frontal, asociada con funciones directivas (función ejecutiva) abarca no solo el ouput motor si no los procesos de control, organización, planificación de estrategias y atención directiva. Una región posterior, desde el área sensitiva hasta el polo occipital, la cual se ocupa de los procesos sensoriales, input sensorial, organización semántica, percepción de estructuras complejas.

Benedict, Bakshi & Simom (2002), estudiaron la correlación entre medidas objetivas de atrofia cortical y déficit neuropsicológico en 35 pacientes con EM. Los pacientes fueron evaluados en un proceso que incluyó evaluación neurológica, IRM y evaluación neuropsicológica. Según los autores, la interpretación cuantitativa de las imágenes de IRM, incluye indicadores de Área Total Lesionada en T2 (ATLT2) y medidas de Longitud del Tercer Ventrículo (LTV). El análisis de la IRM realizados por expertos, demostró lesiones más extensas a nivel de los lóbulos frontales superiores y las regiones parietales (relativamente a las otras regiones cerebrales). Las medidas de ATLT2 y LTV estaban fuertemente relacionadas con cada un de los tests neuropsicológicos. La atrofia cortical fue señalada como un fuerte indicador de déficit en tareas cognitivas como, atención, aprendizaje verbal, aprendizaje espacial, y el razonamiento conceptual. Se concluye que la atrofia cerebral puede ser utilizada como un fuerte indicador del déficit Neuropsicológico, considerando la influencia de las medidas ATLT2 y LTV, en esta muestra de sujetos. Estos hallazgos refuerzan la idea de la implicación marcada de los lóbulos frontales en la EM, como subyacentes a los déficits en las FE. Los autores, a partir de estos datos se concluve que las regiones cerebrales más susceptibles de sufrir atrofia y provocar deterioro cognitivo en la EM, son las regiones superiores de los lóbulos frontales (bilaterales).

De igual modo Schiffer (2002), plantea que es probable que la naturaleza de la distribución de la sustancia blanca subcortical en la mayoría de los procesos neuropatológicos de la EM, incide en un bajo desempeño en tareas pre-frontales, tales como funciones cognitivas ejecutivas, relacionadas con el planeamiento, secuencia y autorregulación. A sí mismo, reconoce que otras dimensiones o tareas cognitivas se presentan alteradas en la EM, como son: la memoria remota e inmediata, así como competencias del lenguaje, no se ha verificado todavía, hasta que el proceso degenerativo se agrave de forma considerable. Según su revisión, relata además que en algunas formas iniciales de demencia producida por la EM se pueden verificar déficit al nivel de tareas como el supra span word-learning, asociación de dígitos y símbolos y recuperación visuoespacial (visuospatial recall task).

Análisis de la FE en el Eje Vertical (activación – regulación)

Este eje hace referencia a la capacidad del cerebro para activarse y sostener la activación dentro del proceso de atención. Las estructuras corticales se consideran responsables de las funciones cerebrales superiores, mientras que las subcorticales les corresponden las funciones vitales, organización motora, estación sensorial, atención y alarma (atención como alertamiento) dominio de las emociones e impulso.

Demaree, DeLuca, Gaudino. & Diamond. (1999) analizaron la velocidad de procesamiento de información en enfermos con EM (n=86), comparados con controles saludables (n= 36) a través de tareas de procesamiento visual y auditivo (PASAT: paced auditory serial addition test, AT-SAT: auditory threshold serial addition test v VT-SAT: visual threshold serial addition test). Algunas de las principales conclusiones fueron que después de ser controlada la variabilidad relacionada con la exactitud en la realización, se concluyó que los pacientes con EM presentaban una velocidad de procesamiento de la información significativamente más reducida, comparado con los controles, independiente de la modalidad de presentación del estímulo. Sin embargo, cuando era permitido un período suficiente para que el paciente procese la información el sujeto presentaba una ejecución similar a los controles. Así, de acuerdo con los autores, estos resultados sugieren que los pacientes con EM presentan déficits acentuados en los mecanismos temporales de procesamiento de información, sin todavía presentar déficits al nivel de la ejecución en las tareas cognitivas.

La prueba Neuropsicológica más sensible en ésta patología y específicamente en la evaluación de la FE, según Kurlat et al. (2005), es el TMT B y Cálculo B-A, pues a pesar de que la interpretación no se ve sesgada por las dificultades motoras inherentes a la enfermedad, por los cálculos que se realizan entre el tiempo de ejecución de la parte A, el tiempo requerido es mucho mayor que el que necesitan pacientes con otro diagnóstico (Vbr: ELT) o sujetos controles. Por otro lado, Kurlat et al, (2005) encuentran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre sujetos con EM y ELT en las ejecuciones de Fluidez Fonológica, lo que supone en ésta investigación una prueba del Dominio Ejecutivo resistente para diferenciar Neuropsicológicamente, los pacientes con EM de pacientes con otro tipo de afectaciones en el SNC.

Al respecto, DeLuca et al (2004), aseguran que precisar el tipo de EM al momento de la evaluación, esta dado por los compromisos que se visualicen en las ejecuciones de tareas neuropsicológicas que midan velocidad de procesamiento y memoria de trabajo, siendo evidente en la EMRR dificultades moderadas en la velocidad de

procesamiento y ejecutando de manera adecuada tareas que requieren memoria de trabajo. Mientras que los pacientes con EMPS muestran marcados compromisos en ambos dominios, generando ejecuciones marcadamente indicadoras de disfunción ejecutiva.

fluencia verbal.

La capacidad intelectual general de los pacientes con EM no se encuentra comprometida, sin embargo, quienes tienen diagnóstico de EMPS obtienen CIT significativamente menores que aquellos con EMRR. Del mismo modo, y posiblemente relacionado con las puntuaciones del CIT y el tipo de EM, son evidentes los compromisos en la velocidad de procesamiento de la información, obteniendo niveles más bajos los pacientes con EMPS (DeLuca et al. 2004).

Los sujetos con EM presentan compromisos importantes en las capacidades de aprender y recordar información episódica verbal, en la organización y codificación semántica, visualizándose una tendencia a no utilizar estrategias semánticas como manera de favorecer un desempeño eficiente en tareas de memoria verbal, lo que se presenta debido al deterioro significativo de la FE, pues más que alteraciones de memoria, los compromisos cognitivos estarían estrechamente relacionados con la disfunción ejecutiva (Kurlat et al, 2005).

Teniendo en cuenta los datos aportados previamente, consideramos que hay algunas pruebas que nos permiten sostener la posibilidad de que un grupo de pacientes con EM tenga afectado su lenguaje. Específicamente presentarían dificultades para recuperar palabras a partir de señales fonológicas, produciendo una cantidad menor, tal y como se refleja en la ejecución del FAS y en otras pruebas de fluencia verbal desarrolladas previamente.

Así mismo, la implementación del Test de Boston, posibilitó además observar falencias en la denominación de estos sujetos. Sin embargo, tal vez las fallas en esta prueba quizás tengan orígenes diversos. Respecto de esto, Drake et al. sostienen que "...en algunos casos podrían deberse a fallas en el acceso al léxico y constituirían, por tanto, una alteración primariamente lingüística. En cambio, en otros casos, las dificultades serían secundarias a trastornos en el análisis perceptual o a fallas en el control ejecutivo atencional". Finalmente, el Subtest Vocabulario del WAIS – R, a diferencia de los anteriores, se mostró resistente a los cambios producidos por esta enfermedad.

En conclusión se hallan alteraciones de la cognición en 40 al 60% de los pacientes estudiados siguiendo el espectro de déficit un patròn subcortical, con fallas de atención, velocidad de procesamiento de la información, aprendizaje, memoria, abstracción, resolución de problemas y escaso compromiso del lenguaje.

Bibliografía

- (1) Drake M., Allegri R. y Carrá, A. (2002) Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple. Revista Argentina de Neurología; 17 (1):12-6.
- (2) Kurlat, Drake, Halfon, Allegri, Carrá & Thomson (2005). Perfiles cognitivos en Esclerosis Múltiple y Epilepsia del Lóbulo Temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24.
- (3) Rao, S. Leo, G. Haughton, V., Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. Neurology, 39, 161-166.
- (4) Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology, 41, 685-691. Achiron, A.; Polliack, M.; Rao, S.; et al (2005) Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentil curves. Journal of Neurology, neurosurgery y psychiatry, 76, 744-749. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal.
- (5) Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005). Andrade, V.; Oliveira, M.; Miranda, M.; Oliveira, A.; Oliveira, E. Y Bueno, O. (2003) Semantic relations and repetition of ítems enhace the free recall of words by multiple sclerosis patients. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28 (8), 1070-1078. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (6) Beatty, W.; Goodkin, D.; Beatty, P.; y Monson (1989). Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progessive multiple sclerosis. Brain and Cognition, 11, 173-186. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (7) Birnboim, S. Y Miller, A. (2004). Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis, 10, 67-73. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (8) Demaree, H., Gaudino, E.; Deluca, J.; y Ricker, J. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22(6), 865-873. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (9) Folstein, M., Folstein, S.; y McHugh (1975). "Mini Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinicials. Journal of Psychyatry Research, 12, 189-198. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y

- epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (10) Drake, M.; Allegri, R.; y carrá, A. (2002). Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple. Neurología, 17 (1), 12-16. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (11) Friend, K.; Rabin, B.; et al (1999). Language functions in patients with multiple sclerosis. Clinical Neuropsychology,13,78-94. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (12) Weschler, D.; (1997). Weschler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (13) Wilkwn, J; Kane, R.; Sullivan, C.; Wallin, M.; Usiskin, J.; Quig, M.; Simsarian, J.; Sanders, C.; Crayton, H.; Mandler, R.; Kerr, D.; Reeves, D.; Fuchs, K.; Manning, C.; y Keller, M.;(2003) The utility of computerized neuropsychological assessment of cognitive dysfunction in patients with relapsing remiting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 9, 119-127. En Kurlat, V.L.; Drake, M.A.; Halfon, M.J. et al. (2005) Pe4rfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. Revista Argentina de Neuropsicología 6, 12-24 (2005).
- (14) Drake, Marina, Carrá, Adriana; Allegri, Ricardo, F. (2001) Trastornos de memoria en esclerosis múltiple. Revista Neurológica de Argentina- Volumen 26, N°3, 2001
- (15) Feinstein, A; Levine, B; Protzner (2000), Confabulation and sclerosis: a rare association. Mult Soler 6,3: 186-91.
- (16) Drake, Marina; Carrá, Adriana; Allegri, RicardoF. Trastornos de memoria en esclerosis múltiple. Revista Neurológica de Argentina-Volumen 26 N°3 2001
- (17) Allegri; Ricardo F.; Herrera Pino, Jorge Alfredo; Test de asociación controlada de palabras. Capítulo XIV.
- (18) Herrera Pino, Jorge A.;Román Sosa, Néstor; Stroop: Test de colores y palabras. Capítulo XII.
- (19) *Rao, Leo y St. Aubin-Faubert (1989) On the nature of memory disturbances in multiple sclerosis. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 11 (5), 699-712. En Allegri; Ricardo F.; Herrera Pino, Jorge Alfredo; Test de asociación controlada de palabras. Capítulo XIV.
- (20) Milner, B. (1954) Intellectual functions of the temporal lobes. Psychological Bulletin, 51, 42-62. En Allegri; Ricardo F.; Herrera Pino, Jorge Alfredo; Test de asociación controlada de palabras. Capítulo XIV.
- (21) Stroop (1935), Studies of interferencia insertial verbal reactions. Journal of experimental psychology, 28, 643-

- 662. En Herrera Pino, Jorge A.;Román Sosa, Néstor; Stroop: Test de colores y palabras. Capítulo XII.
- (22) Golden (1976) Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word test. Journal of clinical psychology, 32 (3), 654-658. Herrera Pino, Jorge A.;Román Sosa, Néstor; Stroop: Test de colores y palabras. Capítulo XII.
- (23) Kurlat, L.; Drake, M.A. et al (2005) Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal Revista Argentina de neuropsicología, 6,12-24 (2005)
- (24) Herrera Pino, J. A.; Maceira Gago, A.; Quintero Lumbreras, F.J.; garcía Álvarez, A. R. (1998) Neuropsicología de las discapacidades en el aprendizaje. Herrera, M.D.; Ph.D. Fundamentos neuroevolutivos de los trastornos del de-

- sarrollo y del aprendizaje. Material de lectura. University of Miami. School of continuing studies. Capítulo 3.
- (25) Drake, M.A.; Allegri, R.F; Carrá, A.; Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple (Languaje abnormalaties in patients with múltiple sclerosis). Neurología. 2002, vol.17, nº,pp.12-16
- (26) Allegri, R.F.; Harris, P. (2001) La corteza prefrontal en los mecanismos atencionales y la memoria. Revista de Neurología 2001;32():
- (27) Drake M., Allegri R. y Carrá, A. (2002) Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple. Revista Argentina de Neurología.

Programa de la Enfermedad de Alzheimer

y otros Trastornos Cognitivos

Dr. Anibal Areco (a), Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco (b)

- (a) Director PEATC, Dirección de Salud Mental, Ministerio de Salud, Gobierno de la Provincia de Buenos Aires
- (b) Coordinador General PEATC

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia entre los adultos mayores y constituye uno de los principales problemas de salud para la población mayor de 65 años de edad en la Provincia de Buenos Aires.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia entre los adultos mayores y constituye uno de los principales problemas de salud para la población mayor de 65 años de edad en la Provincia de Buenos Aires.

La Enfermedad de Alzheimer afecta a 35,6 millones de personas en todo el mundo, y esta cifra aumenta a razón de un nuevo caso cada seis segundos. En la Argentina hay 4 millones de personas mayores de 65 años (Fuente: Censo 2001-Proyección 2010-INDEC) entre las cuales hay 200,000 personas que padecen esta enfermedad: una de cada ocho entre la población mayor de 65 años y una de cada dos entre las personas mayores de 85 años. En la Provincia de Buenos Aires hay 1.700.000 (Fuente: INDEC) personas mayores de 65 años, de los cuales alrededor de 127.000 estarían afectados por la EA. En mayores de 80 años (387.000 personas en la Provincia de Buenos Aires; Fuente INDEC) la prevalencia de la EA es del 20%, es decir alrededor de 77.400 personas. Y en mayores de 85 años la EA podría afectar a la mitad de esa población.

Al aumentar la expectativa de vida en la sociedad actual (en la Provincia de Buenos Aires: 72 años para los hombres y 79 para las mujeres. Fuente: CEPAL/ONU) la población mayor de 65 años se ha ido incrementando notablemente con el correr de las décadas. De esta manera, el crecimiento de la franja de la población mayor

de 65 años ha estado acompañado por un incremento proporcional de los problemas de salud que afectan a los habitantes mayores de 65 años, y la EA se ha constituido en esta franja de la población como uno de los principales problemas de salud debido a que su aparición afecta no sólo a la persona que la padece, sino que también afecta a su grupo familiar y tiene repercusiones importantes a nivel social, comunitario y económico para las familias, los sistemas de cobertura de salud y el presupuesto de los Ministerios de Salud.

Actualmente la EA es la causa más común de demencia y se diagnostica cuando ya está instalada en la persona, es decir, una década después de que empezó a afectar el cerebro, atrofiándolo. Cuando los médicos logran identificarla, la persona ya sufre de una

pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales, debido a que las células nerviosas (el cerebro tiene alrededor de 100 millones de neuronas) mueren en mayor cantidad.

Por otro lado, factores socioeconómicos como un nivel educativo bajo y pocos ingresos, también están asociados con un riesgo mayor de padecer Alzheimer y otras demencias. La "reserva cognitiva", la capacidad del cerebro para tolerar mejor los efectos de la enfermedad, están relacionados con la educación recibida, la participación en actividades de esparcimiento e intelectuales,

el control del estrés y la depresión.

Ante este estado de situación con respecto a la EA, el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires y la Dirección de Salud Mental junto con Alzheimer Argentina decidieron implementar el PEATC para brindar la mejor cobertura a la población de la Provincia de Buenos Aires en todo lo relativo a la EA y otros Trastornos Cognitivos

1. Objetivos:

1.1. Objetivo General:

•Reconocer a la EA como uno de los principales problemas de salud de la población mayor de 65 años en la Provincia de Buenos, garantizar desde el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires el acceso a la mejor cobertura asistencial a los ciudadanos bonaerenses afectados por la EA. e implementar acciones de prevención y detección temprana de la EA.

1.2. Objetivos Específicos:

- •Abordar desde la promoción y prevención la EA.
- •Implementar acciones de detección temprana de la EA y otros Trastornos Cognitivos a nivel de la Atención Primaria de la Salud para retrasar la aparición de los síntomas y reducir la prevalencia de la EA en los próximos años.
- •Capacitar en forma permanente al médico de atención primaria sobre la EA y otros Trastornos Cognitivos para lograr un diagnóstico precoz.
- •Coordinar con los Municipios la integración de las acciones preventivas y asistenciales de los servicios del primer nivel con el segundo y tercer nivel para el diagnóstico y el tratamiento de la EA y otros Trastornos Cognitivos en el ámbito de la Provincia de Buenos Aires
- •Fortalecer los espacios de atención en el segundo nivel para esta patología.
- •Difundir adelantos en diagnóstico y tratamiento.
- •Generar grupos de ayuda para familiares y cuidadores que sufran de esta enfermedad.
- •Detección temprana de trastornos cognitivos y de trastornos de la memoria, en la población de la Provincia de Buenos Aires comprendida entre los 55 y 75 años de edad.

2. Dispositivo Asistencial

La Dirección Provincial de Hospitales a través de la Dirección de Salud Mental del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires pondrá a disposición del PEATC la Red de Servicios de Salud Mental y de Neurología de los Hospitales Generales y de los Hospitales Psiquiátricos Monovalentes dependientes de la Dirección Provincial de Hospitales y de la Dirección de Salud Mental del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Esta Red de Servicios brindará asistencia en tratamientos ambulatorios y en aquellos casos que así lo requieran también brindarán atención en interna-

ción psiquiátrica como última alternativa terapéutica. También forman parte de la Red los recursos humanos provinciales que se encuentran trabajando en el primer nivel de atención.

3. PEATC, ACCIONES Período 2010/2011:

El 21 de septiembre 2010 el Viceministro de Salud Provincial, Sergio Alejandre, junto al Director de Salud Mental de la Provincia de Buenos Aires Dr. Anibal Areco y el Presidente de Alzheimer Argentina Dr. Luis Ignacio Brusco pusieron en marcha el **Programa Provincial contra la Enfermedad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos -PEATC-,** durante un acto que se llevó a cabo en el Hospital provincial "Eva Perón" de San Martín, en el marco del Día Mundial de lucha contra esta enfermedad.

Con la puesta en marcha del nuevo Programa, la cartera sanitaria provincial apunta a implementar acciones de prevención y detección temprana de esta enfermedad; garantizar el acceso a la cobertura asistencial para los ciudadanos afectados y la provisión continua de medicamentos; además de brindarle apoyo terapéutico al paciente y su familia.

El viceministro, en tanto, dejó sentada la vocación del ministerio de "apoyar la implementación de programas para enfermedades como el Alzheimer, que en su mayoría la sufren nuestros adultos mayores", y agregó que "desde el Estado tenemos la obligación de ayudarlos a que transcurran esta etapa de su vida lo mejor posible". El Programa Provincial contra la enfermedad de Alzheimer tiene como dispositivo asistencial propuesto, en una primera etapa, la selección de seis hospitales generales y psiquiátricos de la Provincia, que pondrán a disposición del PEATC su Red de Servicios de Salud Mental y de Neurología.

De esta manera, se llevarán adelante las estrategias del Programa en los tres niveles de atención del Alzheimer mediante la prevención; la asistencia tanto psiquiátrica como neurológica y la rehabilitación de los afectados. Además, está previsto coordinar acciones conjuntas con ONGs especializadas en el tema para brindar asistencia terapéutica a familiares y cuidadores de estos pacientes. Además de Alejandre, Areco y Brusco, participaron del acto el Director Provincial de Hospitales, Claudio Ortiz; el Director del Hospital "Eva Perón" de San Martín, Ricardo Algranati; el doctor Carlos Mangone, presidente de la Liga Argentina de Lucha contra el Alzheimer, y representantes de la Región Sanitaria V.

26 Abril 2011 JORNADA SOBRE LA ENFERMEDAD DE AL-ZHEIMER EN EL HOSPITAL ALENDE DE MAR DEL PLATA

El "Programa de la Enfermedad de Alzheimer y

otros trastornos cognitivos" –PEATC- realizó el jueves 28 de abril una Jornada de Capacitación en el HIGA Alende de Mar del Plata y en la sede de la Región Sanitaria VIII.

Durante el encuentro, organizado junto con la Dirección de Capacitación de Profesionales, se abordaron los alcances del Programa lanzado por el Ministerio de Salud provincial en septiembre del año pasado, para implementar acciones de prevención y detección temprana de la EA.

La jornada se dividió en una parte dirigida a los profesionales y al equipo de salud del Hospital Alende, donde funciona desde hace 10 años una Unidad de Tercera Edad para atender a pacientes con deterioros cognitivos. Durante la tarde, en la sede de la Región Sanitaria VIII, se llevó a cabo la otra capacitación sobre "Cuidados y acompañamiento de pacientes con EA" destinada al público en general, promotores de salud, cuidadores y familiares.

Viernes 1° de julio 2011 Jornada sobre la Enfermedad de Alzheimer en Tandil

El viernes 1º de julio se realizó en Tandil una Jornada de Capacitación en el marco del Programa Provincial de la Enfermedad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos PEATC, en la Biblioteca Hospital Municipal "Ramón Santamarina" de Tandil.

La actividad fue organizada de manera conjunta por las Subsecretarías de Planificación y la de Coordinación y Atención de la Salud, el Municipio de Tandil y Alzheimer Aregentina

La apertura estuvo a cargo del director provincial de Salud Mental, Aníbal Areco, quien disertó sobre los alcances del PEATC, el secretario de Salud de Tandil, Luciano Grasso y el Presidente de Alzheimer Argentina Dr. Luis Ignacio Brusco.

La capacitación estuvo dirigida a los profesionales de los distritos que conforman la Región Sanitaria VIII.

Los principales temas tratados fueron:: trastornos del comportamiento, diagnóstico precoz, y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Por la tarde en la sede del Grupo de Apoyo contra el Mal de Alzheimer Tandil -GAMAT- se dictó una capacitación en cuidado y acompañamiento de pacientes con esta patología, destinada a familiares, promotores y acompañantes terapéuticos.

4. Provisión de Psicofármacos para el tratamiento de la EA:

Desde el PEATC, el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires garantiza la provisión gratuita de los medicamentos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.



Dr. Ramiro Linares, Médico Neurólogo, CENEU - Centro de Neurociencias de Bahía Blanca

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un compromiso degenerativo progresivo de origen desconocido que afecta al tejido cerebral y que, históricamente, fue definido como un cuadro "no vascular". Esta categorización del problema ha sido en parte responsable de la ausencia de estudios orientados a los factores de riesgo vasculares, subestimándolos como causa de los procesos patológicos que definen a la EA. Este encasillamiento ha ocurrido a pesar de haberse informado, con altísima frecuencia, la detección de lesiones vasculares en un gran porcentaje de los pacientes con EA (30-60%), mientras que se ha descripto enfermedad de Alzheimer en el 40 al 80 % de los pacientes diagnosticados como portadores de cuadros de demencia vascular.

En los últimos años, una afluencia cada vez más insistente de estudios científicos, ha ido cambiando paulatinamente los criterios relacionados con el concepto "no vascular" del cuadro que, progresivamente, fue justificándose en un eje neuro-vascular que aparece como responsable necesario en la generación y/o evolución de la enfermedad de Alzheimer.

Así es que, de manera progresiva, se han descripto cada vez más factores de riesgo que, considerados clásicamente como favorecedores de enfermedad vascular, aparecen ahora como responsables también del deterioro cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer. De esta manera la hipertensión, la ateroesclerosis, la enfermedad cardíaca, la hiperhomocisteinemia, la dislipemia, el alelo épsilon 4 de la ApoE, la edad avanzada, el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes, entre otros, son todos factores de riesgo combinados para demencia vascular y enfermedad de Alzheimer. Podemos citar, como dato relevante, que el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer esta aumentado 3 veces en las personas que presentan un compromiso ateroesclerótico severo. Incluso la tendencia general es a considerar al compromiso vascular como un evento previo, por lo menos varios años anterior, a la aparición del cuadro cognitivo. Este compromiso es expresado en varios trabajos científicos que también intentan explicar la patogénesis de la EA como parte de un proceso vascular. Dichos trabajos describen un daño endotelial que llevaría a una acumulación de Amiloide β. Este depósito provocaría progresivamente un mayor compromiso vascular y ocasionaría un proceso neurodegenerativo que, gradualmente, guiaría hacia el deterioro cognitivo progresivo.

En esta progresión cíclica de daño vascular y deterioro cognitivo se detecta también la asociación de anomalías funcionales y estructurales de la microvasculatura cerebral. Estas pueden contribuir tanto al inicio como a la progresión de la neurodegeneración en enferme

dad de Alzheimer, detectando en la bibliografía trabajos realizados con PET y SPECT donde se observan imágenes que sugieren que la afectación vascular precede incluso al inicio de la progresión del deterioro cognitivo. Entre las numerosas anomalías detectadas en la microvasculatura cerebral relacionadas con los procesos de EA, podemos describir atrofia e irregularidades de las arteriolas y capilares, incluso con una reducción en la densidad de dicha microvasculatura, un aumento del número de vesículas picnóticas en las células endoteliales, aumento del colágeno IV, ruptura de la membrana basal, etc. A esto se suma la detección de niveles elevados de marcadores de disfunción endotelial como E-selectina y VCAM-1 (molécula responsable de la adhesión de los leucocitos al endotelio y que juega un papel fundamental en los mecanismos inflamatorios), detectados en plasma de individuos con desarrollo de EA v demencia vascular.

La evaluación ultraestructural de la barrera hematoencefálica (BHE) en los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestra también alteraciones celulares como la disminución de la densidad mitocondrial, aumento de la picnocitosis, acumulación de colágeno y cambios necróticos focales, teniendo todos estos cambios un correlato directo también con la edad avanzada y la aparición de demencia.

Las alteraciones vasculares no solo son observadas como cambios microscópicos, sino que también están aumentadas estadísticamente en la EA las distorsiones vasculares como Kinking, tortuosidades y loops.

La pérdida neuronal de la enfermedad de Alzheimer puede ser un resultante de: los cambios ocurridos en la angio-arquitectura, la disminución del flujo sanguíneo cerebral, y una utilización del oxígeno alterada; que llevan a un compromiso de la microcirculación. Otro aspecto interesante es la relación topográficamente directa entre la ubicación de los capilares alterados y las placas neuríticas descripta en algunos trabajos. La unidad neurovascular, que incluye a las células endoteliales de la microvasculatura y a los astrocitos es la encargada de regular la permeabilidad de la BHE. El aumento de la permeabilidad de esta barrera tendría un rol importante en la progresión de la EA, al permitir el ingreso al sistema nervioso central de sustancias neurotóxicas como citoquinas proinflamatorias y lípidos.

Inflamación y enfermedad de Alzheimer

La inflamación es la más clara representación de la respuesta tisular a la injuria, y el desarrollo de los mecanismos que esta involucra serían una conexión clave entre las anomalías vasculares y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. La inflamación crónica, caracterizada por la presencia de elevadas concentraciones en plasma de proteína C reactiva (reactante plasmático de fase aguda), en asociación con un aumento del riesgo de ateroesclerosis, ha sido fehacientemente documentada

en el contexto de la EA.

Un creciente número de estudios muestran también la presencia de marcadores de inflamación en el cerebro con EA. Han sido descriptos, entre otros, aumento de citoquinas y quimioquinas (citoquinas proinflamatorias que activan y dirigen el tráfico de diferentes subpoblaciones de leucocitos), así como también acumulación de microglia activada en la periferia de las lesiones propias de la enfermedad de Alzheimer. Incluso el estudio de Framingham reportó una asociación entre el aumento de producción de citoquinas (IL-1 y FNTa) por monocitos de sangre periférica y aproximadamente la duplicación del riesgo de incidencia de EA.

La neurodegeneración observada en la enfermedad de Alzheimer es el resultado de un proceso patogénico progresivo, que incluye mecanismos inflamatorios iniciados mucho antes de la aparición de la sintomatología cognitiva asociada con la enfermedad. La expresión temprana de mediadores inflamatorios en el cerebro con EA por parte de células no neuronales, incluyendo células endoteliales, surge como un paso critico en el desarrollo de la enfermedad.

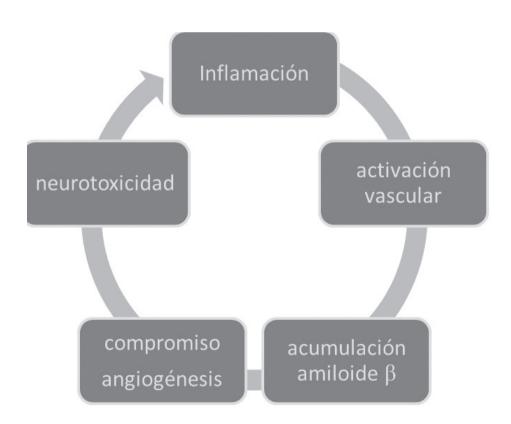
Comparada con la microvasculatura de controles de edad comparable, el cerebro con enfermedad de Alzheimer, revela niveles significativamente elevados de factores inflamatorios como óxido nítrico, trombina, FNT α , TGF β , IL y MMPS. Se genera un circulo patológico donde la inflamación precede al depósito de Amiloide β , y este cambio promueve la liberación de mediadores inflamatorios generando una afectación destructiva viciosa del tejido cerebral. La exposición de las células endoteliales cerebrales al Amiloide β genera la aparición de mayor cantidad de respuestas proinflamatorias.

Otra de las situaciones habitualmente relacionadas con los mecanismos de inflamación es la activación de procesos de angiogénesis, que ocurre como un evento secundario a la liberación de factores pro angiogénicos. Aquí nos encontramos con una interesante particularidad. La hipoperfusión cerebral, presente en la enfermedad de Alzheimer y la generación de hipoxia aumenta los valores de VEGF (factor de crecimiento endotelial), que es un potente mediador de la angiogénesis. Dicho aumento es tan relevante que los valores intratecales de VEGF en la EA se relacionan con la severidad clínica v el grado de progresion del cuadro y con los niveles intratecales de Amiloide β. Además, la microvasculatura cerebral expresa y libera una gran cantidad de proteínas inflamatorias (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα, TGFβ, MCP-1) varias de las cuales implicadas en la angiogénesis. Es aquí donde surge un aspecto llamativo de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de la acción de todos estos factores pro angiogénicos presentes en la EA, numerosos estudios muestran una disminución de la densidad microvascular en el cerebro afectado por esta patología. Esto representaría la existencia de un proceso de inhibición del desarrollo vascular, probablemente de origen multifactorial, que podría incluir un efecto anti angiogénico del Amiloide β , entre otros mecanismos, y que inhibiría a los procesos de angiogénesis naturalmente presentes en el tejido inflamado.

Al no formarse nuevos vasos, no existirían señales que, por mecanismos de feedback negativo, disminuyan la activación endotelial y la liberación inflamatoria. Esta inhibición de la angiogénesis con la consiguiente falta de mecanismo regulador adecuado podría jugar un papel relevante en el proceso patológico. Los productos y mediadores surgidos de este endotelio disfuncional podrían ser los responsables potenciales de causar daño neuronal progresivo.

Además de las interacciones y mecanismos citados hasta aquí, podemos describir otro elemento clave que estaría representado por la relación entre la activación endotelial y la lesión neuronal. Las células endoteliales son moduladoras claves de la inflamación y la angiogénesis, siendo el blanco habitual de los factores de riesgo cardiovascular. La disfunción vascular y la injuria endotelial son reconocidos como mediadores claves en

el desarrollo de la enfermedad ateroesclerótica cardiovascular. A pesar de las diferencias entre la vasculatura periférica y el tejido cerebrovascular, muchos de los mismos mecanismos, con algunas variantes, contribuyen al daño endotelial cerebral. Allí el compromiso funcional en respuesta a la injuria ocurre mucho antes de la expresión clínica de la enfermedad. Esta disfunción endotelial está fuertemente ligada a mecanismos de inflamación crónica, mecanismos que cada vez con más solidez se conocen ligados a procesos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer. A nivel cerebral, la microcirculación es una especie de interfaz dinámica que sirve como origen o fuente, y a su vez como blanco. de las proteínas inflamatorias. Las células endoteliales cerebrales regulan el medio neuronal con su función de síntesis de factores, como los relacionados con los procesos inflamatorios y su función como barrera hematoencefálica. Esta microvasculatura cerebral juega un papel crucial en un círculo patológico de eventos donde la inflamación precede al depósito de Amiloide β y este depósito promueve a su vez una mayor liberación de mediadores inflamatorios.



Conclusión

La disfunción cerebrovascular es reconocida desde hace tiempo como un factor propio del desarrollo de ACV y de demencia vascular. Más recientemente se ha sumado evidencia sugerente de que el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer estaría fuertemente ligado a la presencia de una problemática vascular. La descripción de nuevos factores de riesgo, acompañados del conocimiento de nuevas conductas y medidas preventivas a tomar; el hallazgo de particularidades fisiopatológicas de la barrera hematoencefálica, de la generación de mecanismos pro inflamatorios y de la inhibición de los mecanismos naturales de la angiogénesis frente al pro-

ceso de injuria e inflamación son objetivos claros de investigación futura. La conjugación del compromiso vascular y la acumulación de Amiloide β se presenta como una asociación necesaria dentro del proceso de enfermedad. Progresivamente van surgiendo estudios que respaldan y solidifican la presencia de conceptos vasculares en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, abriendo nuevas puertas a conocer mecanismos fisiopatológicos que brindan posibles blancos para el diseño de un bagaje de medicamentos con un sentido novedoso y esperanzador.



Bibliografía

- (1) Zlokovic BV: Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. Trends Neurosci 2005, 28:202-208
- (2) Zlocovic BV, Deane R,Sagare AP: Low density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid β- peptide elimination from the brain. J.Neurochem 2010, 115:1077-1089
- (3) Grammas P: A damaged microcirculation contributes to neuronal cell death in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000, 21:199-205
- (4) Scheibel AB: Changes in brain capillary structure in aging and dementia. Senile Dementia 1984, 137-149
- (5) Miklossy J: Cerebral hypoperfusion induces cortical watershed microinfarcts which may further aggravate cognitive decline in Alzheimer's disease. Neurol Res 2003, 25: 606-610
- (6) Altman R, Rutledge JC: The vascular contribution to Alzheimer's disease. Clin Sci (Lond) 2010, 119: 407-421
- (7) Grammas P: Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neuroinf 2011, 8:26-38
- (8) Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S: Metabolic Syndrome and Alzheimer's disease: A link to a vascular hypothesis? CNS Spectr. 2008; 13(7): 606-613

Manifestaciones clínicas y neuropsicológicas producidas por lesiones en el lóbulo frontal

Dr. Federico Rebok

Médico Especialista en Psiquiatría y Medicina Legal, Médico de planta, Servicio de Internación de Guardia, Hospital "Dr. Braulio A. Moyano", Carrera de especialistas derivada de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina, UBA, Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA

El lóbulo frontal yace por delante de la cisura central (de Rolando) y por encima de la cisura lateral (de Silvio). De todas las partes que conforman la corteza, el lóbulo frontal es el que muestra el mayor desarrollo en los seres humanos (en comparación con otros primates), y abarca un tercio del volumen cortical total. Se trata de una de las adquisiciones humanas filogenéticamente más nuevas, y por ello no resulta extraño que sea una de las últimas regiones del Sistema Nervioso Central en terminar de madurar y mielinizarse.

El lóbulo frontal se divide en diferentes áreas:

•El área precentral, que se ubica en la circunvolución de idéntico nombre. Histológicamente, se caracteriza por la ausencia casi total de capas granulosas y el predominio de células nerviosas piramidales. Las células piramidales gigantes de Setz, que miden hasta 120 IJ~ de largo y 60 IJm de ancho, se concentran sobre todo en la parte superior de la circunvolución precentral y el lobulillo paracentral; su número desciende hacia delante, en la circunvolución precentral o hacia abajo hacia la cisura Silviana. Las células de Setz sólo representan un 3 % de las fibras corticoespinales.

El área precentral puede dividirse en regiones posterior y anterior:

-La región posterior, conocida como área motora, área motora o primaria o área 4 de Brodmann.

Se encarga de los movimientos del lado opuesto del cuerpo, así como de la contracción de grupos musculares vinculados con la realización de un movimiento específico. Aunque su estimulación no produce movimientos homolaterales aislados, se producen movimientos bilaterales de los músculos extraoculares, los músculos de la parte superior del rostro, la lengua, mandíbula, la laringe y la faringe.

La función del área motora primaria consiste en llevar a cabo los movimientos individuales de diferentes partes del cuerpo. Como ayuda para esta función, recibe numerosas fibras aferentes desde el área premotora, la corteza sensitiva, el tálamo, el cerebelo y los ganglios basales. La corteza motora primaria NO es responsable del programa de patrón de movimiento, sino que es la estación final para la conversión del programa en la ejecución del movimiento.

-La región anterior, conocida como área premotora, área motora secundaria, o área 6 de Brodmann, v partes de las áreas 8, 44, v 45.

El área premotora, que es más ancha hacia arriba que en la parte inferior y se estrecha hacia abajo hasta quedar limitada a la parte anterior de la circunvolución precentral, no tiene células piramidales gigantes de Betz.

El área premotora se encarga de los movimientos musculares similares a los obtenidos por estimulación del área motora primaria; sin embargo, es necesaria una estimulación más intensa para producir el mismo grado de movimiento.

El área premotora recibe numerosas aferencias desde la corteza sensitiva, tálamo y ganglios basa les. La función del área premotora consiste en almacenar programas de actividad motora reunidos como resultado de la



experiencia pasada. Así, el área premotora programa la actividad del área motora primaria. Participa especialmente en el control de movimientos posturales groseros a través de sus conexiones con los ganglios basales.

- •El área motora suplementaria se ubica en la circunvolución frontal medial sobre la superficie medial del hemisferio y por delante del lobulillo paracentra1. La estimulación de esta área da como resultado movimientos de las extremidades contralaterales, pero es necesario un estímulo más fuerte que cuando se estimula el área motora primaria.
- •El campo ocular frontal se extiende hacia delante desde el área faciál de la circunvolución precentral hacia la circunvolución frontal media (partes de las áreas 6, 8 Y 9 de Brodmann). La estimulación eléctrica de esta región causa movimientos conjugados de los ojos, especialmente hacia el lado opuesto. La vía exacta seguida por las fibras nerviosas desde esta área no se conoce, pero se cree que se dirigen hacia el tubérculo cuadrigémino superior del mesencéfalo. El tubérculo cuadrigémino superior está conectado con los núcleos de los músculos extraoculares por la formación reticular. Se considera que el campo ocular frontal controla los movimientos de rastreo voluntarios del ojo y es independiente de estímulos visuales. El seguimiento involuntario con los ojos de objetos que se mueven comprende el área visual de la corteza occipital con la cual está conectado el campo ocular frontal por fibras de asociación.
- •El área motora del lenguaje (de Broca) se ubica en la circunvolución frontal inferior entre las ramas anterior y ascendente, y las ramas ascendente y posterior de la cisura lateral (áreas 44 y 45 de Brodmann). En la mayoría de las personas, este área es importante en el hemisferio izquierdo o dominante y su ablación da como resultado parálisis del habla. En aquellos individuos en quienes el hemisferio derecho es dominante, tiene importancia el área en el lado derecho. La ablación de esta región en el hemisferio no dominante no tiene efecto

sobre el lenguaje.

El área del lenguaje de Broca produce la formación de palabras por sus conexiones con las áreas motoras primarias adyacentes; son estimulado apropiadamente los músculos de la laringe, boca, lengua y paladar blando y los músculos respiratorios.

•La corteza prefrontal es un área extensa que se ubica por delante del área precentral e incluye la mayor parte de las circunvoluciones frontales superior, media e inferior, las circunvoluciones orbitarias, gran parte de la circunvolución frontal medial y la mitad anterior de la circunvolución del cuerpo calloso (áreas 9, 10, 11 Y 12 de Brodmann). Gran número de vías aferentes y eferentes conectan el área prefrontal con otras áreas de la corteza cerebral, tálamo, hipotálamo, y cuerpo estriado. Las fibras frontoprotuberanciales también conectan esta área con el cerebelo a través de los núcleos de la protuberancia. Las fibras comisurales del fórceps menor y rodilla del cuerpo calloso unen estas áreas en ambos hemisferios cerebrales.

El área prefrontal está vinculada con la formación de la personalidad del individuo. Como resultado de las aferencias provenientes de muchos sitios corticales y subcorticales, este área desempeña un papel como regulador de la profundidad de los sentimientos de una persona. También influye en la determinación de la iniciativa y el criterio de una persona.

Fisiología del Lóbulo Frontal

El lóbulo frontal presenta dos funciones fundamentales: por un lado, se encarga de modular las conductas propias del hombre, y por el otro, de regular las diferentes funciones cognitivas (síntesis de información, generación de estrategias para resolver problemas e implementación de planes de acción). Desde un punto de vista anátomo-funcional, se puede dividir a este lóbulo en tres regiones:

- Corteza Órbitofrontal
- •Corteza Dorsolateral
- •Corteza Frontomedial



Cualquiera de éstas puede sufrir una lesión. Dicha alteración puede ponerse en evidencia a través de métodos de diagnóstico estructural, tales como la TAC o la RMN; o a través de pruebas diagnósticas funciona/es. la Resonancia Magnética Funcional, el PET y los Tests Neuropsicológicos.

Alteración de la Corteza Órbitofrontal

La Corteza Órbitofrontal se encarga de inhibir las respuestas instintivas de la más diversa índole (emocional, conductual). Una lesión de la Corteza Órbitofrontal puede producir una alteración en el control del comportamiento y el humor. De esta manera, un individuo puede mostrar conductas desinhibidas acompañadas de una marcada impulsividad, irritabilidad con labilidad emocional, y falta de remordimiento. Pueden asociarse cuadros depresivos o aún hipomaníacos. Witze/sucht es el término alemán (introducido por Oppenheim en 1890) que hace referencia a la euforia y jocosidad inapropiadas que pueden presentar estos pacientes, y puede traducirse al castellano como "manía por la chocarronería". Además de la pérdida del insight, estos individuos carecen de capacidad empática en sus relaciones interpersonales (el "insight" del otro), y habitualmente presentan conductas antisociales: realizan comentarios burlones y pueriles y bromas sexuales fuera de lugar. Progresivamente puede detectarse una merma en su higiene y aseo personal. Se muestran incapaces de preservar su fuente laboral y de mantener relaciones personales a largo plazo. No pueden evitar meterse en problemas. Se los considera portadores de una "sociopatía adquirida", remedando esta última al trastorno de la personalidad antisocial. Kleist afirma que existe en estos paciente una alteración en su Yo Social o Comunitario.

A este respecto, conviene recordar el caso paradigmático de Phyneas Gage (1848), un ingeniero ferroviario cuyo trabajo consistía en colocar explosivos y hacerlos detonar. Para tal propósito, hacía un agujero, colocaba el explosivo, y luego lo cubría con arena, utilizando una mecha y una barra de hierro para hacer estallar la pólvora. Por error, Gage colocó la barra de hierro directamente sobre la pólvora, y al producirse repentinamente la explosión, la barra de hierro atravesó su cráneo. Sin embargo, Gage no perdió la conciencia y acudió al hospital. Gage no murió. Vivió 20 años más, pero se produjo una profunda transformación de su personalidad: pasó

de ser un empleado excepcional, respetuoso y fiable, a presentar conductas sociales inadecuadas y groseras. Sus amigos afirmaban que "Gage ya no era Gage". Las lesiones del lóbulo frontal también habían sido descriptas por Leonor Welt (1888), y en nuestro país, Goldar y Outes (1972) describieron el famoso caso Lagorio quien, como consecuencia de un traumatismo cerrado de cráneo, sufrió un profundo cambio en su conducta social secundario a la lesión orbitaria anterior que provocó una desaferentación parcial de la corteza temporal basolateropolar.

Como dijimos anteriormente, los pacientes se muestran incapaces de inhibir las acciones y respuestas desencadenadas por los objetos. Todo objeto del ambiente emitirá un acto: de esta manera, el paciente presentará una notable tendencia a recoger objetos, por ejemplo el cenicero o la lapicera del entrevistador, y a usarlos o hacer una pantomima de su uso (conductas de utilización). También podrá imitar las conductas del entrevistador o de la persona que se encuentre a su lado (conductas de imitación).

Los déficits neuropsicológicos suelen ser mínimos en estos pacientes, y pese a la presencia de alteraciones en su conducta, pueden presentar buenos rendimientos en los tests de inteligencia. En traumatismos severos o cuando existe algún tumor compresivo, puede aparecer la anosmia como signo neurológico a considerar.

Alteraciones de la Corteza Dorsolateral

En contraste con lo anteriormente expuesto, los pacientes con lesiones de esta región suelen presentar una gran variedad de déficits neuropsicológicos.

La Corteza Prefrontal constituye el sustrato anatomofuncional de la working memory, la facultad cognitiva que permite mantener la información «on-Iine» durante breves períodos de tiempo. Los pacientes con lesiones que afectan esta región tendrán alterada la capacidad para recuperar la información, presentarán signos de perseveración, serán incapaces de elaborar estrategias adecuadas para resolver problemas complejos, verán alterada su capacidad para la toma de decisiones y verán reducido su nivel de abstracción.

Si durante el período agudo posterior a un accidente cerebrovascular (ACV) la lesión compromete a la corteza dorsolateral izquierda, podrá manifestarse entonces un cuadro depresivo.



A continuación se detallan los tests neuropsicológicos más relevantes a la hora de evaluar cada alteración en particular:

Alteración	Test que la evalúa	Qué se evalúa
		Evocación y
Déficit en la recuperacion de la información	Word List Memory	reconocimiento
	Hechos Históricos	Memoria Remota
	500 7	Capacidad para generar
	FAS Test	lista de palabras Memoria que demanda
	CVLT	esfuerzo
		Mantenimiento del
Dificultad para cambiar la atención	wcsr	set
	WCST	
	Go - No Go Test	
		Errores de
		perseveración
	Alternating Programs	
	Reciprocal Programs	
Incapacidad para elaborar estrategias adecuadas		Construcciones
para la resolución de problemas complejos	Figura de Rey	complejas
	Novel Figure Generation	Fluencia
		Planeamiento
	Tower of London	avanzado
	Alternating Programs	
	Reciprocal Programs	
		Programación de
		actos motores
	Go - No Go Test	secuencia les
	Serial Hand Sequences	
	Multiple Loops	
Alteración en la capacidad de abstracción	Proverbios	
	Similitudes y diferencias	
		Realización de dos
Reducción en la capacidad de control mental	Consonant Trigrams	tareas
		Reversión de tareas
	Recitar los meses del año en el	automáticas
	orden cronológico inverso	
		Supresión de
		respuestas
		habituales a favir de
	Stroop Colour - Word Test	nuevas respuestas
	Trails B	

La mayoría de los tests han sido mencionados en su idioma original, y la descripción de los mismos escapa a los objetivos del presente trabajo.

Alteración de la Corteza Frontomedial

Los pacientes con alteración de la Corteza Frontomedial, especialmente aquellos que presentan lesiones que comprometen el cíngulo anterior, suelen presentar un síndrome apático. La falta de espontaneidad suele dominar el cuadro. Los pacientes pierden la motivación, se muestran poco expresivos, desinteresados y despreocupados; su reactividad emocional a los eventos positivos o negativos del ambiente se vuelve prácticamente nula. Presentan una escasa adherencia a sus actividades sociales, laborales y recreativas habituales. Pierden el interés en aprender y en emprender nuevas experiencias. Se muestran displicentes en temas concernientes a la salud, la familia o el futuro. Se vuelven incapaces de sostener o iniciar nuevas actividades.

Si la lesión afecta el área motora suplementaria de la región fronto!!ledial, una marcada *akinesia* acompaña el cuadro. Los pacientes no pueden iniciar un acto motor, presentan dudas al comienzar todo nuevo movimiento, y su rostro pierde todo atisbo de mímica.

Si se produce una afectación **bilateral** del cíngulo anterior, se establece el cuadro conocido como *mutismo akinético*, en el cual los pacientes se encuentran vigiles y siguen con su vista todo lo que sucede en el ambiente. Presentan mudez espontánea en ausencia de parálisis alguna, y sólo realizan actividades sencillas como comer, orinar o defecar si se los instruye específica mente. Ocasionalmente pueden acomodar su postura, o realizar pequeñas declaraciones. No presentan conciencia de dolor ni de enfermedad.

Los déficits neuropsicológicos suelen ser mínimos. Pacientes con lesiones en el cíngulo anterior suelen mostrar alteraciones en el wcsr y en el Go - No Go Test. Pacientes con lesiones mediales izquierdas pueden presentar una afasia motora transcortical (discurso espontáneo reducido, con preservaClon de la repetición y ecolalia), y aquellos con daños en los territorios adyacentes al cuerpo calloso pueden manifestar una apraxia callosa o movimientos apráxicos de miembros izquierdos.

La afectación medial del homúnculo de Penfield puede producir paresia y alteraciones sensitivas de miembro inferior izquierdo e incontinencia urinaria. El chupeteo, el hociqueo, y el grasping suelen estar presentes en pacientes con lesión medial frontal.

Se pueden observar cuadros maníacos o hipomaníacos en lesiones de la corteza frontomedial derecha producidas por ACV o traumatismos.

Etiología

La Corteza Órbitofrontal suele verse afectada en los traumatismos encefalocraneanos (TEC) que involucran la corteza frontal inferior y sus conexiones (sustancia blanca). También son frecuentes los tumores subfrontales compresivos, especialmente los meningiomas y los adenomas cromófobos, y los ACV hemorrágicos secundarios a la ruptura de aneurismas de la arteria comunicante anterior. Entre otras causas de síndrome órbitofrontal se encuentran la demencia frontotemporal, los ACV isquémicos, las infecciones, psicocirugías y enfermedades desmielinizantes.

Similares causas pueden observarse en las alteraciones de la Corteza Dorsolateral, y lo más frecuente suele ser que ambas cortezas (la dorsolateral y la órbitofrontal) resulten afectadas en conjunto.

Las alteraciones de la Corteza Frontomedial suelen ser producidas por ACV. Los ACV isquémicos de la arteria cerebral anterior y los meningiomas suelen producir una afectación unilateral del cíngulo anterior. La afectación bilateral del cíngulo anterior (generalmente por ACV, tumores de la línea media, TEC o hidrocefalia) produce el cuadro conocido como mutismo akinético.

Exámenes complementarios

Deben realizarse estudios que descarten cuadros de demencia o pseudodemencia: perfil tiroideo, serología para sífilis, niveles de vitamina 812 y ácido fólico en sangre, y ANA.

La TAC sin contraste es útil en el diagnóstico de ACV. La RMN resulta más sensible y específica para mostrar tumores, atrofia foca I o difusa, hematomas subdurales o patología vascular.

Los Tests Neuropsicológicos pueden resultar útiles a la hora de magnificar la extensión del daño cerebral y planificar un adecuado tratamiento cognitivo—conductual de rehabilitación.

El electroencefalograma (EEG) está indicado en caso de que se sospeche actividad epiléptica subclínica.

Tratamiento

No existen tratamientos específicos. Siempre debe tratarse la causa subyacente (ACV, TEC, tumores, etc.). Las lesiones de la Corteza Órbitofrontal pueden tratarse con una gran variedad• de fármacos, dependiendo de las manifestaciones clínicas: antipsicóticos, carbamazepina, antidepresivos, ácido valproico, propranolol, litio, trazodona, buspirona, benzodiazepinas.

La apatía que aparece tras la lesión de la Corteza Frontomedial puede tratarse con agonistas dopaminérgicos o psicoestimulantes. Los primeros son de primera elección ya que presentan menores efectos adversos a largo plazo.

En todos los casos debe hacerse psicoeducación, acompañada ésta de una adecuada terapia individual y familiar.

Conclusiones

El lóbulo frontal se encarga del control instintivo, de la motivación, y de la ejecución adecuada de la facultades cognitivas, todo lo cual diferencia evolutivamente al hombre del resto de las especies. Su disfunción puede generar graves problemas en la vida de relación del paciente. Si bien se han diferenciado tres regiones funcionales, y se conocen las causas que más frecuentemente las lesionan, aún no se ha logrado un adecuado tratamiento de las alteraciones clínicas que manifiestan estos pacientes. De todas formas, puede deducirse que el mismo deberá abarcar las esferas individual, familiar y psicofarmacológica, haciendo especial ahínco en la recuperación prematura de aquellas cualidades cognitivas más afectadas.

Bibliografía

- (1) Coffey CE, Cummings JL. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry.
- "Neurological Basis of Behavior". Second Edition. American Psychiatric Press. 2000.
- (2) Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Bailey JM, Harris G, Magnotta VA. Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. Neuroimage. 1999 Nov;10(5):500-19.
- (3) Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol 1993;50:873-880.
- (4) Cummings JL, Mega MS. Neuropsychiatry and behavioral neuroscience.

New York: Oxford University Press 2003.

- (5) Duffy JD, Campbell JJ. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and c1inical overview. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1994 Fall;6(4):379-387.
- (6) Fraticola GAN. Neuroanatomía de los trastornos del temperamento.

Clepios. 2003 Vol IX, nO 3, 107-110.

- (7) Fulton JF. Fisiología del Sistema Nervioso. 2a edición española. México D.
- F.: Editorial Atlante 1952.
- (8) Jufe G. Psicofarmacología Práctica. la edición. Buenos

Aires: Editorial Polemos 2001.

- (9) Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis de Psiquiatría. Traducción al castellano de la 8a edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S. A. 2001.
- (10) Kleist K. Diez Comunicaciones. Introducción a las localizaciones cerebrales en Neuropsiquiatría. la edición en castellano. Buenos Aires:

Editorial Polemos 1997.

- (11) Murad A. Orbitofrontal syndrome in psychiatry. Encephale. 1999 Nov¬Dec; 25 (6): 634-637.
- (12) Parkin AJ. Exploraciones en Neuropsicología Cognitiva. Madrid: Editorial Médica Panamericana 1999.
- (13) Salloway SP. Diagnosis and treatment of patients with "frontal lobe" syndromes. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1994 Fall;6(4):388-398.
- (14) Shallice T, Evans ME. The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. Cortex 1978;14:294-303.
- (15) Starkstein SE, Robinson RG. Mechanism of disinhibition after brain lesions. J Nerv Ment Dis. 1997 Feb;185(2):108-114.
- (16) Walton J. Brain's Diseases of the Nervous System. 10th edition, Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 1993.

Tratamiento de los

trastornos cronobiológicos y la psicosis en la vejez

Prof. Dr. Ignacio Brusco (a), Dra. Natividad Olivar (b) (a)Médico Neurólogo y Psiquiatra, Presidente de Alzheimer Argentina (www.alzheimer.org.ar), Presidenta de la Asociación Neuropsiquiátrica Argentina (A.N.A.), Director del Centro y la Carrera de Especialistas en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría-UBA (b)Co-autora. Médica, Coordinadora General A.N.A.

Las enfermedades neuropsiquiátricas comprenden principalmente tres grandes grupos de problemas: conductuales, cognitivos y cronobiológicos.

Los trastornos conductuales son los que se refieren a problemas psiquiátricos, dentro de los cuales los trastornos psicóticos son unos de los más importantes. Unidos a ellos también se pueden observar trastornos depresivos o trastornos obsesivos graves con componentes psicóticos. Esto se presenta fundamentalmente en el paciente anciano pero, en todos los casos, es importante saber qué tipo de fármaco corresponde utilizar. El segundo grupo de enfermedades neuropsiquiátricas abarca los trastornos cognitivos que afectan diferentes funciones intelectuales, también llamadas funciones superiores. Cuando estos trastornos están presentes se asocian directamente a trastornos conductuales; es decir, que a más trastornos conductuales mayores trastornos cognitivos y viceversa. Por ejemplo, si a un paciente con un cuadro psicótico, se le realiza una evaluación neurocognitiva o neuropsicológica, muy probablemente presentará mayor alteración en sus funciones intelectuales en la evaluación neurocognitiva.

Relacionado con los anteriores surge un tercer grupo de problemas: los trastornos cronobiológicos. Estos se asocian con pérdida de los ritmos biológicos, fundamentalmente del ritmo circadiano - un ritmo cercano a veinticuatro / veinticinco horas - que es el más importante y se debe tener en cuenta cuando se medican los trastornos psiquiátricos o conductuales del paciente, fundamentalmente en esta franja etaria, dado que, cuando se presentan trastornos cognitivos siempre existen trastornos cronobiológicos asociados y, en estas edades, siempre se producen cambios cronobiológicos; una pérdida de esta función que se manifiesta por ejemplo en la pérdida de sueño. En la tercera edad se duerme menos y menos profundo. Lo interesante de esto es que el sueño lento, que es el que el anciano va perdiendo, está muy presente en la adolescencia ya que es en este

tipo de sueño cuando se segrega somatotropina, que favorece el crecimiento en la infancia y la adolescencia. Esto motiva que los niños duerman tanto tiempo y los adolescentes aún más y, además, que les cueste tanto despertarse, porque éste es un sueño muy profundo que origina un alto umbral de despertar.

En la tercera edad se pierde otra parte del sueño que es el sueño REM, también llamado sueño con movimientos oculares rápidos (MOR en español). Sin embargo, dado que se pierde proporcionalmente más sueño lento que sueño REM, es el sueño profundo el que más disminuye.

El sueño REM es el responsable de muchas funciones fisiológicas. Tiene un alto porcentaje de presencia en el embrión; en el embrión y el feto se observa una gran proporción de sueño REM, así como en el recién nacido. Como tienen un bajo umbral de despertar, despiertan a menudo al igual que una persona anciana que también presenta mayor proporción de sueño REM a expensas de la pérdida del sueño profundo. Es decir, que muchos de los procesos del cerebro inmaduro vuelven a estar presentes en el cerebro envejecido.

La proporción porcentual de sueño lento es baja en el recién nacido y en el anciano, y está muy presente en el adolescente, factores que deben tomarse en consideración. Es por ello que en el tratamiento de los síntomas conductuales en la tercera edad debe tenerse presente si el paciente duerme mal, cómo duerme y qué tipos de psicofármacos corresponde emplear, teniendo en cuenta sus ritmos circadianos, dado que un medicamento no acciona igual de noche que de día. Por ejemplo, debido a los efectos extrapiramidales es más pertinente prescribir antipsicóticos con función hipnótica durante la noche si el paciente presenta falta de sueño, ya que de ese modo es posible generar dos procesos de mejoría al mismo tiempo: el de la psicosis y el de la falta de sueño. En cambio, es conveniente elegir el día como momento adecuado para administrar la medicación si el pacien

te duerme bien, dado que en este caso no es necesario indicar un medicamento antipsicótico con función hipnótica, porque si el medicamento antipsicótico produce sueño, se producirán más trastornos cognitivos.

Resumiendo, trastornos conductuales, cognitivos y cronobiológicos son tres procesos intrincados que coinciden en los trastornos psiquiátricos o neuropsiquiátricos del anciano; entre ellos patologías tan importantes como la enfermedad de Alzheimer, que presenta trastornos psiquiátricos y corresponde a casi el 70% de todas las demencias de la consulta médica.

Una de cada 3 personas actualmente sanas tendrá Alzheimer; es decir, que de toda la población 1 de 3 presentará esta patología; y 1 de 2 pacientes de 80 años tendrá Alzheimer y 1 de 20 pacientes de 60 años padecerá esta enfermedad.

Pero, ¿quiénes lo padecerán?, los que tengan más predisposición genética por la historia familiar, y los ancianos, ya que a más edad más se acrecienta el riesgo; fundamentalmente a expensas del trastorno neurocognitivo representado por el incremento de la muerte neuronal. Es decir, un envejecimiento acelerado del cerebro con muerte neuronal programada, que es lo que define a la enfermedad de Alzheimer. Esta patología deja de ser una enfermedad inusual, una enfermedad desconocida, para ser un problema sanitario presente en casi el 50% de nuestros adultos mayores. En altos porcentajes conlleva un trastorno psicótico asociado, por lo cual el manejo del antipsicótico en los ancianos es de central importancia.

La enfermedad tiene su comienzo con la presencia del trastorno fundamental cognitivo que es el de la memoria anterógrada episódica. La utilización de medicamentos erróneos, antipsicóticos, que compliquen los sistemas de memoria genera muchos problemas.

Se debe considerar que la memoria declarativa presenta 3 procesos en el tiempo. El primero que se manifiesta en la memoria inmediata o memoria de trabajo (working memory) que es memoria online, de segundos. Esta memoria lo que produce es el recuerdo del primer pelota, bandera y árbol del mini-mental; por ejemplo, es el recuerdo de un número de teléfono de forma inmediata que luego se olvida si no se le presta atención. Cuando se distrae a la persona se conoce al segundo tipo de memoria del mini-mental, que es la memoria anterógrada o memoria reciente y es una memoria totalmente diferente. La memoria inmediata es una memoria prefrontal: la working memory; la memoria reciente o anterógrada es una memoria hipocampal, por eso es tan diferente una de otra. La memoria inmediata se afecta principalmente en procesos psiquiátricos y psicológicos como el ADD (el déficit atencional), la depresión mayor, la psicosis esquizofrénica, el estrés post-traumático, el estrés agudo, los trastornos de ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo. Pero - a diferencia de las anteriores que son enfermedades más reconocidas en el campo de la psiquiatría - en la enfermedad de Alzheimer la memoria inmediata está conservada, la que está alterada es la memoria anterógrada, que es el segundo recuerdo de pelota, bandera y árbol. Entonces, cuando se realiza un test neurocognitivo como el Rey verbal lo que se observan son trastornos en el reconocimiento anterógrado.

Cuando se estudian pacientes con trastornos de memoria, y existen trastornos de la memoria inmediata en el sujeto, pueden corresponder a patología psiquiátrica como diagnóstico diferencial. En cambio, cuando se observan pacientes con enfermedad de Alzheimer los trastornos son de la memoria reciente que es el segundo recuerdo de pelota, bandera y árbol y se marca en una dificultad en un test como el Rey verbal, en una pérdida de la recuperación de la información, dando un diferente paradigma neuropsicológico.

Los antipsicóticos se clasifican en antipsicóticos típicos y atípicos, los típicos son neurolépticos; por lo cual los neurolépticos entre otras cosas bloquean la memoria inmediata, por bloqueo de la vía dopaminérgica de función estriado-frontal. No está indicado entonces prescribir medicamentos que bloqueen esta vía produciendo trastornos de la working memory cuando, además, el paciente tiene trastornos de la memoria anterógrada, pues haciéndolo generamos dos problemas en vez de uno.

Esto es importante porque hay enfermedades neuropsiquiátricas con trastornos conductuales, como la enfermedad de Alzheimer, en las que si se usan antipsicóticos típicos se bloquea el primer tipo de memoria, que es una memoria "on line" que tiene una función muy importante en la relación estriado-frontal. Si se bloquea el sistema estriado-frontal se produce un trastorno de memoria inmediata o working memory, que es la memoria de trabajo, que el paciente con Alzheimer tendrá indemne todavía durante tiempo prolongado. Por ello, sobre el trastorno anterógrado se agregaría la pérdida de la memoria de trabajo.

De lo anteriormente citado se desprende la importancia de no usar neurolépticos (antipsicóticos típicos) que son antipsicóticos viejos, dado que bloquean el sistema extrapiramidal.

Por otro lado, los problemas cronobiológicos en los pacientes ancianos, conforman un grupo de problemas, entre los cuales el insomnio es un tema principal. Además, se produce el aumento del coeficiente de variabilidad del sueño, siendo impredecible la hora del sueño, y el sundowning que es la excitación vesperal (la excitación a la tarde que, a veces, si no se interroga al paciente, no se conoce) es otro de los problemas. Esto se produce por una modificación en los ritmos biológicos y un cambio en la estructura de sueño como se mencionó anteriormente.

Mucho de los síntomas conductuales y cognitivos empeoran en la hora del atardecer en el paciente anciano, a

lo que se le denomina sundowning pero, generalmente, si no se indaga concientemente, la familia no lo comenta. Se debe conocer correctamente la farmacocinética del fármaco para poder ordenar este punto. Es decir, que la cronología está presente, no solamente en su función sino en la modificación que producen de la cognición y la conducta con el sundowning.

¿Por qué está alterada la cronobiología en el paciente con enfermedad de Alzheimer? Porque presenta déficit neuronal en el núcleo supraquiasmático - núcleo que regula la función biológica de los ritmos circadianos en el hipotálamo -, déficit de melatonina y déficit de las sinapsis y déficit del funcionamiento de los receptores de melatonina (ML1, ML2 y ML3). Es decir, es un trastorno global, tipo neurológico, endocrinológico, de la melatonina que es la señal del sueño, la señal de los ritmos. Entonces la agitación vesperal o sundowning es lo que produce trastornos cognitivos y conductuales al atardecer, comienzo de la noche, con aumento de la agitación, la deambulación, conductas repetitivas, la atención disminuida, alteraciones perceptivas con ilusiones y alucinaciones, sintomatología que disminuye durante el día. Entonces, la melatonina disminuve con los años. Si se observa la curva endocrinológica de otras hormonas, con la edad disminuye. Es decir, durante el envejecimiento tenemos un proceso de meseta de los sistemas biológicos, entre ellos el endocrinológico; y el cronobiológico, regulado por la hormona melatonina, no escapa a este proceso.

Lo interesante es que en la enfermedad de Alzheimer existe una función cronobiológica aún más disminuida, menor cantidad de melatonina, por lo cual en esta patología, el cerebro está más envejecido que el cuerpo. Es decir que el anciano con Alzheimer es un "viejo más viejo". Dentro de los que padecen esta enfermedad, los que peor conducta presentan son en primer lugar los que tienen genética APO-E 4 homocigota y luego los heterocigotas. Es decir que, dentro del Alzheimer, existen dos grandes grupos de pacientes, los que tienen genética apolipoproteína E 4 o sin 4. Existen tres variantes genéticas de Apo E: las números 2, 3 y la número 4. Las variantes heterocigotas u homocigotas 3-4 o 4-4 son las peores, conductuales, cognitivas y cronobiológicas, y los que empiezan temprano como enfermedad. Por lo cual dentro de los grupos de Alzheimer hay un grupo mucho peor.

Entonces, cuando se plantea la utilización de antipsicóticos en pacientes con trastornos psicóticos en la tercera edad comienza el problema; ¿qué utilizar? ¿típicos o atípicos? Los típicos son neurolépticos, y producen neuroleptización (bradicinesia, parkinsonismo, enlentecimiento intelectual), es decir son fármacos que se utilizan en la psicosis. Se utilizaban fuertemente en la psicosis en la juventud, para inhibir la conducta del paciente, conductual y cognitiva. Pero si se utiliza estos fármacos en los ancianos, se produce un gran problema

porque, además del bloqueo extrapiramidal del sistema estriatal-prefrontal con inhibición de la función de la memoria inmediata, se produce un segundo problema que es el síndrome extrapiramidal, el síndrome parkinsoniano secundario al bloqueo dopaminérgico que producen los neurolépticos, por lo cual al paciente con Alzheimer que tiene un gran problema, le agregamos otro constituido por el parkinsonismo que muchas veces, con este tipo de medicamentos, es irreversible. Es decir que produce un trastorno farmacológico de lo que en medicina se llama 'memoria farmacológica', y una vez que se produce no es reversible. Entonces se presenta bradicinesia, rigidez, trastornos en la marcha, y trastornos cognitivos de la working memory que se observa claramente en la enfermedad de parkinson, v trastornos en la función ejecutiva y en la velocidad de funcionamiento. Se le agrega entonces un Parkinson con bradicinesia en la marcha, con déficit de ejecución, de enlentecimiento de su función intelectual que era normal y con trastornos en la memoria inmediata.

La enfermedad de Alzheimer es la cuarta causa de muerte en la vejez, pero los pacientes no mueren directamente por padecer esta patología sino por los problemas asociados como caídas producidas por la bradicinesia y la apraxia en la marcha, fracturas, escaras, infecciones producidas, por ejemplo, por trastornos deglutorios al comer que producen neumonitis químicas o neumonitis aspirativas provocada al tragar saliva, que finalmente determinan infecciones agravadas como consecuencia de la administración de un antipsicótico típico.

Si a esto se le agrega que para contrarrestar a los neurolépticos se utilizan anticolinérgicos para mejorar las funciones parkinsonianas - como biperideno -, que están contraindicados en la vejez ya que la función colinérgica es parte de la función mnésica y parte de la función cognitiva, se le genera una demencia tóxica farmacológica por inhibición de la vía colinérgica que es parte de la vía central de la memoria.

Todo esto hace desaconsejar fuertemente los tratamientos con neurolépticos o antipsicóticos típicos. Por ello se plantea la utilización de antipsicóticos atípicos, pero esto produce una gran discusión a partir de la difusión de un estudio que compara todos los antipsicóticos atípicos titulado CATIE.

El estudio CATIE consistió en comparar los antipsicóticos atípicos, su efectividad y los índices de mortalidad, concluyendo que todos ellos muestran aumento de la mortalidad por producción de accidente cerebro vascular (ACV) en primer lugar y por diferentes motivos en segundo lugar, dado lo cual, actualmente, se considera que los antipsicóticos atípicos pueden aumentar la tasa de mortalidad.

En todos los grupos que utilizan antipsicóticos atípicos los pacientes presentan aumento de peso, diabetes e hiperlipidemias y, en los sujetos con demencia, fundamentalmente se observó asociación entre muerte por ACV y aumento indiscriminado de la mortalidad.

Pero si se comparan antipsicóticos atípicos con neurolépticos (típicos), estos últimos clínicamente aumentan también la mortalidad, con lo que se plantea el dilema de si son todos los antipsicóticos los que aumentan la mortalidad.

Obviamente, lo mejor entonces es no administrar psicofármacos, pero si hay que indicarlos es preferible usar los que menos dañen al paciente y, dentro de los antipsicóticos, los atípicos que menos bloqueen el sistema extrapiramidal.

Porque la inhibición del sistema de la memoria inmediata, la inhibición del sistema de la función ejecutiva que también depende del sistema extrapiramidal y el parkinsonismo con la bradiscinesia, los trastornos en la marcha y los deglutorios son evitados con los neurolépticos atípicos. Entonces debemos elegir el que menos patología extrapiramidal - parkinsonismo - produzca.

Se deben buscar diferentes opciones, como otro tipo de medicamentos, luminoterapia, cronobióticos o utilizar antipsicóticos más benignos en el caso que haya algún problema psiquiátrico en un paciente con psicosis en la tercera edad y no lo pueda manejar. ¿Cuáles son las propuestas entonces? La propuesta fundamental es la utilización de antipsicóticos que no produzcan síndromes extrapiramidales.

Se sabe que la condición es que un antipsicótico no produzca bloqueo dopaminérgico, parkinsonismo ni hiperprolactinemia. Cuanto más atípico menos parkinsonismo. El que produce menor cantidad de estos efectos indeseables es la clozapina, pero tiene muchos efectos secundarios como convulsiones y, fundamentalmente, produce disminución de neutrófilos con mucha frecuencia y gravedad. Es por ello que se deben probar dos antipsicóticos antes de usar el tercero que es la clozapina. ¿Cuál es la opción? es la quetiapina, que es el medicamento que reduce al máximo los fenómenos extrapiramidales y está autorizado para utilizar hasta dosis de 100 mg en la psicosis por Parkinson y las psicosis dopaminomiméticas (las producidas por el tratamiento de L-Dopa y agonistas dopaminérgicos).

En la esquizofrenia existe una hiperfunción dopaminérgica y los antipsicóticos logran fundamentalmente bloquear esta función. En forma inversa en el Parkinson se indica L-Dopa (por su disminución) es decir se le estimula el sistema dopaminergico, lo que produce una psicosis dopaminomimética como consecuencia del fármaco. De hecho, el paciente a veces tiene alucinaciones, dice "veo cosas pero no existen", pero ni siquiera padece un delirio, hace una alucinosis, es decir presenta un cuadro alucinatorio pero con conciencia de la realidad. Todos estos trastornos se medican solamente con quetiapina; o en segunda línea clozapina, por el bajo bloqueo que tienen estos fármacos del sistema dopaminérgico sobre el sistema extrapiramidal motor y el alto bloqueo del sistema dopaminérgico en el sistema

límbico.

La enfermedad de Alzheimer no es solamente cortical, sino que es córtico-subcortical; es decir, presenta disminución dopaminérgica.

El segundo tipo más frecuente es la demencia mixta, que es la que presenta patología vascular a la que se asocia un Alzheimer, y asociada a la patología vascular también se afectan los sistemas dopaminérgicos.

Se sabe que la patología vascular predispone a que se produzca la muerte neuronal acelerada en la enfermedad de Alzheimer; o el tercer grupo de demencias que es la vascular, que también produce trastornos psicóticos. Todas estas patologías tienen compromiso subcortical, por lo cual todos los sujetos que las padecen tienen alguna problemática extrapiramidal sumadas a las que se producen si se utilizan neurolépticos.

Desde el punto de vista médico-legal está justificado utilizar antipsicóticos atípicos y, fundamentalmente, la quetiapina, porque el paciente con Alzheimer tiene, en forma subclínica, una patología extrapiramidal.

Entonces, a pesar que el estudio CATIE mostró aumento de mortalidad en la psicosis de la tercera edad, no indica ni contraindica antisicóticos atípicos ¿Cómo se debe medicar la psicosis de la tercera edad?

A este interrogante debemos responder que lo indicado es medicar como primera opción con quetiapina, si es que no se pueden evitar los antipsicóticos, con el consentimiento de la familia.

Existen, además, pacientes ancianos que tienen trastornos psicóticos con componentes cognitivos y componentes extrapiramidales clínicos o subclínicos. Nuevamente se justifica que la primera opción a administrar es la quetiapina, porque es la única que no altera la función ejecutiva, memoria inmediata, velocidad de funcionamiento, bradicinecia y no agrega trastornos en la marcha en un paciente que ya padece estos trastornos por el proceso de envejecimiento normal.

Si el paciente tiene apraxias de la marcha, que consisten en una deficiencia práxica en la memoria procedural, se le debe evitar un Parkinson que es una deficiencia bradicinética y rígida de los movimientos.

Entonces, indudablemente, se deben emplear medicamentos que no produzcan toda esta serie de problemáticas que, además, son irreversibles.

La psicosis en la tercera edad y su tratamiento es un problema que se plantea en la medicina a nivel mundial, dado el aumento de la expectativa de vida. Actualmente, los antipsicóticos se utilizan mucho más en la psicosis de la tercera edad que en los pacientes esquizofrénicos. La prevalencia de la psicosis en la población con enfermedad de Alzheimer y en los ancianos va en franco incremento y de ahí que se plantee el tratamiento más conveniente y menos agresivo en esta población tan vulnerable.

Puede decirse que la melatonina, agonistas y otras medidas cronobióticas son cada vez más utilizadas en for-

ma amplia dadas sus posibilidades terapéuticas como reguladores natural del ritmo de sueño-vigilia. La razón de este efecto es que en varias de estas situaciones clínicas se verifica o una alteración en el ritmo diario de melatonina (con máximos fuera de los habituales durante la noche) o, como en el caso de los ancianos, existe una disminución de la amplitud del ritmo diario del compuesto pineal. La recuperación del sueño delta producido por la melatonina en casos en que ha desaparecido, como en los ancianos, conlleva la recuperación de numerosos procesos de reparación y regenerativos, ejemplificados por la recuperación de la secreción de la trofina circulante universal somatotrofina.

Un aspecto de gran importancia de la melatonina es su baja toxicidad. Sin embargo, se carece de información sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con melatonina, por lo que, como en el caso de toda nueva medicación, es necesario un mecanismo eficaz de farmacovigilancia que permita su monitoreo a través del tiempo. La melatonina no ha presentado efectos indeseados agudos demostrables en seres humanos. Como se trata de una molécula extraordinariamente conservada en la escala filogenética (está presente desde los unicelulares hasta los mamíferos), la función de la melatonina debe haber necesariamente cambiado en el transcurso de la evolución, desde un "scavenger" de radicales libres producidos por la radiación ultravioleta de la luz solar en los unicelulares (hecho que aseguraba niveles bajos o suprimidos durante el día y altos durante la noche) hasta su selección obvia como "señal de la noche" en vertebrados.

Bibliografía

- (1) Arendt J. 2003. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. J Neuroendocrinol 15:427-431.
- (2) 2Aschoff J. 1967. Human circadian rhythms in activity, body temperature and other functions. Life Sci Space Res 5:159-173.
- (3) Barnes R, Veith R, Okimoto J et al: Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. Am J Psychiatry 139: 1170-1174, 1992 and emotion. Ciencia e Cultura 50:172-177.
- (4) Barron MJ, Johnson MA, Andrews RM, Clarke MP, Griffiths PG, Bristow E, He LP, Durham S, Turnbull DM. 2001. Mitochondrial abnormalities in ageing macular photoreceptors. Investigative Ophthalmology and Visual Science 42:3016-3022.
- (5) Baskett JJ, Wood PC, Broad JB, Duncan JR, English J, Arendt J. 2001. Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers. Sleep 24:418-424.
- (6) Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. 2000. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 45:115-134.
- (7) Boulton M, Dayhaw-Barker P. 2001. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. Eye 15:384-389.
- (8) Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, Rollag MD. 2001. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. J Neurosci 21:6405-6412.
- (9) Buijs RM, Kalsbeek A. 2001. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. Nature Reviews Neuroscien-

ce 2:521-526.

- (10) Cai J, Nelson KC, Wub M, Sternberg P, Jones DP. 2000. Oxidative damage and protection of the RPE. Progress in Retinal and Eye Research 19:205-221.
- (11) Cardinali DP. 1981. Melatonin. A mammalian pineal hormone. Endocrine Reviews 2:327-346.
- (12) Cardinali DP. 1998. The human body circadian: How the biologic clock influences sleep and emotion. Ciencia e Cultura 50:172-177.
- (13) Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C, Furio AM. 2002b. REVIEW. The use of melatonin in Alzheimer's disease. Neuroendocrinol Lett 23 Suppl 1:20-23.
- (14) Cardinali DP, Cutrera RA, Castrillon P, Esquifino AI. 1996a. Diurnal rhythms in ornithine decarboxylase activity and norepinephrine and acetylcholine synthesis of rat submaxillary lymph nodes: Effect of pinealectomy, superior cervical ganglionectomy and melatonin replacement. Neuroimmunomodulation 3:102-111.
- (15) Cardinali DP, Cutrera RA, Garcia Bonacho M, Esquifino AI. 1997a. Effect of pinealectomy, superior cervical ganglionectomy and melatonin treatment on 24-hour rhythms in ornithine decarboxylase and tyrosine hydroxylase activities of rat spleen. Journal of Pineal Research 22:210-220.
- (16) Cardinali DP, Del Zar MM, Vacas MI. 1993. The effects of melatonin in human platelets. Acta Physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana 43:1-13.
- (17) Cardinali DP, Golombek DA. 1998. The rhythmic gabaergic system. Neurochem Res 23:607-614.
- (18) Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Cutrera RA, Esquifino AI. 1997b. Melatonin site and mechanism of action: Single or multiple? Journal of Pineal Research 23:32-

- (1) 39.
- (2) Cardinali DP, Rosenstein RE, Kanterewicz B, Cutrera RA, Faillace M, Della Maggiore V, Yannielli P. 1995. Neural mechanisms involved in the chronobiological activity of melatonin. Neuroendocrinology Letters 17:103-113.
- (3) Carpenter BD, Strauss ME, Patterson MB. 1995. Sleep disturbances in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. Clin Gerontologist 16:35-49.
- (4) Cheng MY, Bullock CM, Li C, Lee AG, Bermak JC, Belluzzi J, Weaver DR, Leslie FM, Zhou QY. 2002. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. Nature 417:405-410.
- (5) Chuluyan HE, Rosenstein RE, Stern JE, Cardinali DP. 1990. Regional differences in norepinephrine and dopamine concentration and effect on serotonin uptake and release in bovine pineal gland. Journal of Pineal Research 8:255-267.
- (6) Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson S. 2000. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with demen. Arch Gerontol Geriatr 31:65-76.
- (7) Copinschi G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. 2000. Pathophysiology of human circadian rhythms. Novartis Found Symp 227:143-157.
- (8) Cummings JL, Benson DF. 1992. Dementia. A Clinical Aproach. Boston: Butterworth-Heineman.
- (9) Daniels WM, van Rensburg SJ, van Zyl JM, Taljaard JJ. 1998. Melatonin prevents beta-amyloid-induced lipid peroxidation. J Pineal Res 24:78-82.
- (10) Ding JM, Faiman LE, Hurst WJ, Kuriashkina LR, Gillette MU. 1997. Resetting the biological clock: mediation of nocturnal CREB phosphorylation via light, glutamate, and nitric oxide. J Neurosci 17:667-675.
- (11) Dori D, Casale G, Solerte SB, Fioravanti M, Migliorati G, Cuzzoni G, Ferrari E. 1994. Chrono-neuroendocrinological aspects of physiological aging and senile dementia. Chronobiologia 21:121-126.
- (12) Dubocovich ML, Cardinali DP, Delagrange P, Krause DN, Strosberg D, Sugden D, Yocca FD. 2000. Melatonin receptors. In: IUPHAR, editor. The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification, 2nd. Edition. London: IUPHAR Media.p 271-277.
- (13) Dunlap JC. 1999. Molecular bases for circadian clocks. Cell 96:271-290.
- (14) Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. 1996. Melatonin and insomnia. J Sleep Res 5:61-65.
- (15) Feinberg I, Koresco RL, Schaffner IR. 1965. Sleep electroencephalographic and eye-movement patterns in patients with chronic brain syndrome. J Psychiatric Res 3:11-26.
- (16) Ferrari E, Arcaini A, Gornati R, Pelanconi L, Cravello L, Fioravanti M, Solerte SB, Magri F. 2000a. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. Exp Gerontol 35:1239-1250.
- (17) Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. 1995. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin [see comments]. Lancet 346:541-544.
- (18) Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. 1997. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzo-

- diazepine-treated elderly insomniacs. Arch Gerontol Geriatr 24:231.
- (19) Gauthier Se. 2001. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. London: Martin Dunitz.
- (20) Giubilei F, Patacchioli FR, Antonini G, Sepe MM, Tisei P, Bastianello S, Monnazzi P, Angelucci L. 2001. Altered circadian cortisol secretion in Alzheimer's disease: clinical and neuroradiological aspects. J Neurosci Res 66:262-265.
- (21) Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. 1996. Melatonin effect on behavior: Possible mediation by the central GABAergic system. Neuroscience Biobehavioral Reviews 20:403-412.
- (22) Gottfries CG. 1990. Neurochemical aspects of dementia disorders. Dementia 1:56-64.
- (23) Groos GA, Hendriks J. 1982. Circadian rhythms in electrical discharge of rat suprachiasmatic neurones recorded in vitro. Neurosci Lett 34:283-288.
- (24) Haimov I, Lavie P. 1995. Potential of melatonin replacement therapy in older patients with sleep disorders. Drugs Aging 7:75-78.
- (25) Hall NF, Gale CR. 2002. Prevention of age related macular degeneration. BMJ 325:1-2.
- (26) Harper DG, Stopa EG, McKee AC, Satlin A, Harlan PC, Goldstein R, Volicer L. 2001. Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. Arch Gen Psychiatry 58:353-360.
- (27) Hobson JA, Pace-Schott EF. 2002. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. Nat Rev Neurosci 3:679-693.
- (28) Hoogendijk WJ, van Someren EJ, Mirmiran M, Hofman MA, Lucassen PJ, Zhou JN, Swaab DE. 1996. Circadian rhythm-related behavioral disturbances and structural hypothalamic changes in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 8:245-252.
- (29) Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. 1982. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. J Clin Endocrinol Metab 55:27-29.
- (30) James SP, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. 1990. Melatonin administration in insomnia. Neuropsychopharmacology 3:19-23.
- (31) Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. 1998. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. J Pineal Res 25:177-183.
- (32) Liu RY, Zhou JN, vanHeerikhuize J, Hofman MA, Swaab DF. 1999. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon 4/4 genotype. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 84:323-327.
- (33) Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. 2001. Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease. Chronobiol Int 18:513-524.
- (34) Marques N, Menna-Barreto L, Golombek D. 1997. Cronobiologia. Principios y Aplicaciones. Buenos Aires: Eudeba.
 (35) McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S, Teri L, Vitiello MV. 2000. Treatment of sleep disturbance in

- Alzheimer's disease. Sleep Medicine Rev 4:603-628.
- (36) McGaffigan S, Bliwise DL. 1997. The treatment of sundowning. A selective review of pharmacological and nonpharmacological studies. Drugs Aging 10:10-17.
- (37) Mirmiran M, Swaab DF, Kok JH, Hofman MA, Witting W, Van Gool WA. 1992. Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. Prog Brain Res 93:151-162.
- (38) Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y. 2000. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian restactivity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons [In Process Citation]. Chronobiol Int 17:419-432.
- (39) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. 1999. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. Biol Psychiatry 45:417-421.
- (40) Monti JM, Alvarino F, Cardinali D, Savio I, Pintos A. 1999. Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia. Archives of Gerontology and Geriatrics 28:85-98.
- (41) Moore RY, Eichler VB. 1972. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Res 42:201-206.
- (42) Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA. 1982. The Clock that Times Us: Physiology of the Circadian System. Cambridge: Harvard University Press.
- (43) Myers BL, Badia P. 1995. Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: mechanisms and interventions. Neurosci Biobehav Rev 19:553-571.
- (44) Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y. 1999. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. Biol Psychiatry 45:1646-1652.
- (45) Pace-Schott EF, Hobson JA. 2002. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci 3:591-605.
- (46) Pappolla MA, Chyan Y, Poeggeler B, Frangione B, Wilson G, Ghiso J, Reiter RJ. 2000. An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: Implications for Alzheimer's disease. J Neural Transm 107:203-231.
- (47) Pardo CA, Martin LJ, Troncoso JC, Price DL. 1990. The human pineal gland in aging and Alzheimer's disease: patterns of cytoskeletal antigen immunoreactivity. Acta Neuropathol (Berl) 80:535-540.
- (48) Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. Science 247:975-978.
- (49) Reinberg A, Halberg F. 1971. Circadian chronopharmacology. Annu Rev Pharmacol 11:455-492.
- (50) Reiter RJ. 1991. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr Rev 12:151-180.
- (51) Roberts JE. 2001. Ocular phototoxicity. J Photochem

- Photobiol B 64:136-143.
- (52) Rosenstein RE, Cardinali DP. 1990. Central gabaergic mechanisms as target for melatonin activity. Neurochemistry International 17:373-379.
- (53) Satlin A, Volicer L, Stopa EG, Harper D. 1995. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 16:765-771.
- (54) Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Brydon L, Jockers R, Ravid R, Wirz-Justice A. 2002. Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. J Pineal Res 32:59-62.
- (55) Silver R, Lesauter J, Tresco PA, Lehman M. 1996. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. Nature 382:810-813.
- (56) Skene DJ, Swaab DF. 2003. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. Exp Gerontol 38:199-206.
- (57) Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, Hunsaker JC, Pevet P, Ravid D, Swaab DF. 1990. Daily variation in the concentration of melatonin and 5- methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. Brain Res 528:170-174.
- (58) Song W, Lahiri DK. 1997. Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12. J Mol Neurosci 9:75-92.
- (59) Swabb DF, Fliers E, Partiman TS. 1985. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. Brain Res 342:37-44.
- (60) Taylor JL, Friedman L, Sheikh J, Yesavage JA. 1997. Assessment and management of "sundowning" phenomena. Semin Clin Neuropsychiatry 2:113-122.
- (61) Terzolo M, Piovesan A, Osella G, Torta M, Buniva T, Paccotti P, Wierdis T, Angeli A. 1991. Exogenous melatonin enhances the TRH-induced prolactin release in normally cycling women: a sex-specific effect. Gynecol Endocrinol 5:83-94.
- (62) Terzolo M, Piovesan A, Puligheddu B, Torta M, Osella G, Paccotti P, Angeli A. 1990. Effects of long-term, low-dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men. J Pineal Res 9:113-124.
- (63) Touitou Y. 2001. Human aging and melatonin. Clinical relevance. Exp Gerontol 36:1083-1100.
- (64) Uchida K, Okamoto N, Ohara K, Morita Y. 1996. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. Brain Res 717:154-159.
- (65) Van Cauter E, Copinschi G. 2000. Interrelationships between growth hormone and sleep. Growth Horm IGF Res 10 Suppl B:S57-S62.
- (66) Van Cauter E, Plat L, Leproult R, Copinschi G. 1998. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. Horm Res 49:147-152.
- (67) Van Someren EJW. 2000. Circadian rhythms and sleep in human aging. Chronobiology International 17:233-243.
- (68) Vitiello MV. 2000. Effective treatment of sleep distur

- (1) bances in older adults. Clin Cornerstone 2:16-27.
- (2) Wager-Smith K, Kay SA. 2000. Circadian rhythm genetics: from flies to mice to humans. Nature Genet 26:23-27.
- (3) Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H. 2000. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. Science 288:682-685.
- (4) Ying SW, Rusak B, Mocaer E. Chronic exposure to me-
- latonin receptor agonists does not alter their effects on suprachiasmatic nucleus neurons. Eur J Pharmacol1998;342:29-37.
- (5) Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovska VR, Lynch HJ. 1996. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. Sleep 19:423-431.
- (6) Zisapel N. 1999. The Use of Melatonin for the Treatment of Insomnia. Biol Signals Recept 8:84-89.

Novedades

// BIBLIOTECA //

Alzheimer Argentina sigue creciendo en el desarrollo de una biblioteca especializada en la Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, siendo una de las bibliotecas más completas de esta temática y las en—fermedades psiquiátricas del adulto mayor. Cuenta además con las revistas científicas más importantes en inglés y de Iberoamérica relacionadas con esta temática.

// COMENTARIOS DE LIBROS //

La Enfermedad de Alzheimer. Diagnóstico y Tratamiento Una Perspectiva latinoamericana.

Acosta; Brusco; Fuentes; Guerra; Mena; Nitrini; Trujillo; Ventura.

Ed. Panamericana

En este libro los autores exponen de manera didáctica, desde los conceptos de las señales y síntomas que caracterizan el deterioro cognitivo leve y la demencia, hasta los avances más recientes en métodos diagnósticos y terapéuticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos. Describen las bases fisiopatológicas de la organización de la cognición y del comportamiento social, utilizando el esquema de redes corticales y subcorticales, que llevan a patrones o perfiles de comportamiento clínico específicos, que ayudan a establecer un diagnóstico diferencial entre las principales causas de demencia, transmitiendo así, en forma resumida, conocimientos esenciales para los profesionales de la salud.

// CONGRESOS //

9 - 10 Febrero, 2012

British Neuropsychiatry 25th Anniversary AGM Londres, Inglaterra

21 - 28 Abril, 2012 64th AAN Annual Meeting New Orleans, Louisiana, USA

14 - 19 Julio, 2012

Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD) Vancouver, British Columbia

29 - 31 Agosto, 2012

XV Jornadas de la Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos Buenos Aires, Argentina

29 - 31 Agosto, 2012

XIV Congreso Argentino de Neuropsiquiatría y Neurociencia Cognitiva Buenos Aires, Argentina

8 - 11 Septiembre, 2012 IPA International Meeting Cairns, Australia

10 - 13 Noviembre, 2012 11th World Congress Milan, Italia

// NUEVAS FILIALES //

Alzheimer Argentina, tiene el gusto de anunciar la nuevas filiales en el interior del país, que se encarga¬rán de la reuniones científicas y familiares a nivel local así como de la difusión de los desarrollos más actuales con respecto a la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos Cognitivos.

Las mismas son: Bahía Blanca / Mar del Plata / Tandil / Córdoba / Corrientes / Gualeguaychú / La Pampa / La Plata / Mendoza / Rosario / Salta