STAFF
DIRECTOR-PROFESOR
Dr. Ignacio Brusco

SECRETARIOS CIENTIFICOS
Dr. Janus Kremer / Lic. Fernanda López

COMITÉ CIENTIFICO NACIONAL
Dr. Roberto Caccuri / Dr. Daniel Cardinali / Lic. Dolores Barreto / Dr. Arturo Famulari / Dr. Roberto Fernandez Labriola / Dra. Silvia Garcia / Lic. Angel Goldfarb / Dr. Gonzalo Gomez Arevalo / Dr. Alberto Intebi / Dr. Carlos Mangone / Dr. Roger Montenegro / Lic. Silvia Pereyra / Dr. Edgardo Reich / Lic. Fernanda Rodríguez / Dr. Anibal Areco / Dr. Maximiliano Luna / Dr. Sergio Czerwonko / Dra. Griselda Russo / Dra. Mariela Licitra / Dr. Salvador Guinjoan

SECRETARIA DE REDACCION
Cecilia Gravez Ozan / Natividad Olivar / Vanesa Arruabarrena

DISEÑO
vercellino&gábor
@LAMONTANIA
ww.vercellinogabor.com.ar

EDITORIAL

En los últimos años la demencia se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más importantes de nuestra sociedad, siendo la Enfermedad de Alzheimer la entidad más característica que involucra esta cuestión.
Son los trastornos cognitivos, los conductuales, su influencia en la vida cotidiana y la implicancia social que estos generan, lo que ha impulsado el seguir avanzando en sus observaciones, en búsqueda de nuevas teorías, investigaciones y en el desarrollo de diseños experimentales que sin el abordaje interdisciplinario seria una tarea compleja.
Es por ello que nos acercamos nuevamente en esta novena edición trayendo distintos artículos que sirvan para ampliar los conocimientos de aquellas personas interesadas en el tema. En este número se desarrollarán tópicos tales como Deterioro Cognitivo Leve; Envejecimiento y demencia frontotelmporal; Aspectos sobresalientes de las funciones ejecutivas – Evaluación y rehabilitación neuropsicológica; Prosopagnosia y Efectos de la cerebrolisina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Completa la edición un artículo dedicado al Tratamiento en la Enfermedad de Alzheimer, que aporta mejorías en los tratamientos para esta enfermedad abriendo así una puerta a la esperanza.
Agradecemos a los colegas el apoyo que nos han brindado y esperamos que este aporte contribuya a comprender aun más las patologías de la tercera edad.
Asociación Alzheimer Argentina

SUMARIO: Deterioro Cognitivo Leve 6 | Prosopagnosia 12 | Aspectos sobresalientes de las funciones ejecutivas. Evaluación y rehabilitación 20 | Actualización en el Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer 34 | Factores neurotróficos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer 42 | Envejecimiento y demencia frontotemporal 46

Revista Argentina de ALZHEIMER y otros trastornos cognitivos. Nº 9 Año 2009.
Todos los derechos reservados. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas o notas no representan necesariamente la opinión de la revista y son exclusiva responsabilidad de sus autores.

DETERIORO COGNITIVO LEVE

Andrea Cantú
Licenciada en Psicología

El más prominente declive cognitivo asociado al proceso de envejecimiento es un descenso en el rendimiento de la memoria episódica, éste declive comienza a manifestarse aproximadamente a la edad de 70 años, afectando sobre todo, al aprendizaje y a la recuperación de información reciente, mientras que la retención de la información suele estar menos afectada en general. Han sido reportados otros declives cognitivos asociados al proceso de envejecimiento normal, aunque con menor consistencia, por ejemplo en las habilidades del lenguaje (fluencia verbal, denominación y comprensión verbal), habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas, principalmente en personas que ya han alcanzado los 80 años, mientras que la memoria implícita y la lectura permanecen estables.

Los pacientes con un profundo déficit de memoria pero sin otros déficit cognitivos, así como los pacientes con pequeños déficit en varias áreas cognitivas pero sin deterioro funcional doméstico ni laboral, no reúnen criterios para ser diagnosticados de demencia.
Las evaluaciones cognitivas en estudios epidemiológicos permiten separar a las personas de edad avanzada en tres grupos: portadores de demencia, sin demencia y no clasificables. Este último grupo incluye pacientes que tienen alteraciones en un área cognitiva específica (principalmente memoria), pero mantienen un buen funcionamiento en la vida diaria y un nivel intelectual general normal.
Se considera que estos pacientes padecen deterioro cognitivo leve (DCL). Este constituye un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia leve.
El curso del DCL no siempre es progresivo, ya que algunos pacientes mejoran con el tiempo y otros permanecen estables durante varios años, para posteriormente desarrollar de nuevo el proceso.
Si entendemos el funcionamiento cognitivo como un continuo que cursa desde la normalidad hasta un estadio de demencia severa, en éste continuo debe existir un conjunto de estadios intermedios, en cada uno de los cuales se asociaría un nivel de funcionalidad. Esta hipótesis se relacionaría directamente con la hipótesis de capacidad de reserva o plasticidad cognitiva, la cual establece que solo después de un determinado nivel de disminución del funcionamiento cognitivo se puede preveer la aparición de un proceso de demencia, aunque el deterioro hubiera comenzado a cursar con anterioridad. En las personas con un mayor potencial de reserva cognitiva (puede estar determinado por el nivel de educación y los hábitos de vida), la enfermedad se retrasaría.
Las personas con un envejecimiento normal también pueden tener algunos déficits leves (velocidad de procesamiento mental y la memoria para los nombres declinan con la edad). Sin embargo un seguimiento longitudinal de estos sujetos muestra escasos cambios con el paso del tiempo y, además estos cambios no llegan a suponer materialmente deterioro funcional.

Un envejecimiento satisfactorio supone un estado de salud con características positivas, identificables a través de un espectro de salud. Va más allá de las definiciones funcional y cognitiva, teniendo en consideración el bienestar psicológico subjetivo del individuo.

Cada año, 1 de cada 10 pacientes afectos de deterioro cognitivo leve evolucionan hacia la demencia (la enfermedad de Alzheimer es la forma más habitual de demencia). Sin embargo, la mayoría de pacientes presentan, de forma crónica, una alteración cognitiva discreta que no interfiere en su vida cotidiana.

Estudios poblacionales muestran que la prevalencia del DCL es de 30% en mayores de 65 años. No se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres. Es más frecuente en adultos institucionalizados y en poblaciones rurales.

Olvidos patológicos de la edad: También definidos por Oral son olvidos de una situación completa y nunca más se recuerdan aún con ayudas. Se acompañan de frecuentes reiteraciones de relatos o preguntas. Los familiares suelen notar el problema y se preocupan. Los olvidos pueden acarrear complicaciones en la vida cotidiana o laboral y aumentan con el correr del tiempo.

Deterioro de memoria asociado a la edad: Definido por Crook y col. Cuyos criterios diagnósticos son: edad mayor a 50 años, quejas de memoria en la vida diaria, falla objetiva de memoria diferida visual o verbal de al menos un desvío estandar con respecto a sujetos jóvenes, ausencia de demencia, ausencia de antecedentes que afecten la esfera cognitiva (trastornos neurológicos, psiquiátricos, enfermedades sistémicas, traumatismo de cráneo, etc.).

Existen otras definiciones propuestas relacionadas con deterioro cognitivo leve como son:

Olvidos benignos de la edad: definido por Kral en 1962, son olvidos de parte de una situación total, no la situación completa, los hechos olvidados pueden ser recordados con ayuda externa (claves) o aparecen espontáneamente más tarde. Los sujetos suelen preocuparse por sus olvidos, aunque estos no afectan significativamente sus actividades cotidianas ni su desempeño social y laboral. La gravedad de la queja no se relaciona con las dificultades reales de la memoria sino con los rasgos ansiosos o depresivos propios del envejecimiento.

Declinación cognitiva asociada a la edad: Descrito por el DSM IV . Consiste en una declinación de por lo menos un desvío estándar en algún área o función cognitiva (atención, memoria, lenguaje, etc.) en comparación con sujetos de la misma edad.

Criterios de Diagnóstico

Los más aceptados y utilizados son los de Petersen y col.:

- **Pérdida de memoria, referida por el paciente o por un informador fiable.**
- **Facultad de memoria inferior en 1.5 (desviaciones estándar) o más por debajo de la media para su edad.**
- **Cognición general normal.**
- **Normalidad en las actividades de la vida diaria.**
- **Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.**

Los estudios existentes hacen posible subrayar las limitaciones de los criterios vigentes, que no permiten definir una población homogénea, tanto en términos de subtipos de deterioro cognitivo leve como de su modo de progresión.

En el 2006 el European Consortium on Alzheimer´s Disease (EADC) ha realizado una revisión crítica del concepto, y propone un procedimiento nuevo de diagnóstico con tres pasos diferenciados:

En primer lugar, el DCL debería corresponderse con lo siguiente:

1. Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia.
2. El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento Cognitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.
3. Trastornos cognitivos evidenciados mediante evaluación clínica.
4. El deterioro cognitivo no tiene repercusiones principales en la vida diaria, aunque el sujeto puede referir dificultades relacionadas con las actividades complejas del día a día.
5. Ausencia de demencia.

En segundo lugar, ha de reconocerse el subtipo de DCL: amnésico, no amnésico de múltiples dominios cognitivos (lenguaje, atención, función visuoespacial y práxias), o no amnésico de un solo dominio cognitivo (distinto de la memoria) que no suele progresar a EA, pero sí a demencia frontotemporal o afasia progresiva primaria.
Finalmente debe ser identificado el subtipo etiopatogénico.

Funciones Cognitivas Afectadas

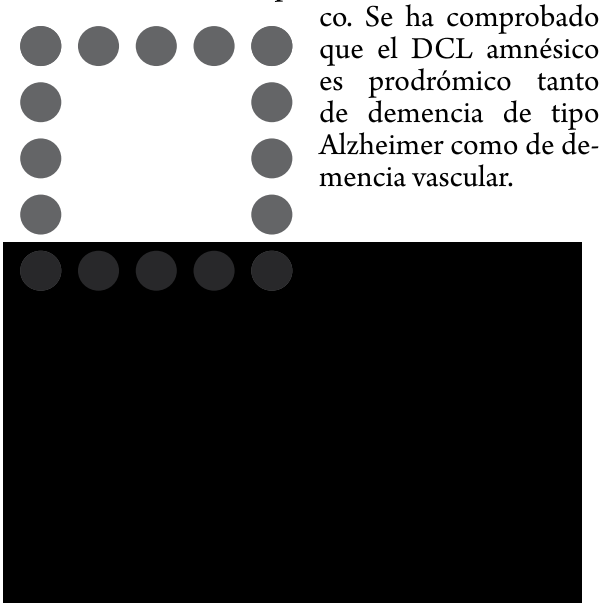
Un estudio realizado en el Hospital de San Vicente, en Alicante (España), arrojo que el perfil de afectación cognitiva de los sujetos con DCL amnésico con un porcentaje aumentado de errores en la denominación de objetos y la evocación de nombres de animales, sugiere la afectación de las circunvoluciones superior, media e inferior del cortex temporal izquierdo y áreas posteriores de asociación y de estructuras temporolímbicas bilaterales. Creen que el aumento relativo de pacientes que fallan en los test de orientación temporal en éste grupo de DCL se justifica por la presencia de amnesia. En el patrón de afectación cognitiva de los sujetos con DCL de múltiples funciones sin amnesia, la apraxia sugiere la existencia de lesión parietal del hemisferio dominante o de estructuras subcorticales. Se han establecido patrones diferenciales de apraxia ideomotora según que el origen del problema sea cortical o subcortical, de tal forma que los pacientes con lesiones corticales presentan fallos en la realización de gestos transitivos e intransitivos, a la orden verbal y por imitación, mientras que los pacientes con lesiones subcorticales cometen errores leves en la realización de gestos transitivos a la orden y presentan una capacidad de imitación normal.

En cuanto a la capacidad de abstracción, que aparece alterada con más frecuencia en los pacientes con DCL no amnésico, se ha explorado a través de la prueba de semejanzas del test de Barcelona. Esta función se relaciona con varios dominios cognitivos como el lenguaje, la memoria, el razonamiento abstracto y concreto y las funciones ejecutivas, que característicamente se afectan en síndromes frontales y subcorticales, y que con frecuencia se alteran en los pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular. La atención constituye una función compleja que no se puede adscribir a un territorio cerebral concreto, y que se altera en encefalopatías difusas.

Todo lo anterior los llevó a considerar que los pacientes con DCL amnésico tienen afectación del cortex temporal con más frecuencia que los pacientes con DCL no amnésico. A la vista de los resultados de los estudios neuropsicológicos los pacientes con DCL no amnésico, por el contrario parecen sufrir más frecuentemente una afectación, peor definida topográficamente, de áreas corticales frontoparietales, o disrupción de los circuitos fronto-subcorticales.

En los pacientes con DCL amnésico resultan más notorios los trastornos del lenguaje mientras que en los pacientes con DCL no amnésico tienen más dificultades para aquellas tareas que requieren un control fino de la motilidad, obteniendo mejores puntuaciones en los test de lenguaje.

Los subtipos clínicos de DCL, definidos según la presencia o ausencia de alteración de la memoria, obedecen a procesos patológicos diferentes. Hay un riesgo aumentado de conversión a demencia del DCL amnésico respecto del DCL no amnésico. Se ha comprobado que el DCL amnésico es prodrómico tanto de demencia de tipo Alzheimer como de demencia vascular.



Factores de riesgo y Protección

Los factores de riesgo postulados para la progresión a EA en los pacientes con DCL son: Apoe4 en sangre, mayor edad, déficit motor previo y cociente intelectual bajo previo.

La hipertensión arterial crónica, diabetes miellitus, hiperhomocisteinemia, hipercolesterolemia han mostrado asociación con deterioro cognitivo, constituyendo factores susceptibles de ser modificados para la prevención de demencia. Un trabajo evaluó los factores de riesgo cardiovascular para DCL. En un análisis retrospectivo, encontraron que el volumen de hiperintensidades en la sustancia blanca, el genotipo Apo E4 y la presión arterial (todos marcadores de riesgo cardiovascular), estuvieron asociados con un mayor riesgo de desarrollar DCL.

Estudios recientes han mostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, por lo que es recomendable suspenderlo en pacientes con DCL.

Dietas hipocalóricas, alto consumo de antioxidantes, folatos, pescado y grasas poliinsaturadas han mostrado que se asocian a un menor riesgo de demencias.

El ejercicio físico y el consumo moderado de alcohol se asocian a una menor incidencia de demencia.

Estudios retrospectivos han mostrado que tanto la actividad recreativa como la ejercitación cognitiva disminuyen el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Evaluación

La mayor parte del conjunto de patologías que conllevan un deterioro cognitivo progresivo y que conducen a un proceso de demencia, tienen como criterio diagnóstico fundamental la objetivación de un deterioro cognitivo significativo para la persona que lo padece, siendo la afectación de los procesos de memoria los que poseen un papel más predominante.

Actualmente no se cuenta con instrumentos eficaces que posean una alta fiabilidad para la detección

precoz del deterioro cognitivo. El desarrollo de estos instrumentos y su viabilidad depende de la disponibilidad de test de cribaje con una alta sensibilidad, especificidad y un gran valor predictivo.

Entre los instrumentos más utilizados, se destacan por su correspondencia clínica y cognitiva con el DCL y por su presencia en un gran número de investigaciones relacionadas con el tema los siguientes:
- Global Deterioration Scale (GDS: entre 2 y 3)
- Clinical Dementia Ratting (CDR: 0.5)
- MMSE: 24
- Mattis Dementia Rating Scale (DRS: 123)
- Test de memoria estandarizados y comparados con personas de su misma edad y nivel educativo, con 1.5 desviación típica inferior a la media.

El Dr. Petersen advierte que la excesiva realización de pruebas neuropsicológicas podrían aportar una información que sobreestimara el grado de deterioro en algunas personas con una larga vida acompañada de problemas de memoria y que, en la actualidad experimentan cambios cognitivos propios del envejecimiento normal. Es por ello que recomienda una combinación de la entrevista clínica (en la cual debe realizarse una exploración detallada del paciente, descartar síntomas relacionados con otras patologías interrecurrentes, efectos secundarios farmacológicos, etc.), la entrevista con familiares (obtener información fiable de la conducta y funciones cognitivas del paciente a través de entrevista semiestructurada y escalas) y los resultados de pruebas neuropsicológicas para proveer al clínico la mejor situación para establecer el diagnóstico del DCL y otras condiciones transicionales.

Afirmar que una persona tiene un DCL, hoy por hoy, es tan solo una decisión clínica basada en la observación de los perfiles de ejecución de los exámenes neuropsicológicos, ya que no existe un algoritmo de pruebas neuropsicológicas que establezcan el diagnóstico. A veces el acudir a una simple prueba de recuerdo libre de una lista de palabras, es altamente efectivo a la hora de discriminar sujetos con o sin deterioro cognitivo.

Exploraciones complementarias

Las pruebas de neuroimagen pueden ayudarnos tanto al diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo leve como a la monitorización de los cambios que pueden tener lugar en el paciente. La neuroimagen estructural muestra habitualmente atrofia de hipocampos en el DCL amnésico en comparación con controles normales, y además esa atrofia hipocámpica puede servir como predictor de la conversión de DCL a demencia, correlacionándose incluso con evidencia necrópsica de atrofia y pérdida neuronal.

También la neuroimagen funcional puede ayudar en la detección de sujetos con DCL. En estudios con PET se han demostrado déficit metabólicos tempranos temporoparietales en individuos con riesgo de enfermedad de Alzheimer familiar, riesgo evaluado a partir de historia familiar y de la presencia del genotipo APOE-4 en los sujetos, así como reducción del metabolismo en el cortex singulado. En general, las pruebas de neuroimagen demuestran que el DCL (especialmente en su forma amnésica) comparte características con la enfermedad de alzheimer.

Terapéutica

El DCL es una condición con alto riesgo de conversión a demencia. No existe un tratamiento farmacológico curativo. Es necesario el seguimiento de dichos pacientes porque la evolución a demencia debe ser tratada de forma precoz. Así mismo es necesario el soporte social y familiar, tanto en el DCL como en la EA.

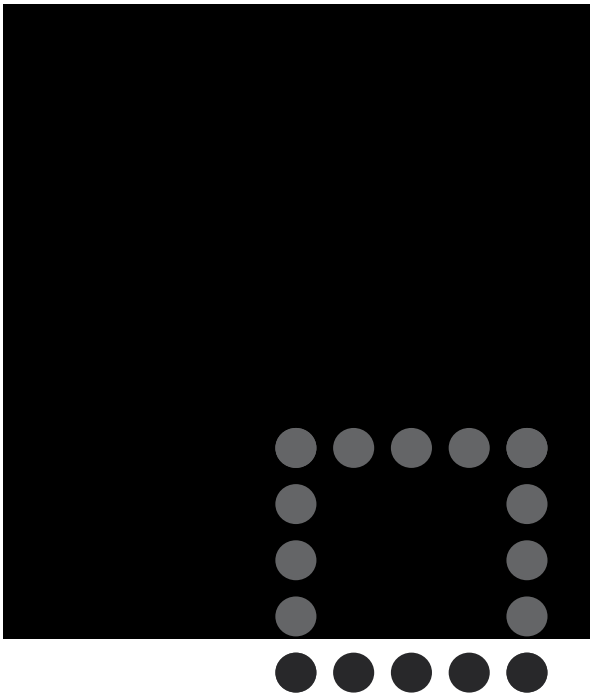
Las estrategias actuales para modificar el curso de la enfermedad derivan de dos lineamientos: la epidemiología y el conocimiento sobre la patogénesis molecular de la enfermedad, siendo el amiloide, las proteinas Tau y el oxidativo los posibles blancos para futuras intervenciones (neuroprotección).

Se ha considerado el uso de múltiples alternativas terapéuticas, entre ellas los inhibidores de la colinesterasa, hormonas (estrógenos especialmente),

inhibidores de la COX-2, antioxidantes como la vitamina E y Ginkgo Biloba, pero los resultados siguen siendo contradictorios o insuficientes.

Hasta el momento todos los tratamientos sugeridos para el DCL son los utilizados para la EA leve o moderada ya que hay muy poco publicado acerca del tratamiento en pacientes ancianos normales o con DCL para prevenir o retrasar el desarrollo de la demencia.

Dentro de las intervenciones no farmacológicas, se sabe que la menor frecuencia de actividad intelectual está asociada con mayor declinación cognitiva. Esto haría posible que la estimulación emocional y cognitiva de los pacientes con DCL retrase la progresión hacia la demencia.



Conclusiones

El concepto de DCL debería tenerse en cuenta tanto en la práctica clínica general como en la neurología ya que implica mayor riesgo de desarrollo de demencia.

El DCL es una condición patológica que en una proporción importante de pacientes representa el inicio de una Enfermedad de Alzheimer.

Existe una marcada controversia a la hora de delimitar y validar el término DCL. Por un lado se encuentran los defensores de esta entidad que la consideran como un claro estado transicional entre el envejecimiento normal y la EA, si no, como un estadio temprano de dicha enfermedad. Por otro lado los críticos que, ante todo se plantean la validez de éste término como una nueva entidad nosológica independiente y clínicamente homogénea, ya que, sobre todo, critican la falta de acuerdo a la hora de establecer los criterios de éste nuevo síndrome donde la investigación debería asegurar una evaluación neuropsicológica específica para identificar el DCL, incluyendo nuevos criterios que permitan estimar su prevalencia, incidencia, factores de riesgo y morbilidad asociada.

Como casi siempre que se trata de introducir una nueva entidad clínica de tan vital importancia como ésta, dado su gran valor a la hora de poder establecer un diagnóstico temprano y de cara a su intervención inmediata, existen datos en su favor y estudios que demuestran su falta de precisión clínica como para ser considerado válido para establecer un diagnóstico temprano de un proceso de demencia. En un tema en el que si existe un acuerdo entre ambas partes, es el relativo a que se necesita seguir investigando sobre el DCL, para modificar, incrementar y mejorar sus criterios. Y todo ello, basándose en investigaciones con un diseño adecuado, fácilmente contrastables y con muestras poblacionales más representativas.

BIBLIOGRAFÍA
- Mangone C., Allegri R.,Arizaga R., Famulari A., Fustinoni O., Ollari J., Enfermedad de Alzheimer. Enfoque actual. Ed. Libros de Cuadra, Buenos Aires, 1995.
- Mangone C., Allegri R., Arizaga R., Ollari J., Demencia. Enfoque Multidisciplinario, Ed. Sagitario, Buenos Aires, 1997.
- Fustinoni O., Deterioro Cognitivo y demencia. Cuadernos de medicina Forense, Año 1, Nro. 1, pag. 39. Buenos Aires. 2005.
- M.T. Frutos-Alegria, J.M. Moltó-Jordá, J. Morera-Guitart, A. Sánchez-Pérez, M. Ferrer-Navajas. Perfil Neuropsicológico del Deterioro Cognitivo Leve con Afectación de Múltiples áreas Cognitivas. Importancia de la Amnesia en la distinción de dos subtipos de Pacientes. Rev. Neurol 2007; 44: 455-459.
- Shand, B., González J., Deterioro Cognitivo leve ¿ Primer paso a la demencia?, Cuadernos de Neurología Vol. XXVII. Chile, 2003.
- Iñiguez Martinez, J., El Deterioro Cognitivo Leve. La Importancia de su Diagnóstico diferencial para detectar un posible proceso de Demencia tipo Alzheimer. Madrid. Portal Mayores, Informe Portal Mayores nro. 17. 2004.
- Lisso, J., Deterioro Cognitivo Leve (MCI). Una nueva entidad nosológica. Revista del Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata. Volumen 7, número 1, enero Julio 2004.
- De la Vega, R., y Zambrano, A. Deterioro Cognitivo Leve. La circunvalación del hipocampo, septiembre 2007 (consulta). Disponible en: http://www.hipocampo.org/mci.asp

PROSOPAGNOSIA

(Revisión conceptual y propuesta de escala de cuantificación a validar)

LOS 30 ROSTROS MÁS CONOCIDOS POR LA POBLACIÓN URUGUAYA

Ventura, R.; Rebollo, M.; Quintana, V.; Scarzela, K.
Grupo de investigación independiente en Neuropsiquiatría)

La experiencia perceptiva visual

es un fenómeno que se construye por etapas. De esta manera son conocidos los diferentes estados patológicos en los que se pierde la capacidad de identificar o reconocer el material ofrecido por el canal visual como los son las agnosias aperceptivas y asociativas, vinculadas a lesiones en hemisferio derecho e izquierdo respectivamente.

El término prosopagnosia fue acuñado por Bodamer en 1947 y designa a la incapacidad de reconocer y otorgar una identidad al rostro. (mayormente rostros familiares). En casos extremos causa que el propio paciente no se reconozca al espejo.

Su evaluación como trastorno se realiza mediante escalas que cuantifican el desconocimiento de rostros. Pero para la aplicación de dichas escalas existen dificultades muchas veces insalvables como lo es la utilización de rostros no tan familiares en nuestra comunidad ya que son propuestas nacidas en otros países. A su vez, dentro de un mismo país, su población es tan heterogénea en cuanto al grado de familiaridad con un rostro determinado (entre las diferentes generaciones y aún dentro de una misma generación), que hace dudar sobre la validez de dicho rostro a ser reconocido. Por último, Uruguay no cuenta en la actualidad con una escala propia, construída en nuestra propia comunidad.

El objetivo del presente trabajo es presentar las consideraciones preliminares de la investigación acerca de cuales son los rostros mas conocidos por la población uruguaya. Seguidamente proponer dicho grupo de fotografías de rostros para ser utilizados en pacientes en quien se sospeche dicha condición y se desee cuantificar la misma. Por último evaluar la necesidad de la construcción de tres grupo de fotos correspondientes a tres franjas generacionales a saber:

14 - 30 años,
31 - 50 años,
y 51 - 80 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió en primera instancia a una revisión exhaustiva de la condición prosopagnósica acerca de sus aspectos de la definición conceptual y actualización de su fisiopatología. Se procedió posteriormente al diseño de investigación para culminar en la construcción de un test preliminar a ser validado. Se procedió a la construcción de un álbum conteniendo 151 fotografías de rostros propuestos por el grupo de trabajo, bajo consignas especiales. Para el mismo se convocó en varias oportunidades a una reunión multi-generacional con el objetivo de construir una lista con el nombre de más de 150 personas que el grupo entendiera eran conocidos por la población uruguaya. Una vez lograda dicha lista, se procedió en una segunda etapa al rastreo de las fotografías de dichos personajes en condiciones especiales para facilitar su reconocimiento.

DATOS DE LA REVISION

La cognición se posibilita por la organización de redes de gran escala

1) RED PARIETO-FRONTAL DORSAL PARA LA ORIENTACION ESPACIAL

2) RED LIMBICA PARA LA MEMORIA Y LA EMOCION

3) RED PERISILVIANA PARA EL LENGUAJE

4) RED OCCIPITO-TEMPORAL VENTRAL PARA EL RECONOCIMIENTO DE CARAS Y OBJETOS

5) RED PREFRONTAL PARA LA FUNCION EJECUTIVA Y EL COMPORTAMIENTO

La interacción entre las redes es muy compleja y está comandada por la red prefrontal para la función ejecutiva y el comportamiento.
No existen centros únicos topográficamente agrupados encargados de cada función.

Otro aspecto que nos parece importante a realizar es que el cerebro no es equipotencial, reconociendo una organización en redes de gran escala involucrando sectores muy distantes del cerebro tanto corticales como subcorticales. Las áreas heteromodales poseen una rica conectividad con múltiples áreas corticales. Un mismo nodo transmodal puede participar en varias redes, existiendo cierto grado de solapamiento entre ellas. Un area transmodal pertenece o actúa en varias redes. El mismo tipo de déficit (con variantes), puede ser originado por lesiones topográficamente muy diferentes en el cerebro tanto corticales como sub-corticales, mientras que las estructuras dañadas pertenezcan a una misma red.

En cuanto a las etapas del procesamiento de la información visual, actualizamos que el procesamiento de las caras y el reconocimiento de rostros familiares, compromete la actividad de múltiples regiones cerebrales.

1) CORTEZA VISUAL ASOCIATIVA (construcción del percepto)
2) HIPOCAMPOS Y REGIONES FRONTO-TEMPORALES (cotejo)
3) REGIONES TEMPORO-PERIETALES (memoria semántica)
4) HEMISFERIO IZQUIERDO (activación lingüística para el nombre)

1. CORTEZA VISUAL ASOCIATIVA
(la construcción del percepto).

Análisis simultáneo y paralelo de:

Estímulo visual con categoría de cara o rostro (patrón facial)
Características particulares con semejanzas o diferencias con otro
Análisis de las expresiones emocionales del rostro

2. HIPOCAMPOS Y REGIONES FRONTO-TEMPORALES (cotejo).

Construído el percepto visual, se compara con las huellas de memoria almacenada. Si se encuentra una huella similar, se produce un sentimiento de familiaridad con él y se activa el acceso a su reconocimiento.

3. REGIONES TEMPORO-PARIETALES
(memoria semántica).

Sentimiento de familiaridad que asegura que la cara ha sido previamente registrada. Activación del nodo de identidad personal para acceder a las memorias semánticas relativas a dicho rostro (profesión, lugar, época en que la conocimos, lugar donde vive, etc). Al nodo de identidad personal se puede acceder por vía del percepto facial o por vía del percepto auditivo de su voz o el gráfico o auditivo de su nombre.

4. HEMISFERIO IZQUIERDO
(activación lingüística para el nombre).

Construído el percepto, despertado el sentimiento de familiaridad, hecho el reconocimiento facial y activada la memoria semántica hay que acceder al nombre. A la representación verbal se puede acceder a partir de la representación visual o por cualquiera de las representaciones semánticas del nodo de identidad personal.
Se pasa a la producción articulatoria.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA PROSOPAGNOSIA

- NO PUEDE DARLE IDENTIDAD AL ROSTRO
- RECONOCE QUE ES UN ROSTRO
- RECONOCE LA EXPRESION EMOCIONAL
- RECONOCE EL SEXO
- PUEDE REPRODUCIR EL ROSTRO
- RECONOCE LA IDENTIDAD SI ESCUCHA SU VOZ Y RECONOCE SUS ATUENDOS U OTROS RASGOS EN PARTICULAR

Es importante destacar que existe una asimetría en cuanto al procesamiento y reconocimiento de la expresión facial de las emociones. De este modo el hemisferio derecho se encuentra más relacionado con el procesamiento de la emoción facial. El hemisferio derecho expresa el tono emocional por la prosodia, la expresión facial y los gestos. También reconoce la naturaleza de la prosodia y la expresión facial de otros.

En cuanto a la topografía lesional de la condición prosopagnósica, la afectación suele ser bilateral. Cuando es unilateral la misma asienta a derecha.

TOPOGRAFIA LESIONAL DE LA PROSOPAGNOSIA

AFECTACION BILATERAL DE:

a) GYRUS LINGUALES
(con predominio a derecha)
b) GYRUS FUSIFORME
c) PARAHIPOCAMPO
d) CORTEZA TEMPORAL ANTERIOR.

En cuanto a las patologías en las que se suele observar la prosopagnosia destacamos a las encefalopatías degenerativas focales tanto de comienzo temporal como occipital (prosopagnosia primaria progresiva y sindrome de demencia cortical posterior respectivamente).

La demencia cortical posterior es una entidad clínica que suele ser una de las formas de comienzo atípico de enfermedades degenerativas como las de tipo Alzheimer y su repliegue sintomatológico es como sigue:

1. Prosopagnosia.
2. Agnosia visual de objetos
3. Alexia agnósica (alexa sin agrafia).
4. Agnosia para los colores
5. Agnosia topográfica
6. Simultagnosia
7. Incapacidad para la visión estereoscópica

Es importante destacar que existen otras etiologías no Alzheimer para originar una prosopagnosia, a saber:

a. Enfermedad de Pick y variantes.
b. Encefalopatía con cambios espongiformes
c. Encefalopatía con hallazgos inespecíficos

LOS COMIENZOS DE NUESTRO TRABAJO

LA SELECCIÓN DE LAS FOTOGRAFIAS

a. ¿ Cuales ? (reunión multigeneracional)
b. Fuente de obtención (problemas con el scaneado)
c. Condiciones de las fotografías (evitar al rotación del rostro)
d. El contexto de la foto (evitar ayudas ajenas al rostro)
e. ¿ Cuantas ? (151 fotografías)
f. ¿ Ordenamiento de exposición ? (al azar)
g.¿ Expresión emocional ? (evitar gesticulación extrema)

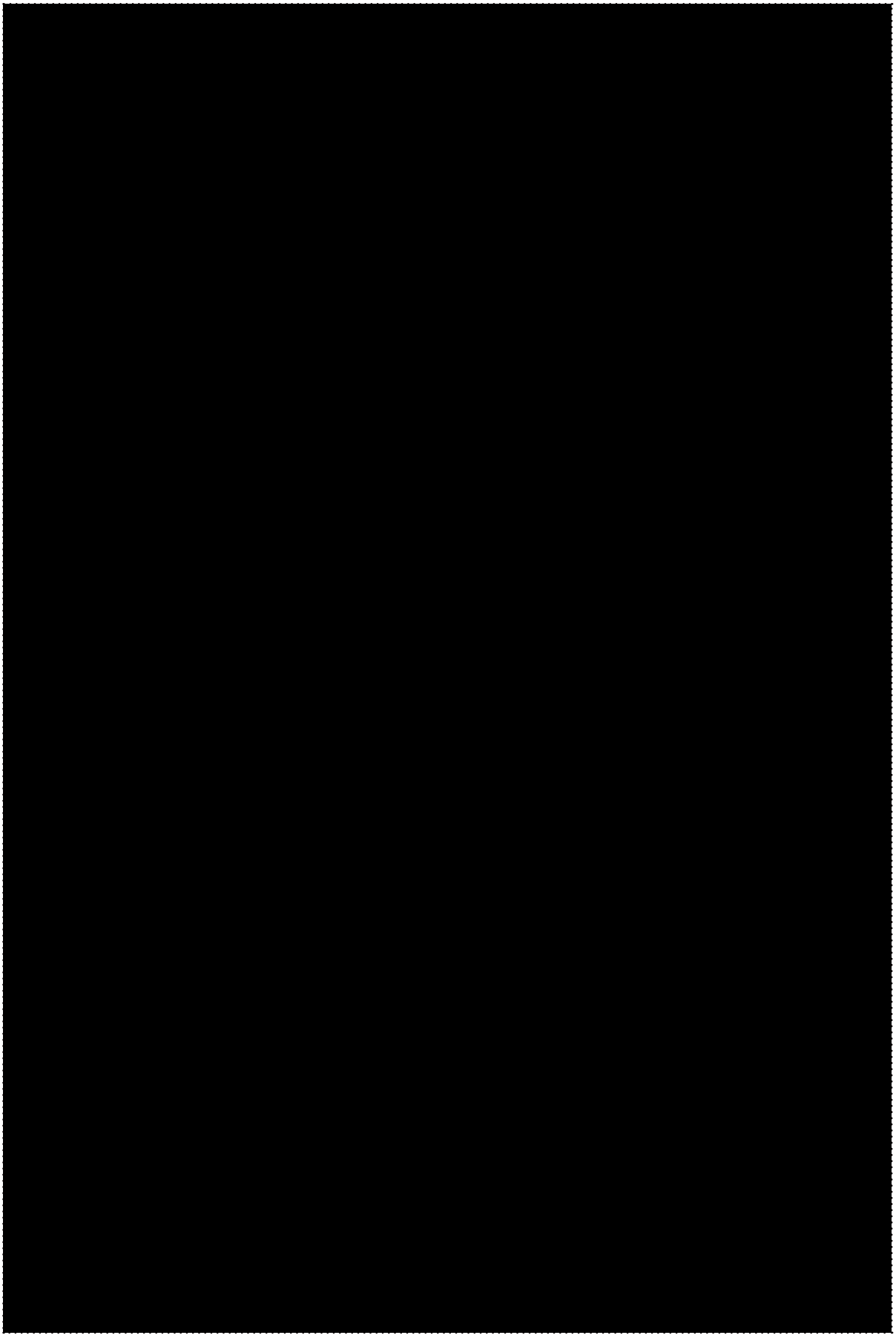
Se compilaron dichas fotografías en un álbum para ser mostrado a la comunidad a través de testados unipersonales y con criterios de inclusión establecidos. El objetivo final era lograr descubrir los 30 rostros más conocidos por la población uruguaya para luego compilarlos en dos albumes de 15 rostros cada uno.

CRITERIOS DE INCLUSION AL TESTADO

1) EDAD COMPRENDIDA ENTRE LOS 14 Y LOS 80 AÑOS

2) AUSENCIA DE:
a) Antecedentes de T.E.C. de entidad
b) Antecedentes de alcoholismo intenso
c) Antecedentes de actos quirúrgicos por patología intracraneana
d) Antecedentes de internación por patología psiquiátrica
e) Ausencia de estado depresivo
f) Antecedentes de intervenciones quirúrgicas con anestesias prolongadas
g) Trastornos visuales de importancia
f) Afección neurológica focal de cualquier tipo
h) Ausencia de deterioro cognitivo de cualquier tipo

Las fotografías se ordenaron al azar y se mostraron una a una.
Se construyó un protocolo de registro con los datos personales del evaluado a manera de una ficha patronímica (con la edad, la escolarización, la destreza manual, ocupación y el sexo) y una planilla de evaluación de rostros para cada encuestado que permitió conocer en que medida le era o no familiar el grupo de rostros. Para ellos se tipificaron los rostros en tres tipos de acuerdo al grado de certeza de reconocimiento que inspiraba al encuestador.



TIPIFICACION DE LA CATEGORIA DEL ROSTRO (TIPO A, B Y C)

ROSTRO TIPO A: Rostro del cual se brinda el nombre o sobre-nombre y se puede describir su ocupación.
ROSTRO TIPO B: Rostro identificado en forma parcial y dudosa, del cual no se brinda el nombre ni sobre-nombre aunque se identifique su ocupación.
ROSTRO TIPO C: Rostro no identificado.

Los encuestadores eran psicólogos y estudiantes de psicología entrenados para dicha tarea.
El lugar geográfico de la muestra poblacional fue la zona urbana de Montevideo y algunas capitales del interior del país. Se descartaron las zonas sub-urbanas, las franjas marginales de las capitales y la zona rural.

Después de abordar el estudio de 674 evaluaciones en el plazo de 14 meses (con criterios de admisión y exclusión a dicha evaluación), se presenta lo que impresiona un perfil definitivo de los 30 rostros más conocidos por la población uruguaya.

674 EVALUACIONES
FRANJA ETARIA
14-30 años: 297 (F = 186 M = 111)
31-50 años: 214 (F = 126 M = 88)
51-80 años: 163 (F = 102 M = 61)

Se propone que dicho número de rostros identificados sea dividido en dos grupos de 15 rostros cada uno (considerando entonces uno de ellos como alternativo).

RESULTADOS

Como resultado preliminar se compiló la lista de lo que impresiona un perfil definitivo de los actuales 30 rostros claramente conocidos por la población uruguaya. De todas formas pensamos que dicha muestra debería apoyarse en unas 2000 evaluaciones en la población normal, pero ya es muy claro que el perfil se repite. Aclaramos que si bien no cotejamos algunas variables, como por ejemplo la ocupación, el set de fotos reconocidas impresiona como transgeneracional (no hubo diferencias cuando la variable tomada era la edad del encuestado) al momento actual y no dependiente de la ocupación.

DISCUSION

Para la construcción final de la lista preliminar se tomaron en cuenta solo los rostros tipificados como A. Se consideraron como tales los reconocidos totalmente por al menos el 90 % de la población encuestada.
Se tomó en cuenta que la calidad de las fotos no es la totalmente deseada y se trató de evitar en lo posible toda aquella información adicional no pertinentes como pueden serlo los atuendos, para ello se cubrieron los atuendos en algunas de las fotos con material adherente.
A la altura actual de los resultados, no se encontró de manera clara un perfil diferencia inter-generacional ni tampoco de género ni por destreza manual. Faltan procesar los datos por el nivel de escolarización y la ocupación laboral.
Por último comprendemos que existen rostros que podrían considerarse como de familiaridad permanente y otros que son de familiaridad transitoria (“de moda”), por lo que el relevamiento debería volver a realizarse cada 5 años.
En una segunda etapa comenzará a la brevedad un estudio sobre el reconocimiento de rostros en paciente con diferentes grados de sindrome demencial y se estudiará también dicha capacidad en la población de pacientes esquizofrénicos ya que no existen reportes en la literatura internacional hasta donde el grupo de trabajo conoce.

30 rostros (tipo A) claramente conocidos por la población uruguaya (resultados preliminares)

RESUMEN

Debido a la ausencia de una escala nacional para la evaluación de prosopagnosia, se propone validar un grupo de 30 rostros probados de ser reconocidos por casi toda la población uruguaya. Si bien la investigación todavía se encuentra en curso, se considera que se han identificado los 30 rostros más conocidos en Uruguay para ser confrontado con pacientes que padecen prosopagnosia. Esta se considera una primera etapa imprescindible para la futura construcción de una escala definitiva.

LISTA DE COLABORADORES

Nelly Di Muzio
María Eugenia Castillos
Gabriela Fernández
Gonzalo Dipascua
Rosario Schettini
Silvana Navarro
Andrea Arbello
Pablo Martínez
Carolina Fernández
Laura Etchart
Rosario Comas
Magela Montesdeoca
Marcela Velázquez
Verónica Basso
Daniela acosta
Patricia Aprile
Ana Margarita Oliveira
Silvana Luzardo
Cecilia Reyes
Juan José Moura
Verónica Dutra

BIBLIOGRAFIA

- Heilman, K.M., Valenstein, E.: "Clinical Neuropsychology". Third Edition . Oxfond University Press. 1993. pp 409-461.
- Kolb, B., and Whishaw, I.Q. Neuropsicología Humana, Quinta Edición, Editorial Médica Panamericana. 2006.
- Lezak, M. Neuropsychological Assess,ment. (4rth. Edition) New York, N.Y: Oxford University Press, 2005.
- Rains, D.G.: Principles of Human Neuropsychology. The Mc. Grow-Hill Companies, Inc: 2000.

ASPECTOS SOBRESALIENTES DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

EVALUACION Y REHABILITACIÓN NEUROPSICOLOGIA

María Laura Colina
Lic. en fonoaudiología
Especialista en estimulación temprana, abordaje cognitivo-conductual y comunicación alternativa-aumentativa

Bruce F. Pennington, Sally J. Rogers y Loira Bennetto citan que el concepto empírico de la *disfunción ejecutiva* se observa principalmente de la investigación con pacientes y animales de experimentación con lesiones en el cortex prefrontal, sobre todo en su porción dorso lateral. Normalmente, estas lesiones entorpecen la planificación y ejecución de conductas complejas, sin que por ello queden afectados otros procesos perceptivos, motores o amnésicos, de carácter más básico. El termino "*funciones ejecutivas*" se ha adoptado como paraguas que cubre los procesos cognitivos involucrados en la planificación y ejecución de conductas complejas, sin especificar necesariamente con mayor precisión en que consisten estos procesos. Este término también se utiliza de forma más general para referirse a todos los comportamientos que resultan alterados por lesiones prefrontales. Aunque la lista de síntomas y tareas con mala ejecución asociados a lesiones prefrontales pueda parecer exageradamente diversa, ha habido progresos muy prometedores en la explicación de esta diversidad superficial a partir de un reducido numero de procesos cognitivos subyacentes.

Uno de los modelos explicativos del funcionamiento del sistema ejecutivo, es conocido como **marco interactivo**, postula que la selección de respuestas en un determinado contexto depende de la interacción entre la prepotencia de varias repuestas competidoras y la fuerza de las representaciones en la memoria de trabajo, que activan una respuestas e inhiben otras (Roberts y Pennington, 1996; Roberts y cols., 1994). En consecuencia en la memoria de trabajo imponen restricciones sobre la selección de la acción, restricción que pueden provenir de la percepción inmediata o de la memoria, y que pueden incluir metas y submetas. Este enfoque interactivo esta basado en modelos computacionales de tareas que resultan alteradas por lesiones prefrontales (Cohen y Servan-Schreiber, 1992; Kimberg y Farh, 1993, y también en los imprescindibles trabajos de Goldman- Rakic, 1987).

Una concepción relacionada, aunque divergente, de las funciones ejecutivas es la que exponen Duncan y sus colaboradores en varios trabajos (Duncan, 1995; Duncan y cols. 1996) en los que describen la alteración de conductas coherentes y dirigidas a

metas a consecuencia de lesiones frontales, sobre todo en situaciones novedosas o con escaso apoyo contextual. Estos autores ha propuestos el termino **ignorancia de metas** (goal neglect) para describir un rasgo del comportamiento resultante de una lesión frontal, como es el de ignorar una meta que el sujeto entiende y que resulta necesaria para la ejecución adecuada de la tarea.

El enfoque interactivo podría explicar la ignorancia de metas como resultado de una excesiva demanda de la memoria de trabajo, de la prepotencia de respuestas prominentes e incorrectas, o de una combinación de ambos factores.

Resumiendo, según esta postura, la *función ejecutiva* es básicamente una alteración de la planificación y ejecución de comportamientos complejos debida a limitaciones de la memoria de trabajo, tal vez, en algunos casos, a un déficit inhibitorio especifico.

O. Papazian, I. Alfonso y R. J. Luzondo hacen referencia a los aspectos comunicativos, afectivo y motivacionales que interfieren en las funciones ejecutivas. Para los mismos las funciones ejecutivas son procesos mentales mediante los cuales resolvemos deliberadamente problemas internos y externos. Los problemas internos son el resultado de actividades creativas y conflictos de interacción social, comunicativos, afectivos y motivacionales nuevos y repetitivos. Los problemas externos son el resultado de la relación entre el individuo y su entorno. La meta de las *funciones ejecutivas* es solucionar estos problemas de una forma eficaz y aceptable para la persona en la sociedad.

A fin de solucionar estos problemas, las *funciones ejecutivas* inhiben otros problemas internos y externos irrelevantes, y la influencia de las emociones y las motivaciones, y ponen en estado de alerta máxima el sistema de atención selectivo y sostenido antes, durante y después de tomar una acción. Acto seguido se informa de si el problema es nuevo o ha ocurrido anteriormente y sobre la solución de resultados, y se busca la información almacenada en la memoria remota y reciente. Si el problema es nuevo, se vale de la información de las memorias de trabajo verbal y no verbal, analiza las consecuencias de resultados de acciones previas similares, toma en consideración riesgos contra beneficios, se plantea, planea, toma una decisión y actúa interna o externamente.

Todos estos procesos mentales son automonitorizados a fin de evitar errores tanto en tiempo como en espacio y autoevaluados para asegurarse de que las ordenes se han cumplido a la cabalidad, y los resultados son autoanalizados.

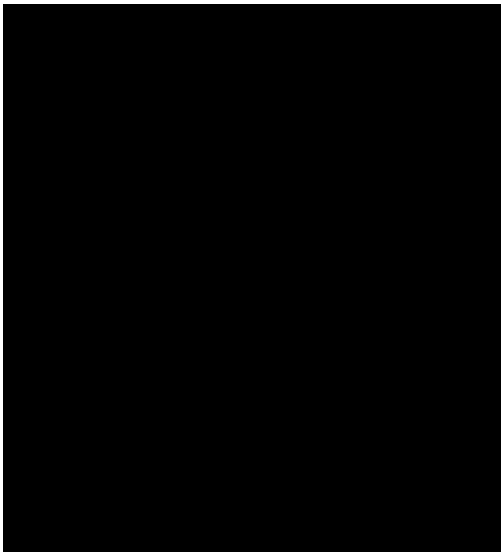
Shallice y sus colaboradores tambien han desarrollado un modelo explicativo que proviene de sus trabajos realizados, donde se resumirá las funciones más relevantes del sistema ejecutivo, definiéndolo como el "gran ordenador", a saber:

Planificación de una conducta dirigida a una meta.
Programación de acciones necesarias para llegar a dicha meta (estrategia).
Monitoreo de la puesta del plan y ajustarlo al objetivo.
Rechazo de la interferencia de estímulos externos no relevantes para alcanzar la meta.
Flexibilidad para la corrección de errores o para la incorporación de conductas nuevas en función de los estímulos relevantes del entorno.
Capacidad de reconocer la continuidad de los objetivos y evaluar haber llegado a la meta.

El sistema ejecutivo esta implicado en acciones complejas, novedosas y no rutinarias dirigidas a un fin, por lo tanto, son voluntarias, y por otro lado circula otra corriente que ocurre en forma "automática" en ausencia de control consciente. El sistema ejecutivo es el que coordina las acciones pudiendo decir que es el "gran ordenador", por lo tanto también se denomina **sistema atencional supervisor.** El SAS suministra un control de arriba hacia abajo de los procesos de selección de la acción (el denominado "discriminador de conflictos").

Las funciones que están influenciadas por este sistema son:

Atención sostenida
Motivación
Memoria a corto plazo
Memoria de trabajo
Autorregulación de afecto y de la emocione
Vigilancia



DESARROLLO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Los resultados de la evaluación clínica, neuropsicológica y neuroimaginológica en humanos y animales de experimentación con lesiones cerebrales y bajo la administración de agonistas y/o antagonistas de los neurotransmisores cerebrales han demostrado que la corteza prefrontal es esencial para la realización correcta de las funciones ejecutivas, y la dopamina y la norepinefrina, los neurotransmisores mas implicados. Por lo tanto se concluye que las funciones ejecutivas están vinculadas al desarrollo de la corteza prefrontal.

Filogenia

La corteza prefrontal aparece filogenéticamente con los mamíferos. Esta mas desarrollada en el humano que en cualquier otra especie. En el humano su desarrollo estructural y funcional es el más tardío de toda la neocorteza y constituye el 30% de ella.

Ontogenia

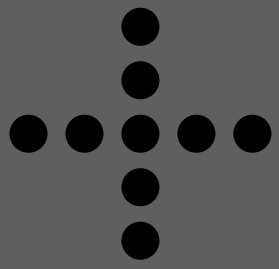
La adquisición de las funciones ejecutivas muestra un comienzo alrededor de los 12 meses de edad y de ahí se desarrolla lentamente con dos picos a los 4 y a los 18 años, se estabiliza posteriormente y declina en la vejez (curva en forme de u invertida).

El aumento del volumen de la corteza es lento hasta la edad de 8 años, rápido entre los 8 y los 14 años de edad y en adelante se estabiliza hasta adquirir los valores del adulto hacia los 18 años de edad. Los cambios en el desarrollo postnatal de la cortex prefrontal lateral dorsal (áreas 46) y lateral ventral (áreas 12 y 45) encontrados en los estudios de neuroimagen funcional y anatómica muestran un crecimiento no lineal del volumen de la sustancia gris con maduración tardía.

El crecimiento lineal del volumen de la sustancia blanca mostró que, en los niños mayores, las estructuras involucradas son mas diversificadas que en los pequeños.

La velocidad de ejecución, la capacidad para resolver problemas más complejos y la activación de las áreas 12, 45 y 46 aumentan progresivamente con la edad en los estudios con neuroimagenes durante pruebas neuropsicológicas que miden la aplicación de estrategias, la memoria de trabajo y la inhibición.

Los estudios longitudinales con resonancia magnética funcional entre las edades de 7 y 32 años



mediante el empleo de una tarea que requiere generar palabras muestran un aumento progresivo con la edad de la activación en la región izquierda lateral dorsal (área 46) y la corteza parietal, pero esta disminuye gradualmente con la edad en otras regiones corticales sin conexión con el estriado.

Anatomía macroscópica

La corteza prefrontal neocortical comprende la región lateral dorsal (áreas 46 y 8), lateral ventral (áreas 12 y 45), medial orbidorsal (áreas 10, 11, 13 y 14) y medial dorsal (área 9).

El área de apoyo que recibe y envía información para la ejecución adecuada de la función ejecutiva es la porción anterior de la circunvolución supracallosa o paleocorteza cingulada (áreas 24 y 32), que supervisa la calidad de las funciones ejecutivas y controla los mecanismos de anticipación, las consecuencias y los errores.

Neurotransmisores

Existen tres sistemas o circuitos dopaminergicos en el cerebro: el mesolimbico, mesocortical y el nigroestriado. Es el segundo sistema nombrado que esta involucrado en las funciones ejecutivas.

El sistema mesocortical se origina en la región ventral del tegmento mesocefalico y proyecta a la corteza parietal, temporal y prefrontal de asociación. Estas neuronas están involucradas en las funciones ejecutivas como en la inhibición de la respuesta, el control motor, la atención y la memoria de trabajo. La activación de los receptores de la dopamina tipo 2 mejora la memoria de trabajo en tareas motoras de respuesta retardada. La activación de los receptores de dopamina tipo 1 mejora la memoria de trabajo en tareas motoras de respuestas continuas. La disminución de la dopamina sináptica a nivel de la corteza prefrontal produce alteraciones en la función ejecutiva con el planeamiento de la respuesta.

FUNCION NEUROPSICOLOGICA

La corteza prefrontal es esencial para el desempeño de las funciones ejecutivas que consiste en una serie de operaciones mentales que nos permiten resolver problemas deliberadamente:

La inhibición de la respuesta prepotente, de las respuestas o patrones de respuestas en marcha y de la interferencia de otros estímulos no relevantes.
La activación de la memoria de trabajo verbal y no verbal.
La autorregulación del estado de alerta, emocional y motivacional.
El planteamiento, planeamiento, ordenamiento y evaluación de los resultados.

Las teorías del desarrollo cognitivo han propuesto que la función ejecutiva incluya el mantenido de un patrón para metas futuras, la organización de la conducta en el tiempo como planeando y la autorregulación y automonitorización.

Inhibición

Se trata de un proceso mental que depende de la edad capaz de inhibir respuestas prepotentes (prueba hacer/no hacer) o una respuesta en marcha (tiempo de reacción ante la señal de pare), la memorización de información irrelevante (por ejemplo, olvido voluntario) y la interferencia perceptual en forma de distracción. El proceso de inhibición influye en el rendimiento académico, la interacción psicosocial y la autorregulación necesaria para las actividades cotidianas. La región de la corteza prefrontal responsable de este proceso mental es la región ventrolateral derecha.

La mejoría del proceso de inhibición con la edad se debe a la maduración secundaria de la corteza prefrontal (lateral dorsal y media orbital), parte anterior del cíngulo y cuerpo estriado y el tálamo. El proceso de maduración de esta operación mental es evidente en la prueba de parar la respuesta, la prueba de luna/día y sol/noche y la prueba de la incompatibilidad visoespacial.

Se han encontrado alteraciones en el proceso de inhibición mediante las pruebas hacer/no hacer y de parar una respuesta en marcha en niños seis meses después de traumatismos cerebrales (moderados a graves) y empeora tras cuatro años de un traumatismo cerebral grave. Semejantes alteraciones se han encontrado en niños con TDAH. Mas adelante se detallan que patologías presentan alteración en el proceso mental de inhibición de la funcione ejecutiva.

Memoria de trabajo

Se trata de un proceso que depende de la edad con capacidad limitada para almacenar, monitorizar y manejar información. Es importante en el aprendizaje de las matemáticas y la lectura. Se divide en fonológica, semántica y visuoespacial. Comienza a manifestarse entre los 7 y los 12 meses de edad en la prueba A-no B-error. Mejora con la edad entre los 4 y los 8 años y alcanza su máximo alrededor de los 11 años.

El desarrollo longitudinal de la memoria visuoespacial es similar, como se detecta en las pruebas neuropsicológicas.

Se ha encontrado mejoría en la memoria de trabajo mediante el empleo de la prueba N-back en niños después del primer año postraumático cerebral (leve, moderado y grave) y empeora a los cuatro años de un traumatismo cerebral grave. Semejantes alteraciones se han encontrado en niños con TDAH. Más adelante se detallara en qué patologías está afectada la activación de la memoria de trabajo de la función ejecutiva.

Los estudios de neuroimagen funcional en humanos y primates muestran activación de la corteza dorsolateral (área 46) y ventrolateral (áreas 12 y 45) durante pruebas neuropsiclógicas para medir la memoria de trabajo, cambios de una a otra prueba e inhibición de la respuesta. Estudios longitudinales durante la niñez y la adolescencia con neuroimagenes mostraron activación de las mismas áreas 12, 45 y 46 durante tareas que implicaban aplicación de estrategias, memoria de trabajo e inhibición.

Cambios de reglas. Flexibilidad mental

Se trata de un proceso mental que depende de la edad con capacidad limitada para cambiar intermitentemente de una a varias reglas imponiendo a los procesos de inhibición y a la memoria de trabajo demandas adicionales.

La capacidad para cambiar de una regla con un comando (emparejar cartas de color) a otra con dos comandos (emparejar cartas por la forma primero y después por el color) se manifiesta a los 4 años de edad; con la edad mejora la capacidad para manejar comandos más abstractos como arriba y abajo y derecha e izquierda y en la adolescencia con la prueba del aparejamiento de cartas de Wisconsin (WCST).

Se ha encontrado que las alteraciones en el proceso mental de cambiar el número de categorías o reglas del juego empleando en WCST en niños y adolescentes después de 1-2 años de un traumatismo cerebral dependían de la gravedad y la perdida del volumen del lóbulo izquierdo. Semejantes alteraciones se han encontrado en niños con TDAH. Más adelante se detallaran en qué patologías esta alterada este proceso mental de la función ejecutiva.

Planeamiento de la respuesta. Planificación y secuenciación

Se trata de un proceso mental que depende de la edad con capacidad para preveer o anticipar el resultado de la respuesta a fin de solucionar el problema; se imponen demandas adicionales a los procesos de inhibición y a

la memoria de trabajo. El sustrato anatómico es la corteza prefrontal dorsolateral.

La capacidad para planear anticipando las consecuencias de la respuesta en la prueba de la Torre de Londres, con la solución de dos movimientos, se manifiesta a los 4 años de edad y mejora hasta la edad de 15 años.

Se han encontrado alteraciones en el proceso mental de planear la solución del problema en la prueba de la Torre de Londres y el laberinto de Porteus en niños de 1-2 años de un traumatismo cerebral que dependían de la gravedad y la pérdida del volumen del lóbulo prefrontal. Más adelante se detallara en qué patologías esta alterada la planificación y secuenciación de la función ejecutiva.

Monitorización y control

Se trata de un proceso m**e**ntal conocido también como proceso metacognitivo, que depende de la edad, con capacidad ilimitada, que nos permite autoevaluar y controlar el proceso de planeamiento antes de tomar la decisión final para asegurarnos que la solución al problema es la mejor.

La capacidad para monitorizar y controlar que la solución a la respuesta sea la más apropiada se explora en la capacidad para corregir una oración como "mi postre favorito es radio con crema", en lugar de "fresas". Estas capacidades se manifiestan a los 4 años de edad y mejoran hasta la adolescencia.

Se han encontrado que alteraciones en el proceso metacognitivo en niños después de 6 meses de un traumatismo cerebral dependían de la gravedad. Alteraciones semejantes se han encontrado en niños con TDAH. Más adelante se detallaran que patologías presentan alterada este proceso mental de la función ejecutiva.

Decisiones

Se trata de un proceso mental que depende de la edad, con capacidad ilimitada para tomar la decisión ante un problema que implica primero los procesos de informar acerca de la decisión, los tipos de errores cometidos y los riesgos que implica. El sustrato anatómico de este proceso es la corteza prefrontal ventrolateral.

La capacidad para tomar decisiones arriesgadas sin anticipar las consecuencias en la prueba de juego de Iowa se manifiesta entre los 6 y los 12 años de edad y mejora hacia la adolescencia (13-15 años de edad), y aun más entre los 18 y los 25 años de edad.

Se han encontrado alteraciones en el proceso mental de tomar decisiones arriesgadas para planear la solución del problema en la prueba del juego de Iowa, en niños tras un traumatismo cerebral y otras condiciones traumáticas que afectan al lóbulo prefrontal. Más adelante se detallara que patologías presentan alteradas la toma de decisiones de la función ejecutiva.

PATOLOGIAS ASOCIADAS A LAS DISFUNCIONES EJECUTIVAS

Cuando se sospecha una alteración de las funciones ejecutivas pero el examen neurológico resulta normal, se realiza cuestionarios y se ordenan pruebas neuropsicológicas, que si dan positivas de lesiones prefrontales, constituyen una indicación para realizar un RM convencional con contraste y si estuviera disponible, la RMf.

Los métodos neurofisiológicos, lo que incluye el mapeo mediante EEG digital, magneto encefalografía y potenciales evocados, son aun experimentales para recomendar su empleo.

Alteraciones en la corteza prefrontal y anormalidades en las funciones ejecutivas se han encontrado en las siguientes patologías:

PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS:
Traumatismos encefalocraneales.
Tumores.
Enfermedad de Alzheimer.
Enfermedad de Parkinson.

Esclerosis múltiple.
Síndrome de Gilles de la Tourette.
Demencias.
Accidente cerebro vascular.

PATOLOGÍAS PSIQUIATRICAS

1 Esquizofrenia
2 Trastorno generalizado del desarrollo.
3 ADHD y ADD.
4 Trastorno obsesivo-compulsivo.

Se darán a continuación algunas descripciones del síndrome disejecutivo en algunas patologías.

LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN EL ADHD

En líneas generales, los estudios empíricos han demostrado la existencia de alteraciones ejecutivas en el ADHD, aunque con menos fiabilidad que en el autismo por ejemplo. El rendimiento en las pruebas neuropsicológicas evidencian que el rendimiento ha sido generalmente bastante deficiente, en relación con los grupos de control. Las pruebas entre ellas son la Torre de Hanoi, la tarea de Stroop, el MFFT y las tareas de laberintos, hallándose diferencias significativas entre los grupos en un 80% de los estudios. Sin embargo, el WCST y la parte B del Test de Construcción de secuencias parecen menos sensibles a los déficit ejecutivos del ADHD.

El patrón de resultados que se evidencia podría indicar que los déficit ejecutivos del ADHD no quedan suficientemente bien registrados por el WCST y el test de Construcción de Secuencias, mientras que si lo son por la tarea de Stroop, el MFFT, la Torre de Hanoi y las tareas de laberintos. Es más, desde hace tiempo se viene postulando que el ADHD presenta un déficit primario en la función ejecutiva de inhibición (Douglas, 1983; Schachar y cols., 1993), una operación cognitiva que no parece particularmente importante para el rendimiento en el WCST (Ozonoff y Strayer, 1997). Por el contrario, los niños con ADHD pueden mostrar ciertas habilidades en medidas de flexibilidad, como las que registran el WCST y el test de Construcción de Secuencias. Así pues, parece que el ADHD lleva aparejadas alteraciones en algunos aspectos de la función ejecutiva, pero no en todos.

LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN LA ESQUIZOFRENIA

Según los datos concluyentes de los estudios realizados, hay diferencias significativas entre los grupos de esquizofrénicos y los grupos de control, evaluados con el WCST, ya que perseveran de manera significativamente mayor que los sujetos normales de control. También la parte B del Test de Construcción de Secuencias se cree que mide, al menos en parte, la flexibilidad mental (Spreen y Strauss, 1991). En este test se observó un bajo rendimiento. Asimismo, se ha comprobado que las capacidades de planificación, que se evalúan mediante tareas como la de la Torre de Hanoi o el Test de Laberintos de Porteus, también son deficientes. Los déficit ejecutivos de la esquizofrenia parecen extenderse también al terreno de la inhibición. Esto se puede evidenciar también en el Test de Stroop.

LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN EL SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Algunas investigaciones han hallado pruebas de déficit inhibitorios en el síndrome de Tourette (Baron-Cohen y cols., 1994) y otras no (Channon y cols., 1992; Ozonoff y cols., 1994). Por lo que se puede extraer de estos resultados contradictorios es que el déficit en la función ejecutiva no desempeña un papel tan importante en el fenotipo cognitivo del síndrome de Tourette como en el de otros trastornos. Este síndrome rara vez se da de forma aislada y a menudo cursa de manera comórbida con el ADHD, el trastorno obsesivo-compulsivo y el autismo, trastorno que llevan aparejados en sí mismos alteraciones ejecutivas. Esto parece indicar que los déficit en la función ejecutiva descubiertos en los estudios recogidos pueden tener un carácter secundario por estar asociados a los trastornos comórbidos, en lugar de ser específicos del síndrome de Tourette.

LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Al igual que ocurre con el síndrome de Tourette, los déficit presumiblemente asociados a disfunciones del sistema ejecutivo también se han observado de manera poco sistémica en personas con trastorno obsesivo-compulsivo. Los estudios se dividen casi por igual entre los que han registrado un rendimiento deficiente en pruebas como el WCST, el Test de Construcción de Secuencias, las tareas de laberintos y la tarea de Stroop y los que no lo han registrado.

LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN EL TRASTORNO GENERALIZADO DEL DESARROLLO

La mayoría de los estudios muestran que los individuos con autismo tienen un bajo rendimiento en el WCST en comparación con sus controles. El déficit se manifiesta en forma clara con perseveraciones y con dificultad para cambiar una estrategia de clasificación por otra. En la evaluación con la Torre de Hanoi se registraron rendimiento muy bajo en comparación con los sujetos del grupo control. En los resultados con el MFFT se registro un patrón impulsivo de respuesta y un bajo rendimiento (Water-house y Fein, 1982). En el test de Stroop los estudios revelaron que el efecto Stroop en los sujetos autistas fue de magnitud similar al de los controles (Bryson, 1983; -Eskes y cols, 1990). Una forma de interpretar los resultados es que la inhibición es un componente relativamente conservado de la función ejecutiva en individuos autistas.

SINTOMAS

Síntomas relacionados con lesiones frontales:

- Conductas estereotipadas.
- Apatía.
- Perseveraciones.
- Rutinas.
- Intereses restringidos.
- Reacciones catastróficas ante cambios del entorno.
- Conductas compulsivas. Incapacidad de inhibir conductas.
- Incapacidad de generar conductas. Pobre capacidad generativa.
- Pobre afectividad.
- Reacciones emocionales repentinas e inapropiadas.
- Falta de originalidad y creatividad.
- Dificultad en focalizar la atención.
- Poca habilidad para organizar actividades futuras.

Alteraciones de cada función (según J.M. Muñoz-Céspedes, J. Ustarroz):

Atención sostenida
- Impersistencia
- Bajo rendimiento

Inhibición de interferencias
- Distracción
- Fragmentación
- Desorganización de la conducta
- Conducta de utilización

Planificación
- Impulsividad
- Comportamiento errático

Supervisión y control de la conducta
- Monitorización de la conducta
- Desinhibición
- Escasa corrección de errores

Flexibilidad conceptual
- Rigidez
- Perseveracion

-Fracaso ante tareas novedosas

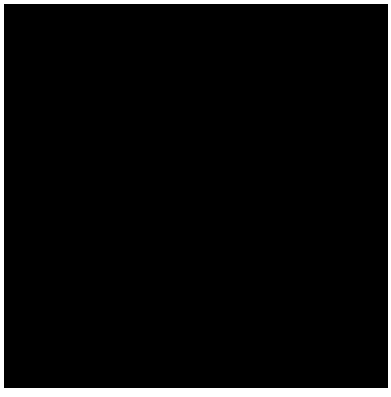
Se citan algunas de las dificultades en las áreas de:

Comunicación

1. No logra comunicar algo con eficacia.
2. El habla o la conversación puede carecer de un hilo conductor.
3. No tiene estrategias para comunicar lo que quiere, si lo hace no toma en cuenta las variables del entorno.
4. No ajusta al medio lo que comunica.
5. No evalúa los resultados.
6.Debido a las alteraciones mnesicas no logra comunicar un concepto, no puede evocar o no recuerda lo que estaba hablando, no toma en cuanta al interlocutor, no puede adaptar su conversación de acuerdo a la contestación del otro. O cuando logra comunicarse lo hace en forma más lenta.
7. En una conversación no puede rechazar los estímulos irrelevantes y se desorganiza, sin poder continuar con el objetivo central.

Interacción sociocultural

1. No logra tener estrategias para relacionarse con el otro. No es que no le interese, no sabe cuál es la meta de la relación por sí misma: se acercan a los demás pero no sabe adaptar la conducta a las necesidades del otro.
2. No se adapta ni flexibiliza su conducta de acuerdo al entorno.
3.Presentan conductas estereotipadas y restringidas, las mismas son posibles que aparezcan como consecuencia de las conductas que pueden manejar mejor que son las automáticas que no requieren control de la corteza prefrontal. Entonces conductas perseverantes que ya fueron aprendidas previamente se transforman en un único medio de comunicación.



EVALUACION

El estudio neuropsicologico implica datos acerca de las llamadas Funciones Mentales Superiores, como los son la actividad gnosico-praxica, el lenguaje, la atención, la memoria, la sensopercepcion y el comportamiento.

Los test neuropsicologicos presentan las siguientes características, a diferencia de otros, a saber:

- Metodología dinámico-estructural (procesal-cualitativa).
- Registro y análisis de síndromes.
- Intenta una explicación neurodinamica del síntoma (enfoque psicofisiologico).
- Enfatiza el diagnostico y orienta la estrategia rehabilitadora (factores disociados y conservados).
- Indaga por etapas.
- Rol activo del examinador.

En la evaluación neuropsicologica se deberá tener en cuenta:

- El estado de las capacidades perturbadas.
- El establecimiento del tipo y grado de perturbación.
- La detección de las funciones indemnes.
- La variabilidad de rendimiento inter e intra-función.
- La detección de estrategias compensatorias al déficit.
- El perfil evolutivo.
- Aportar datos al diagnostico clínico.

A continuación se nombraran y describirán algunos de las pruebas neuropsicologicas para evaluar los procesos intenvinientes en las funciones ejecutivas.

WCST- Wisconsin

Este test mide la capacidad de cambio cognitivo, es decir, la flexibilidad mental, y otras operaciones como ser la identificación de atributos, la categorización, la memoria de trabajo, la inhibición, la atención selectiva y la utilización de retroinformacion verbal suministrada en el contexto de una interacción social.

Esta tarea se administra colocando cuatro tarjetas, que difieren en las dimensiones de color, forma y número, frente al sujeto. Además se le presentan al sujeto un mazo de tarjetas que varían en estas mismas dimensiones y se le pide que las vaya emparejando con cada una de las cuatro tarjetas "clave". El examinador proporciona retroinformacion acerca de la corrección de las respuestas, aunque al sujeto no se le revela la estrategia de clasificación. Una vez que se han colocado diez tarjetas consecutivas, el principio clasificatorio implícito cambia sin que el examinador lo indique o haga ningún comentario al respecto, y las respuestas que se ajustan a la estrategia previa reciben una retroinformacion negativa.

Tarea de la Torre de Hanoi

Este test mide el razonamiento abstracto, la capacidad de la memoria de trabajo, el uso recursivo de reglas condicionales (si A, entonces B) incluidas unas dentro de otras, el análisis de medios-fines y la planificación.

Este programa de transferencias de discos requiere que el sujeto planifique y ejecute una secuencia de movimientos para transformar una disposición de discos al azar en una configuración en forma de pirámide. La memoria de trabajo es un ingrediente esencial para realizar correctamente esta tarea, puesto que hay que predecir ciertas configuraciones intermedias de discos resultantes de posibles movimientos, considerar sus implicaciones de cara a otras configuraciones posteriores y evaluar su utilidad con vistas a la consecución final de la configuración deseada.

Test de Emparejamiento de Figuras Familiares- MFFT

Este test evalúa el análisis de patrón visual a los detalles, la atención a los detalles y la inhibición de la respuesta impulsiva. Se muestra al sujeto un dibujo y cuatro figuras de referencia, entre las cuales debe elegir la que sea idéntica a la del dibujo. Los estímulos de comparación difieren entre si y con respecto al modelo tan solo en pequeños detalles. Se registran las latencias y precisión de las respuestas. Un patrón de latencias de decisión breves, unidas a una elevada tasa de errores, es indicativo de impulsividad.

Tarea de Stroop

Este test evalúa la inhibición, la sensibilidad a la interferencia, la atención selectiva y la atención focalizada.

Esta tarea mide la capacidad de responder selectivamente a una dimensión de un estimulo multidimensional. En la condición critica de interferencia color-palabra de esta tarea, se le presenta a los sujetos nombres de colores impresos en tinta de un color distinto al que denota cada nombre (por ejemplo, la palabra ROJO impresa en color verde) y se le pide que nombren el color de la tinta. Esto exige prestar atención selectiva a una dimensión relativamente menos sobresaliente del estimulo y al mismo tiempo inhibir una respuesta más automática.

Tarea Go- NoGo- Ejecución-no-ejecución

Evalúa dos componentes de procesamiento, los responsables de la flexibilidad y de la inhibición.

Consta de tres dimensiones. En la primera, se pide a los sujetos

que respondan a una clave neutral, el estimulo "Go" (sigue) (en este caso un circulo), a la vez que inhiben las respuestas ante otro estimulo neutral, el estimulo "NoGo" (para) (un cuadrado). Esta versión corresponde al paradigma estándar de ejecución-no ejecución de respuesta, y se supone que requiere la inhibición de respuestas motoras, mientras que no exige un cambio del set cognitivo. En la segunda condición, los criterios de ejecución-no ejecución de respuesta se invierten, de manera que los sujetos tienen que responder al cuadrado e inhibir la respuesta prepotente previamente reforzada al círculo. La tercera condición exige un cambio frecuente de un patrón de respuesta a otro, lo que impone fuertes demandas sobre la flexibilidad cognitiva.

Dígitos- Escala de Memoria de Wechsler

Esta escala combina la evaluación de la orientación en tiempo-espacio y la conciencia de información publica con el aprendizaje de párrafos, asociaciones verbales y memoria para diseños. Evalúa: información, orientación, control mental, memoria lógica, de dígitos, visual y asociativa.

Trail making test

Esta prueba es de velocidad de búsqueda visual, de atención, de secuenciación visoespacial, de flexibilidad mental y función motora. La prueba consta de dos partes, una parte A y una segunda parte B de mayor complejidad. En la parte A debe unir números consecutivos que van del 1 al 25 (1 al 2, del 2 al 3, etc.) y en la parte B debe unir un numero con una letra en forma consecutiva (1 con A, de A a 2, etc.. En ambos se le pide que realice la actividad con rapidez y se registra el tiempo que tarda en realizar la tarea. Esta prueba es altamente vulnerable a los efectos de una lesión cerebral. Cuando la latencia para completar la parte A es relativamente mucho menor que la empleada para realizar la parte B, es probable que el paciente tenga dificultades para seguir una línea de pensamiento conceptual compleja. Una ejecución lenta en una o en ambas partes sugiere la posibilidad de un daño cerebral, pero no indicar si el problema es por un enlentecimiento motor, por una falta de coordinación, por dificultades para realizar una búsqueda visual, por una motivación pobre o por una confusión conceptual. Cuando esta prueba no se resuelve en forma adecuada puede interpretarse como una dificultad en la habilidad para ejecutar y modificar un plan de acción, o mantener dos líneas de pensamiento a la vez, lo que estaría relacionado con un daño del lóbulo frontal.

Otras evaluaciones neuropsicologicas de las funciones ejecutivas que existen y que no detallare son:

_ FAB.
_ Tarea de la Torre de Londres.
_ Prueba de juego de Iowa.
_ Prueba N-back.
_ Prueba de A-no B-error.
_ Prueba de luna/día y sol/noche.
_ Prueba de la incompatibilidad visoespacial.
_ Prueba de parar la respuesta.
_ Tarea de laberintos.

REHABILITACION

En la rehabilitación neuropsicologica se tiene en cuenta el termino equipotencialidad, que significa que cuando una parte del cerebro se encuentra lesionado, otra porción puede hacerse cargo de su función. La recuperación de una función global, como puede ser el lenguaje, en un paciente adulto se basa por lo general, no en el restablecimiento de antiguas funciones constituyentes, sino más bien en el perfeccionamiento de otras compensatorias, que explotan otras zonas del cerebro y contribuyen al mismo objetivo. Por lo tanto la rehabilitación consta de dos premisas:

1) Restaurar la función en si misma, de las capacidades o habilidades necesarias para alcanzar determinados objetivos.
2) Favorecer la recuperación de objetivos, trabajar con el paciente para que pueda volver a alcanzar determinados objetivos usando unos medios diferentes a los utilizados antes de la lesión.

En el primer caso el objetivo es la *restitución* de la función y en el segundo el objetivo es la sustitución o *compensación*.

Según Muñoz y Ruiz (1999) se deben tener en cuenta determinados objetivos básicos en un plan de rehabilitación neuripsocologica, a saber:

- Proporcionar un modelo que ayude al paciente a entender lo que le ha ocurrido.
- Ayudar al paciente a afrontar lo que significa el daño en su vida.
- Proporcionar estrategias de entrenamiento y habilidades para recuperar y compensar el déficit cognitivo, mejorar la actuación del paciente en situaciones sociales y ayudar a establecer compromisos realistas de trabajo y de relaciones interpersonales.
- Promover un ambiente de esperanza realista.

Los programas de rehabilitación neuropsicologica deben ser diseñados en forma individualizada y enfocados a las necesidades del paciente detectado previamente en la evaluación. Según Fernández- Guinea, deben ser combinados con tratamientos de sesiones grupales, en las que se pongan a prueba las estrategias y técnicas que se han dado en forma individual. Otros autores como Pistoia, Abad y Etchepareborda (2004) proponen para el tratamiento integral de la

disfunción ejecutiva ejercicios relacionados con la: discriminación visual, la inhibición, la discriminación auditiva de ritmos y tonos con apoyo y sin apoyo visual y ejercicios de flexibilidad cognitiva. Ojeda del Pozo considera esencial el entrenamiento de las habilidades sociales. Otros objetivos a tener en cuenta son: la modificación de la conducta desadaptativa, la rehabilitación laboral, orientada y dirigida a la adecuación de un puesto de trabajo ajustado a las funciones cognitivas preservadas, la orientación familiar y terapia familiar y el apoyo psicosocial.

Se expondrá a continuación dos modelos de intervención en la rehabilitación de la disfunción ejecutiva.

Modelo de intervención según Muñoz y Tirapu (2004):

• Aplicación de una estrategia PPIEAL (I: identifica, D: definir, E: elegir, A: aplicar logro).
• Intervención sobre las variables cognitivas relacionadas con un buen funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo, atención dividida, habilidades pragmáticas, motivación).
• Técnicas de modificación de la conducta para incidir sobre comportamientos relacionados al síndrome (especialmente la distracción, impulsividad, desinhibición y perseveracion).
• Encontrar técnicas de refuerzo diferencial (preferiblemente el coste de respuesta).
• Las variables deben tenerse en cuenta en un buen programa de rehabilitación (intereses en la actividad, prevenir distractores externos, velocidad de presentación de los estímulos, etc.).
• Los programas de rehabilitación deben ser ecológicos, por lo que deben tener estrategias de generalización.

Modelo de intervención según Sohlberg, Mateer y Staus (2004) basado en tres áreas:

• Selección y ejecución de planes cognitivos (selección de tareas dirigidas a un objetivo).
• Manejo apropiado del tiempo (estimación del tiempo, adaptación al tiempo establecido).
• Autorregulación conductual (autoconciencia, control de las perseveraciones).

Se dará a continuación algunos ejemplos sobre este modelo de intervención.

Selección y ejecución de tareas cognitivas

Tareas simples
1) Poner la mesa para cenar.
2) Preparar jugo.
3) Cepillarse los dientes.
Tareas complejas:
1) Preparar un desayuno.
2) Preparar un menú.
3) Solicitar una tarjeta de crédito.
4) Organizar la compra semanal.
5) Organizar unas vacaciones.

Organización de objetivos

- Comparar precios en un supermercado.
- Comprar ropa para una reunión o entrevista de trabajo.
- Solicitar horarios y tarifas de medios de transporte.

Organización de actividades en grupo

- Organizar una fiesta de cumpleaños.
- Organizar un asado con amigos.
- Organizar una comida familiar.

Revisión de planes

- Varios invitados no pueden asistir a la reunión.
- El día de la reunión llueve.
- El día de la reunión hay paro de transporte.

Control de tiempo

Es importante optimizar el tiempo empleado en las actividades planificadas.

Autorregulación de la conducta

- Explicar las conductas apropiadas e inapropiadas.
- Hojas de registro.
- Anotaciones del terapeuta. Comparaciones.
- Entrenar al paciente en conductas alternativas.

Sugerencias de estrategias de intervención frente a un síndrome disejecutivo:

- Entrenamiento en secuencia de conducta regulares.
- Graduar los niveles de complejidad de las tareas propuestas.
- Simplificar las tareas propuestas, realizarlas en partes.
- Estimular el automonitoreo, es decir, el empleo de estrategias internas.
- Realizar anotaciones donde consten los pasos a seguir para la planificación e ir tachando en la medida que se vayan cumpliendo con la acción.

Bibliografía:
- Sinigagliesi Flavia. "Relación entre disfunción neurpsicológica y recursos de afrontamiento en pacientes autistas. Rol de los psicofármacos".
- Papazian O., I. Alonso, R. J. Luzondo. "T rastorno de las funciones ejecutivas"
- Simposio de Trastorno del Desarrollo. Rev. Neurol. 2006, 42 supl. 3.
- Rusell James. "El autismo como trastorno de la función ejecutivas". Edit. Medica Panamericana.
- Rebollo M. A., S. Montriel. "Atención y función ejecutiva". Conferencia Inaugural. Rev. Neurol. 2006, 42 supl. 2.
- Cardamone Ricardo. "Temas de psicológia, psicoteria y neuropsicología. Un enfoque sociocuñtural". Edit. Trillas.
- Labos Edith. "Acerca de la Neuropsicología. Neuropsicología y demencias".
- Itzigsohn José por el dirigida. "El hombre con su mundo destrozado". Edith. Editor.
- Santo Cela José Luis y Bausela Herreras Esperanza. "Rehabilitación neuropsicológica". Revista de psicología – INEFOCOP. Abril Nro. 90, 2005.
- Castillo de Rubén Adriana. "Rehabilitación neuropsicológica en el siglo XXI". Rev. Neuropsicológica, 2002,2.
- Chirivella Garrido Javier. "Rehabilitación neuropsicológica". Unidad de Neuropsicología del Hospital Universitario de la Fe, Valencia

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Prof. Dr. Ignacio Brusco
Médico Neurólogo y Psiquiatra
Director del Centro de Alzheimer, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
Presidente de Alzheimer Argentina (www.alzheimer.org.ar)
Presidente de la Asociación Neuropsiquiátrica Argentina (A.N.A)
Director del Centro y la Carrera de Especialistas en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría-UBA

Dra Griselda Russo
Médica Psiquiatra
FLENI

La terapéutica de la Demencia de tipo Alzheimer (EA), debe reconocer los diferentes tipos de síntomas presentes, básicamente, cognitivos, no cognitivos y comportamentales.

El término no cognitivo se ha escogido para diferenciar estos síntomas de los que son cognitivos en su origen es decir, síntomas que surgen directamente del deterioro en la memoria, juicio, función visuoespacial, habilidad matemática, manipulación de objetos, cuando la función motora está intacta, praxias, y lenguaje, entre otras. Mientras que la distinción entre síntomas no cognitivos y cognitivos es clara en la teoría, no lo es tanto en la práctica. Por ejemplo, si un paciente acusa falsamente a sus familiares de robarle cosas, se podría describir esto como ideas de tipo paranoico. Sin embargo, el deterioro cognitivo del paciente puede ser el origen del síntoma, habiendo olvidado él mismo donde deja sus cosas, siendo el síntoma no cognitivo la acusación a sus familiares, pero el síntoma cognitivo de origen la hipomnesia de fijación.

El síntoma más claro de la EA es el deterioro de la capacidad cognitiva como resultado de la destrucción neuronal. Sin embargo, los síntomas no cognitivos ocurren de manera frecuente, siendo una fuente de dificultad tanto para el paciente como para los cuidadores, considerando algunos autores que son los verdaderos síntomas nucleares del síndrome demencial. Si bien se puede reconocer que los síntomas no cognitivos no aparecen en todas las personas con EA, son a menudo la razón primaria por la que un paciente busca atención médica. Es evidente entonces que un correcto tratamiento de las modificaciones conductuales de un enfermo con EA genera no sólo una mejoría del rendimiento conductual sino también un aumento de las posibilidades intelectuales del paciente. Estos cuadros además condicionan socialmente al enfermo y son quizá la causa más frecuente de una internación temprana, lo que indudablemente modifica la situación futura y encarece claramente los costos generados por esta enfermedad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS DEL TRATAMIENTO

RESTAURAR EL FUNCIONAMIENTO NEURONAL

Es generalmente aceptado que el curso clínico de los síntomas neuropsiquiátricos y comportamentales de la EA surgen como resultado de alteraciones en el complejo sistema de comunicaciones intra e intercelulares. Se sabe actualmente que algunos de los síntomas de la EA se deben a la disfunción de sistemas neuronales específicos causados por alteraciones en la transmisión de señales y/o muerte celular. El efecto inicial que lleva a la cascada de eventos que concluyen en alteraciones de la transmisión aún no es conocido, no pudiendo precisarse si factores genéticos únicos o múltiples, sean en secuencia o combinación, estén involucrados en el proceso degenerativo.

PREVENIR LA PÉRDIDA DE SINAPSIS Y MUERTE CELULAR

Existe evidencia que indica que la EA se asocia con significativa pérdida de sinapsis, cambios dendríticos y muerte celular. Está claramente relacionada la gravedad de la demencia con la extensión de la pérdida sináptica. Si bien la causa precisa y los mecanismos subyacentes a la pérdida neuronal no son claros existen varios factores posibles, tales como neurotoxinas endógenas y exógenas, alteraciones metabólicas, alteraciones en la homeostasis del calcio, procesamiento anormal de la proteína precursora amiloidea y cambios en las proteínas de las neuronas.
Para retardar la progresión del proceso degenerativo es esencial desarrollar tratamientos que mantengan la estabilidad sináptica y aseguren la supervivencia de las neuronas. Algunos tratamientos, que utilizan factores de crecimiento neuronal y técnicas de terapia genética, podrían ser fructíferos en el futuro.

A) TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS PRIMARIOS COGNITIVOS

Se definen como síntomas primarios aquellos que involucran pérdida de la memoria (tanto de fijación como de evocación) y otros trastornos cognitivos (tales como afasia, apraxia, agnosia y otras alteraciones en funcionamiento ejecutivo).

1) AGENTES COLINÉRGICOS

Múltiples evidencias avalan el importante rol que juegan los mecanismos colinérgicos en la EA, entre ellos:
1. Los agentes anticolinérgicos con acción central producen déficits cognitivos en humanos.
2. La neurotransmisión colinérgica modula la memoria y el aprendizaje.
3. Las lesiones que afectan vías colinérgicas centrales producen deterioro en el aprendizaje y la memoria, que pueden ser revertidos con la administración de colinomiméticos.
4. Estudios postmortem de pacientes con EA muestran pérdida de neuronas colinérgicas en el septum y núcleo basal de Meynert, disminución de la colina acetiltransferasa y de la acetilcolinesterasa y correlación entre estos cambios y el grado de deterioro cognitivo.
A partir de ello se teorizó que incrementar la transmisión colinérgica central resultaría de utilidad en el tratamiento de la EA. Esto se puede lograr utilizando precursores de la acetilcolina, inhibiendo la enzima que la degrada, la colinesterasa, o utilizando agonistas postsinápticos directos.

Precursores de la acetilcolina
En un principio se postuló aumentar la disponibilidad de los precursores de la acetilcolina, lo cual aumentaría la síntesis de la misma e incrementaría la neurotransmisión. Para ello se administraba lecitina o colina. Pero debido a que el sistema de captación de colina se encuentra habitualmente saturado en condiciones normales (del 98 al 99%), el aumento de los precursores extracelulares no aumentará la síntesis de colina o su liberación, siendo sólo útiles en las condiciones en que exista gran actividad colinérgica y demanda aumentada del precursor (poco probable en condiciones clínicas habituales, lo que explicaría su escasa utilidad clínica).

Inhibidores de la Acetilcolinesterasa
Si bien no se mostraron útiles para todos los pacientes con EA, existe un grupo de los mismos que pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, siendo estos aquellos pacientes con comienzo tardío del cuadro, estadíos iniciales de la enfermedad y ausencia de enfermedad orgánica asociada.
-Donepecilo: es una benzilmetilpiperidina, inhibidor mixto (competitivo - no competitivo) de la enzima, que muestra un perfil terapéutico similar a la droga patrón, la tacrina, aunque mucho más potente. Presenta una vida media prolongada, superando las 80 horas, lo que facilita su administración en una sola toma diaria, indicandose en dosis diarias de 5 o 10 mg. A diferencia del tacrine no mostró hepatotoxicidad ni tampoco elevada incidencia de intolerancia digestiva. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, anorexia, insomnio, calambres y bradicardia.
-Rivastigmina: inhibidor de la acetilcolinesterasa que ha sido aprobado por la FDA también. Es un inhibidor pseudo-irreversible que se disocia de la enzima lentamente. Se administra dos veces por día y es también un inhibidor de la butirilcolinesterasa, lo cual tendría implicancia en su perfil de efectos adversos. Se inicia con una dosis de 1.5 dos veces por día pudiéndose incrementar la dosis de a 1.5 mg por día hasta un máximo de 6 mg dos veces por día. El perfil de efectos adversos es similar al del donepecilo aunque con mayor incidencia de efectos gastrointestinales. Para minimizar esta incidencia de efectos adversos se recomienda que los ascensos de dosis se realicen cada 2 a 4 semanas. El efecto de la rivastigmina en el ADAS-Cog y el CIBIC Plus es aproximadamente el mismo que el del donepecilo. Recientemente, y como manera de minimizar los efectos adversos de la droga, ha sido aprobada la forma de presentación en parche con absorción transdérmica.
-Galantamina: Es una amina terciaria fenantrénica, usada en el tratamiento de paresias, parálisis y miastenia gravis, recomendándose dosis de entre 20 y 60 mg/día. Su vida media es de 8 horas y entre los efectos adversos más habituales se encuentran la agitación, el insomnio y la irritabilidad. Existe actualmente una forma de presentación de liberación prolongada y una sola toma diaria.

2) REGULADORES DEL GLUTAMATO

-Memantine: Es una modalidad terapéutica que ha sido recientemente aprobada también por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa. Pertenece a la familia de los antagonistas parciales del receptor NMDA, y puede usarse adicionándolo al tratamiento con los inhibidores. Ha sido aprobado su uso tanto solo como combinado con estos últimos, podría

tener además un efecto en el proceso de base fisiopatogénico de la enfermedad a través de la inhibición de la entrada de calcio en reposo que existiría como proceso patológico en esta enfermedad neurodegenerativa. Las reacciones adversas son más leves que los anticolinesterásicos: se describe la inquietud, acatisia, y molestias gastrointestinales leves. En la actualidad existe una nueva forma de presentación y administración de memantine, basado en trabajos que avalan la utilización en dosis de 20 mg única toma, con igual efecto y mayor tolerabilidad.
Es el único fármaco aprobado para la forma grave de la enfermedad, los análisis farmacoeconómicos se han realizado en la mayoría de los casos mediante la comparación de la droga con el tratamiento no farmacológico.
En general, los distintos estudios han mostrado que la memantine es menos costosa y más efectiva que el tratamiento no farmacológico aunque, debido al limitado número de estudios farmacoeconómicos realizados, todavía es prematuro aventurar conclusiones sobre la costo-efectividad de la droga.

3) FACTORES NEUROTROFICOS

Existe una nueva medicación propuesta para el tratamiento de la enfermedad tipo Alzheimer y las demencias vasculares llamada Cerebrolysin. La misma es una preparación peptídica producida por la descomposición enzimática controlada estandarizada de proteínas cerebrales purificadas, que consiste en péptidos de bajo peso molecular (menos de 10kD) y aminoácidos.
El fármaco se suministra como una solución acuosa y se administra por infusión intravenosa. La utilización en dosis es de 10 ml diarios por 4 semanas.

Cerebrolysin tiene efectos tanto neurotróficos como neuroprotectores sobre la neurona. A su vez protege contra la degeneración de las neuronas colinérgicas (productoras de acetilcolina). Se ha demostrado mejoría en los cambios neuropatológicos y conductuales y existen trabajos donde influye directamente en la plasticidad neuronal y sináptica, mejorando la neurotransmisión; mejora la recuperación de estructura y funciones celulares vía procesos de neuroplasticidad y neurogénesis. Cerebrolysin promueve el brote neuronal y la ramificación e induce los procesos de reparación neuronal. Se propone además protección contra la muerte celular en diferentes modelos animales y de cultivos celulares. Posee un efecto antiapoptótico, de tal manera que promueve la supervivencia de las neuronas.

Existen varios trabajos clínicos, doble ciego y multicentricos que muestran una mejoría cognitiva y conductual con la utilización intravenosa de Cerebrolysin. Un estudio conducido por el Profesor Ruether en Alemania con 149 sujetos con resultados significativos, mostrando el efecto estabilizador y potencialmente modificador del curso de la enfermedad. Otro estudio canadiense conducido por Panisset y Gauthier con 192 sujetos con una mejoría significativa en cognición. Un estudio con 251 sujetos con tres diferentes posologías de Cerebrolysin (10 ml, 30 ml y 60 ml) mostró eficacia y seguridad en las tres dosificaciones. Llama la atención que los mejores resultados del rendimiento cognitivo se observaron en dosis de 10 ml.
Recientemente se presentaron los efectos del tratamiento sinérgico de un estudio aleatorio, multicéntrico y doble ciego en el que se comparó la seguridad y la eficacia de Cerebrolysin, Donepecilo y una combinación de ambos en pacientes con enfermedad de Alzheimer probable. Alvarez coordinó este primer estudio comparativo en el que se investigó los posibles efectos del tratamiento sinérgico mediante la combinación de un tratamiento centrado en el eje neurotrófico (Cerebrolysin) con un tratamiento para mejorar la neurotransmisión colinérgica (Donepecilo). Se observó una superioridad significativa de Cerebrolysin en comparación con Donepecilo y una superioridad significativa marginal de la combinación con respecto a Donepecilo en la función clínica general (CIBIC+) en la semana 28. Cerebrolysin en dosis de 10 ml administrada como monoterapia o en combinación con Donepecilo resultó segura y fue bien tolerada. Estos resultados indican que la terapia con Cerebrolysin es tan buena como con Donepecilo y descriptivamente aún mejor, y que una combinación de tratamiento neurotrófico con un inhibidor de la colinesterasa es una opción segura de tratamiento y brinda efectos de tratamiento sinérgicos en pacientes que sufren de enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

Otro estudio recientemente presentado por el Profesor Korczyn, propone Cerebrolysin también para la demencia vascular, basado en la experiencia de un estudio con 242 sujetos y una mejoría significativa en la cognición.

De 183 estudios publicados (PUBMED) y en una revisión Cochrane de los mismos se observó en los trabajos randomizados, doble ciego con control de placebo una eficacia estadísticamente significativa en la función cognitiva, la vida diaria y la función global de pacientes con enfermedad tipo Alzheimer luego del tratamiento con Cerebrolysin. Asimismo mostraron baja incidencia de efec-

tos adversos siendo además muy bien tolerado con buena adhesión al tratamiento, tanto del paciente como del cuidador.
Este medicamento no sólo constituye una promisoria propuesta terapéutica desde el punto de vista de su acción sobre la mejoría cognitiva, conductual y la calidad de vida sino que también es un medicamento que interviene en la fisiopatología de la enfermedad a través de su función neurotrófica, mejorando la conexión neuronal así como la neuroplasticidad.

Las investigaciones han demostrado que hay daño oxidativo presente en los cerebros de los pacientes con EA. Consecuentemente, el uso de antioxidantes en el tratamiento ha ganado popularidad. Hay considerables datos que sugerirían que los antioxidantes se asocian con una menor incidencia de la enfermedad. Un estudio clínico en pacientes con moderada enfermedad mostró que la vitamina E y la selegilina fueron eficaces en retrasar la progresión del Alzheimer moderado a estados más severos. En este estudio se administraron dosis de

4) ANTIOXIDANTES

Dentro de este heterogéneo grupo debemos mencionar a la Vitamina E, a la Seleginina y al bifemelano.
-Vitamina E (tocoferol): demostró tener propiedades protectoras ante el daño neuronal en estudios en animales lo que inspiró la conducción de ensayos clínicos en pacientes con demencias. Se lo utilizó en dosis de 2.000 UI al día, evidenciándose un retraso en la progresión de la enfermedad por 7 meses, pero sin una mejoría en los síntomas.
Demostró ser una droga segura con una incidencia baja de efectos adversos, siendo éstos principalmente trastornos en la coagulación sanguínea.

1000 U.I dos veces por día y selegilina 10 mg por día. Los resultados respecto de la selegilina han sido menos convincentes, esto, asociado con sus interacciones farmacológicas y potencial toxicidad han hecho preferir a la vitamina E. Preocupación teórica respecto de la toxicidad gastrointestinal y el sangrado existen respecto de esta última, aunque es generalmente bien tolerada. Estos hallazgos no han sido replicados ni tampoco hay acuerdo respecto de la dosis óptima de vitamina E. La AAN ha indicado que 1000 U.I de vitamina E dos veces por día pueden ser considerados en un intento por reducir la progresión de la EA. El riesgo - beneficio determinado para la selegilina demuestra ser menos favorable.
El uso de la vitamina E deberá considerarse (a pesar de este estudio simple positivo) a la luz de un reciente meta-análisis que indica que con dosis de 400 U.I diarias o más, habría un riesgo incrementa-

do de muertes por afecciones cardiovasculares. Es incierto aún si este aumento de riesgo se presenta fundamentalmente en pacientes con condiciones premórbidas cardiológicas o es aplicable también a pacientes sin antecedentes cardiovasculares de importancia.

-Seleginina: es un inhibidor irreversible de la monoaminooxidasa "B" a dosis bajas y de la monoaminooxidasa "A" a dosis altas, utilizado para el tratamiento de la depresión y de la enfermedad de Parkinson, que se cree que actúa en forma similar al resto de los antioxidantes, esto es, evitando la muerte celular y con ello la progresión de la enfermedad. Asimismo, interfiere con la hiperactividad de la monoaminooxidasa B observada en la EA. Es eficaz a dosis bajas (10 mg/día) no teniendo su efecto mejorador de la cognición ninguna relación con el efecto antidepresivo Los principales efectos adversos son las nauseas, mareos, molestias abdominales y sequedad bucal, siendo el síndrome tiramínico de difícil observación por las dosis utilizadas. Esta droga esta contraindicada en aquellos pacientes que reciben antidepresivos tricíclicos, IRSS o meperidina.

5) ANTINFLAMATORIOS

Clínicamente se ve que los pacientes que recibieron antiinflamatorios en forma crónica, como en poblaciones con artritis reumatoidea o lepra, presentan una incidencia mucho menor de EA, por lo que se postulan efectos beneficiosos sobre esta enfermedad, al uso prolongado de antiinflamatorios, tales como indometacina.

La investigación en la EA ha demostrado la presencia de un componente inflamatorio involucrado en el proceso degenerativo. Dado que este elemento puede influir en la progresión de la enfermedad y amplificar los síntomas, algunos estudios han sugerido la posibilidad de utilizar como tratamiento los agentes antiinflamatorios. Estudios epidemiológicos indican que el uso de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) podrían proteger contra el desarrollo de la EA. Algunos AINEs, como la indometacina, fueron sugeridos pero en el caso de éste, la tasa de abandono por parte de los pacientes fue muy alta debido a los efectos adversos.

Estudios realizados tratando pacientes con glucocorticoides, como la prednisona o AINEs han sido negativos. Un estudio con pacientes con EA leve a moderada en el curso de año no mostró una diferencia significativa en la performance del ADAS-Cog. De hecho, el grupo tratado con la prednisona demostró mayor agravamiento comportamental comparado con el grupo placebo.

Recientemente, se ha prestado atención a los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), dado que estos son mejor tolerados que los antiinflamatorios no selectivos. Sin embargo, el efecto beneficioso de estas drogas no ha sido demostrado. Hay en la actualidad unos pocos estudios positivos respecto del uso de los AINEs. Existe un largo estudio aún en curso que evalúa un AINE y un inhibidor de la COX-2 en la prevención del inicio de la EA, cuyos resultados se conocerán en los años futuros.

Hay algunos recientes estudios negativos en relación al uso de AINEs y esteroides en el tratamiento de la EA. Aún cuando algunos estudios epidemiológicos parecen demostrar un beneficio potencial en posponer el desarrollo de la EA, ninguno de los trials clínicos randomizados ha podido corroborar estos hallazgos. Además, algunas preocupaciones respecto de la seguridad de los inhibidores de la COX-2 y otros AINEs han surgido. Por eso, ninguno es recomendado en la actualidad para evitar o tratar la enfermedad.

En contraste a esos estudios, se ha especulado recientemente que algunos AINEs tendrían una propiedad específica bajando los niveles de **alfa beta**, y serian por esto útiles en el tratamiento de la EA por un mecanismo alternativo.

6) TERAPIA DE REEMPLAZO CON ESTRÓGENOS

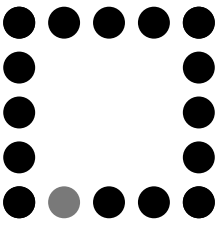
Similar al uso de los fármacos descritos en el punto anterior, ha habido evidencia epidemiológica de que las mujeres post-menopáusicas que han recibido terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, estarían más protegidas de desarrollar EA. Es posible que los estrógenos tengan un efecto neuroprotector en retrasar el inicio de la enfermedad pero los datos sobre el uso de estrógenos no han sido positivos.

Un amplio estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en EA leve a moderada falló al demostrar los beneficios del reemplazo hormonal luego del curso de 12 meses. No hubo cambios en las medidas primarias de eficacia en este estudio y sí se generó preocupación acerca de la trombosis venosa profunda como posible efecto adverso. Otro estudio más pequeño adicional de 16 semanas también falló en mostrar beneficios con esta terapia. Como consecuencia, no hay datos que

apoyen la recomendación de su uso. Existen estudios longitudinales en curso respecto de un posible efecto profiláctico del estrógeno en reducir el riesgo de desarrollar demencia, pero los datos de este estudio están aun pendientes.
Más recientemente, the Women's Health Initiative Memory Study ha demostrado que el uso postmenopáusico de estrógenos puede constituirse en un factor de riesgo para desarrollar EA y **MCI** en lugar de tener un efecto protector.

B) TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS SECUNDARIOS NO COGNITIVOS

Mientras que los síntomas primarios de la EA son el deterioro de la memoria y la pérdida de otras habilidades cognitivas, los pacientes también desarrollan síntomas secundarios, incluyendo depresión, ansiedad, agitación, delirio, alucinaciones e insomnio. Es recomendable manejar con cautela los antipsicóticos y ansiolíticos, recordando que ambos tienen efectos secundarios. La primera conducta es esperar el efecto terapéutico de la memantina y los anticolinesterásicos dado que ambos fármacos también mejoran el inventario neuropsiquiátrico además de la cognición.
Con los antipsicóticos evitar los típicos que producen parkinsonismo dado la predisposición del paciente añoso y con demencia a padecer de síntomas extrapiramidales. Pero los atípicos han mostrado aumento de la mortalidad en psicosis de la vejez, siendo que no están contraindicados pero no indicados en el paciente añoso con psicosis. Quizá sea la quetiapina (con el consentimiento informado a la familia) el fármaco a indicar en los cuadros psicóticos de las demencias dado la baja producción de efectos extrapiramidales en dosis bajas.



No hay que minimizar estos síntomas, ya que se calcula que ocurren en una amplia mayoría de enfermos (alrededor del 60 %), siendo en general la base de la mayoría de las complicaciones de la enfermedad. Los psicofármacos son las drogas más utilizadas para estos síntomas, pero conllevan el potencial de efectos adversos tales como sedación, desinhibición, depresión, caídas, incontinencia, parkinsonismo y acatisia. Cronobióticos como la melatonina han demostrado su beneficio en el tratamiento de las alteraciones del ciclo sueño-vigilia y la irritabilidad en la tarde, característico de estos pacientes.
Se ha planteado también la utilización de los antiepilépticos carbamacepina y ácido valproico para los trastornos pisquiátricos de estos pacientes, fundamentalmente si presentan cuadros comiciales asociados.
Hay principios generales a seguir para el tratamiento de los síntomas secundarios en la EA:
1. Definir el tipo de síntomas lo más claramente posible para focalizar la terapia y en lo posible manejarse con monodrogas (una droga por vez) en tratamientos combinados.
2. Evaluar la importancia del síntoma tanto para el paciente como para los cuidadores.
3. Tener en cuenta que algunos síntomas son transitorios y propios de la evolución natural de la enfermedad.
4. Buscar los eventos precipitantes.
5. Considerar modificaciones del medio y terapias no farmacológicas.
6. Comenzar con dosis bajas de fármacos y hacer los aumentos necesarios de manera lenta.
7. Luego que los síntomas fueron controlados, evaluar el descenso o retiro de la medicación, de acuerdo a cada síntoma.

C) NUEVAS POSIBILIDADES NO FARMACOLÓGICAS DE TRATAMIENTO

Es importante considerar no sólo enfermo al paciente sino al cuidador del mismo, que generalmente es un familiar y se encuentra en estrés crónico. Entonces, las medidas de ayuda a través del apoyo de grupos de ayuda para familiares y cuidadores como los que funciona en la Asociación Alzheimer Argentina, que aconsejan, orientan y contienen a familiares y cuidadores, son de especial importancia.

La ayuda al paciente no consiste solamente en medicación sino que interviene psicólogos, terapistas ocupacionales, foniatras, kinesiólogos, en el tratamiento en donde la múltiple estimulación es imprescindible.

No debe olvidarse que esta enfermedad es una enfermedad de toda la familia y que el trabajo interdisciplinario es esencial para el correcto abordaje del paciente y su entorno.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

• American Academy of Neurology. AAN guideline summary for clinicians: detection, diagnosis and management of dementia. http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/dementia_guideline.pdf. Accessed April 15, 2009.

• American Psychiatric Asssociation. Practice guideline and resources for: Treatment of patients with Alzheimer´s disease and other dementias. 2nd ed. http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_3.aspx. Accessed April 15, 2009.

• APA Work Group on Alzheimer´s Disease and other Dementias, Rabins PN, Blacker D, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer´s disease and other dementias. 2nd ed. Am J Psychiatry (164)(12suppl):5-56, 2007.

• Barnes R, Veith R, Okimoto J et al: Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. Am J Psychiatry (139):1170-1174, 1992.

• Farlow M, et al Memantine /Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for treatment of moderate to severe Alzheimer´s Disease. Neurology (60)(Suppl 1), 2003.

• Gleason RP, Schneider LS: Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's outpatientes refractory to neuroleptics J Clin Psychiatry, 1990.

• Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer´s disease. N Engl J Med. 357(14):1382-1392, 2007.

• Kawas, Resnik, Morrison: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurology (48):1517-1521, 1997.

• Lott AD, Mcelroy SL, Keys MA: Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia J Neuropsychiatry Clin. Neurosci, 1995.

• Moizeszowicz J: Psicofarmacología Psicodinámica IV: Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas 4ª Ed, Paidós, Buenos Aires, 1998.

• Qaseem A, Snow V, Cross JT, et al.: Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med. 148(5):370-378, 2008.

• Raskind MA, Sadowsky CH et al: Effect of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioral problems in Alzheimer's disease. Arch Neurol (54):836-840, 1997.

• Reisberg B, Auer SR: Behavioral pathology in Alzheimer's disease. Psychogeriatr (8):301-308, 1996.

• Reisberg B, Doody R, Söffler A y col.: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine(348):1333-41, 2003.

• Salzman C: Treatment of the eldery agitated patient. J Clin Psychiatry (48)(5, suppl):19-22, 1997.

• Schatzberg A, Nemeroff C: Textbook of Psychopharmacology 2nd Ed The American Psychiatric Press, Washington DC, 1998.

• Small GW, Siddarth P, Burggren AC, et al.: Influence of cognitive status, age, and APOE-4 genetic risk on brain FDDNP positron-
emission tomography imaging in persons without dementia. Arch Gen Psychiatry (66)(1):81-87, 2009.

• Stern RG, Duffelmeyer ME et al: The use of benzodiazepines in the management of behavioral symptoms in dementia patients. Psychiatr Clin North Am (14):375-384, 1991.

• Tariot PN, Erb R et al: Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. J Am Geriatr Soc (42): 1160-1166, 1994.

• Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT y col. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA (291):317-24, 2004.

• Tolbert, S.R; Fuller M: Seleginine in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease. The Annals of Pharmacotherapy (30):1122-1129, 1996.

• Wragg RE, Jeste DV: Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry (146):577-587, 1989.

• E. Ruether, X. A. Alvarez, M. Rainer, and H. Moessles: Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin®. J Neural Transmission (2002)[Suppl] 62:265-275

• E. Rüther, R. Ritter, M. Apecechea, S. Freytag, R. Gmeinbauer, and M. Windisch: Sustained improvements in matiens with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin Therapy. J Neural Transmission (2000)107:815-829

• E. Ruether, R. Husmann, E. Kinzler, E. Diabl, D. Klingler, J. Spatt, R. Ritter, R. Schmidt, Z. Taneri, W. Winterer, D. Koper, S. Kasper, M. Rainer and H. Moessler: A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with mild to moderate Alzheimer´s disease. International Clinical Psychopharmacology 2001, 16:253-263.

• X. A. Alvarez et al: A 24-week double blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer´s disease. Eur. J. Neurology, 2006, 13:43-54

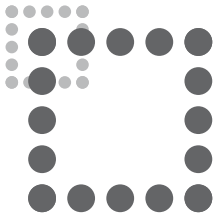
• M. Panisset el al: Cerebrolysin in Alzheimer´s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotropic agent. J. Neural Transm., 2002, 109:1089-1104

• S. F. Xiao et al: Efficacy of FPF 1070 (Cerebrolysin) in Patients with Alzheimer´s Disease: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. Clin Drug Invest., 2000, 19:43-53

FACTORES NEUROTRÓFICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

J. Luna-Muñoz y R. Mena.
Departamento de Fisiología y Neurociencias,
CINVESTAV-IPN. México D.F. MEXICO

La enfermedad de Alzheimer (1), se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y por el deterioro de las funciones cognoscitivas. La EA se caracteriza histopatológicamente por la acumulación masiva de estructuras patológicas, diseminadas en toda la corteza cerebral y el hipocampo, llamadas placas neuríticas (PN) y ovillos neurofibrilares (ONF) (2-4). Ambas lesiones representan depósitos masivos de filamentos insolubles. En las PN los polímeros están formados por el péptido amiloide β mientras que los ONF por la proteína tau (5, 6). Además, mientras los ovillos se encuentran en el citoplasma de las células neuronales afectadas, los depósitos de amiloide β en las PN son extracelulares (7, 8). La presencia y densidad de las PN y los ONF correlacionan con la gravedad de la demencia en la EA (2, 3).



En los últimos 20 años, el tratamiento farmacológico de la EA se ha caracterizado por el uso de fármacos diseñados para inhibir la acetil-colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina), enzima que metaboliza el neurotransmisor acetilcolina, que es un metabolito involucrado con la memoria y presente principalmente en las neuronas piramidales de la corteza cerebral y el hipocampo, la cual es la población celular más afectada en la EA. Dada la naturaleza de la EA, estos fármacos sólo funcionan en los estadios iniciales de la demencia e, incluso, pueden no ofrecer ningún alivio en los síntomas clínicos del paciente, esto principalmente porque su acción en la sintomatología del mal sin afectar el progreso del mismo. En la actualidad ha empezado a tener más impacto el uso de una alternativa terapéutica basada en agentes neurotróficos los cuales son capaces de proteger a la neurona y de modificar el metabolismo de la proteína precursora del amiloide β o βAPP (por sus siglas en inglés).

La sobrevivencia de las neuronas depende de señales extracelulares de los factores neurotróficos y factores asociados a la actividad trófica. El factor de crecimiento neuronal y el factor neurotrópico derivado del cerebro (NGF, y BDNF, por sus siglas en inglés, respectivamente), promueven la sobrevida de grupos neuronales importantes en la EA, tales como los de algunas regiones del cerebro anterior, el hipocampo y la neocorteza. La cerebrolisina es una preparación de péptidos purificados y aminoácidos farmacológicamente activos de bajo peso molecular (menos de 10 kD), exclusivamente producida por los laboratorios EBEWE en Austria. Estudios clínicos recientes han demostrado que la cerebrolisina mejora los síntomas en pacientes con demencias moderadas a severas como la EA y la demencia vascular (9, 10). La cerebrolisina parece tener algunas funciones similares al NGF, sin embargo, la cerebrolisina, como se refiere abajo, tiene otras propiedades ya que tiene efectos pleitrópicos, esto es, múltiples. En gene-

ral, las principales propiedades plásticas que se le han encontrado a la cerebrolisina son: 1) Reactividad neuronal, 2) Neurotrofismo, 3) Neurogénesis, 4) efecto anti-amiloidogénico (sobre la placa de amiloide β y, 5) efecto anti-neurofibrilar (sobre los ONF). Neuroactividad. En ratones transgénicos con la mutación de la βAPP que fueron tratados con cerebrolisina durante 6 meses, se encontró elevados rendimientos en el reconocimiento de plataformas en pruebas de laberinto sumergidas en agua. Este rendimiento fue similar al control (ratón normal sin mutación). Sin embargo, el grupo control de ratones tg que fueron tratados sólo con solución salina sin cerebrolisina fallaron en todas las pruebas en la plataforma, es más, no fueron capaces de encontrar la plataforma (11). Neurotrofismo. Estudios previos han demostrado que la cerebrolisina promueve la formación sináptica en 6 semanas, además en ratas viejas protege contra la excitotoxicidad, esto es la acción tóxica de ciertos neurotransmisores como el ácido glutámico sobre las neuronas. También se ha encontrado que la cerebrolisina promueve el crecimiento neurítico y la regeneración de las fibras colinérgicas. En los ratones transgénicos (tg) βAPP tratados con cerebrolisina se observó que el marcador de terminales nerviosas fue muy semejante a los ratones no tg, sin embargo en los ratones tg tratados únicamente con el vehículo y sin cerebrolisina mostraron una considerable disminución de sus terminales nerviosas en el giro dentado. En los ratones tg APP, tratados con cerebrolisina disminuyo drásticamente la astrogliosis en el giro dentado (12). Neurogénesis. Este efecto de la cerebrolisina es quizá el más interesante e importante para el tratamiento de la EA donde hay una muerte masiva de las células neuronales afectadas. En los experimentos con esta sustancia se ha encontrado que hay una disminución del proceso de apoptosis (muerte celular programada) y de actividad de la enzima caspasa-3 en las células neuronales progenitoras. La caspasa-3 es parte importante para el inicio del proceso apoptótico. En los ratones tg βAPP no tratados con cerebrolisina no se observó este efecto. Con base en estos resultados se ha sugerido que el efecto neurogénico de la cerebrolisina en el animal mutado se debe a la protección de un antígeno nuclear de proliferación con lo cual disminuye el número de neuronas apoptóticas. Este efecto de la cerebrolisina también explica el incremento en la formación sináptica y la mejoría del déficit de la memoria encontrada en los animales (13). Anti-amiloidogénesis. Uno de los hallazgos más sorprendentes del tratamiento con cerebrolisina al ratón tg mutado en la βAPP es su acción sobre los depósitos del péptido amiloide β. El cerebro de estos animales se caracteriza por la gran acumulación de estos depósitos. A este respecto, en el cerebro de los animales tratados con cerebrolisina se encontró una dramática reducción de la densidad de estas lesiones. Este hallazgo evidencia un efecto anti-amiloidogénico.

Puesto que el efecto de la cerebrolisina no se asocia a las enzimas responsables del procesamiento proteolítico de la βAPP, su acción anti-amiloidogénica evita la fosforilación de la misma(11, 13, 14). Anti-agregación de la proteína tau de los ONF. Es comúnmente aceptado que la degeneración neurofibrilar u ONF correlaciona con el déficit cognitivo y la demencia en la EA, esto porque producen la muerte neuronal. A nivel molecular se ha encontrado que la cerebrolisina tiene efecto sobre las cinasas que regulan el estado de fosforilación tanto de la βAPP como de la proteína tau. Específicamente, la cerebrolisina parece modular la actividad de la vía del glicógeno sintetasa-3β (GSK3β) y la cinasa-5 dependiente de ciclina (CDK5). Recientemente ha sido demostrado que el tratamiento con la cerebrolisina reduce la fosforilación de la proteína tau en los ratones tg βAPP transfectados con un gen mutado de la proteína tau. (15). La relevancia de esos hallazgos estriba en que se postula que la fosforilación anormal de la proteína tau produce la formación de los ONF en la EA. Cabe mencionar que el tratamiento con cerebrolisina ha sido exitosamente utilizado en Europa por casi 40 años en la EA y

la demencia vascular. De hecho, por sus efectos clínicos la cerebrolisina ha sido clasificada en una nueva definición de agentes terapéuticos que "modifican el desarrollo" del proceso demencial. Con estas evidencias, en general, las propiedades de la cerebrolisina podrían explicarse por su acción sobre el proceso patológico que produce la acumulación de PN y ONF en la EA.

Las funciones plásticas múltiples encontradas en el tratamiento con cerebrolisina tanto en pacientes con demencia como en los numerosos estudios en animales de experimentación, despertó el interés de los autores de esta breve revisión quienes consideraron que esta información debe ser del conocimiento de los médicos, especialistas en la salud mental y los familiares de las personas afectadas de demencia como la EA.

Referencias

1. Ruther E, Ritter R, Apecechea M, et al: Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). Pharmacopsychiatry 1994; 27:32-40
2. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, et al: The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. Cereb Cortex 1991; 1:103-116
3. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, et al: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology 1992; 42:631-639
4. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al: Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol 1988; 23:138-144
5. Kondo J, Honda T, Mori H, et al: The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments. Neuron 1988; 1:827-834
6. Wischik CM, Novak M, Edwards PC, et al: Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85:4884-4888
7. Mena R, Edwards PC, Harrington CR, et al: Staging the pathological assembly of truncated tau protein into paired helical filaments in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 1996; 91:633-641
8. Mena R, Edwards P, Perez-Olvera O, et al: Monitoring pathological assembly of tau and beta-amyloid proteins in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 1995; 89:50-56
9. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al: A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2006; 13:43-54
10. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, et al: A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16:253-263
11. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, et al: Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2006; 83:1252-1261
12. Veinbergs I, Mante M, Mallory M, et al: Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. J Neural Transm Suppl 2000; 59:273-280
13. Rockenstein E, Mante M, Adame A, et al: Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2007; 113:265-275
14. Ubhi K, Rockenstein E, Doppler E, et al: Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects of Cerebrolysin. Acta Neuropathol 2009; 117:699-712
15. Doppler E RE, Moessler H, Mante M, Adame A, Crews L, Masliah E.: Neuroprotective effects of cerebrolysin on neurofibrillary pathology in APP-trangenic ,ice that received neuronal gene transfer with AAV2-Tau. Alzheimer´s and dementia 2008; 4:T484

ENVEJECIMIENTO Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Lic. Yamila Farías Sarquís
MP: 5679
M Nac: 43013

Numerosos progresos en distintas ramas de la ciencia en general y de la medicina en particular, condujeron en las últimas décadas al incremento de la población de edad avanzada (más de 65 años), y determinaron el crecimiento exponencial de patologías edad-dependientes como las demencias (Harris P., Drake M., Allegri R.F., 2001).

La prevalencia de demencia en los países desarrollados, va desde el 1.4% en los sujetos de 65 a 69 años de edad al 38.6% entre los individuos de 90 a 94 años. En ciertos países de América Latina, como Argentina, Chile y Uruguay, donde la pirámide poblacional está invertida (número elevado de sujetos añosos), esta problemática se asemeja a la de los países desarrollados (Harris P., Drake M., Allegri R.F., 2001).

Al igual que las otras etapas de la vida, el envejecimiento también está signado por una mayor prevalencia de ciertas enfermedades que le son características, las patologías del envejecimiento. Estas, al igual que otras enfermedades pueden ser prevenidas y eventualmente tratadas impidiendo en el mejor de los casos que se manifiesten o, por lo menos, disminuyendo su impacto sobre la salud y la calidad de vida de quienes las padecen (Ollari J.A., 1997).

ENVEJECIMIENTO Y DEMENCIAS

Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso natural de duración variable pero homogéneo para cada especie, sobre el cual influyen muchos factores condicionantes genéticos, ambientales y circunstanciales. Este proceso está ligado al paso del tiempo y consiste en un progresivo incremento de la vulnerabilidad y disminución de la viabilidad del organismo, asociados a una creciente dificultad en las posibilidades de adaptación y mayor susceptibilidad de contraer enfermedades, lo que eventualmente lo conduce a la muerte (Ollari J.A., 1998).

El envejecimiento biológico se acompaña de cambios psicofísicos y conductuales más o menos esperables, lo que define al "envejecimiento normal" y lo diferencia de todas aquellas condiciones que, apartándose de la norma se consideran "envejecimiento patológico". El concepto de salud en el anciano, será en función de un adecuado desempeño social y de la ausencia de determinadas enfermedades (Ollari J.A., 1998).

Kral (1962), fue el primero en definir dos patrones distintos de envejecimiento cognitivo en el anciano, tipo "benigno" y tipo "maligno". Refiriéndose al primero de ellos como la pérdida normal de memoria, que afecta el envejecimiento no patológico y se caracteriza por dificultades en recordar información no relevante para el sujeto en un determinado contexto, pudiéndose recuperar esta información en otras situaciones. Por otro lado, el tipo maligno de alteración de la memoria generalmente va asociado a la demencia senil y afecta la evocación de cualquier tipo de información (Bartrés D., Clemente I., Junqué C., 1999).

El envejecimiento normal, puede traer como consecuencia la declinación intelectual en ciertos dominios cognitivos y la severidad de estos impedimentos varía ampliamente (De Pascale A., 2003). En este tipo de envejecimiento, se reconocen cambios funcionales que no llegan a configurar enfermedades, caracterizados por enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información a nivel sensorial, motor y cognitivo debido a la prolongación de los tiempos de reacción. Esto puede afectar de forma significativa a los restantes procesos cognitivos como consecuencia de una codificación menos efectiva de los estímulos. Con respecto a la atención, se ve disminuido el tiempo de concentración, se altera la vigilancia ante situaciones que requieren un aumento en la capacidad atencional como consecuencia de encontrarse la persona sometida a un importante número de eventos. También la atención selectiva muestra dificultades para procesar simultáneamente más de una información (Lapuente F.R., Sánchez Navarro J.P., 1998).

La memoria de trabajo puede estar enlentecida, influyendo esto principalmente en el tiempo requerido para establecer la codificación de la información (Lapuente F.R., Sánchez Navarro J.P., 1998). También puede haber reducción en la capacidad de aprendizaje, fallas en la consolidación y transferencia de la información desde la memoria primaria a la secundaria, dificultades en la memoria secundaria, fallas en la capacidad de accesos a códigos fonológicos, y déficits en la memoria episódica. La memoria visuoespacial suele estar siempre más comprometida que la verbal, sin embargo la memoria semántica se encuentra preservada e incluso incrementada (Ollari J.A., 1998).

Las dificultades en el lenguaje están relacionadas al acceso a las redes léxicas, lo que lleva a la reducción en la denominación y fluidez verbal. También puede haber dificultades en la comprensión de estructuras gramaticales complejas (Lapuente R.F., Sánchez Navarro J.P., 1998).

En cuanto a las funciones ejecutivas se observan déficits en la formación de conceptos, de modo tal que los ancianos piensan en términos más concretos que los jóvenes, disminuyendo la flexibilidad cognitiva necesaria para hacer nuevas abstracciones y formar enlaces conceptuales nuevos. También se producen cambios en el procesamiento inhibitorio (dificultad para inhibir información irrelevante), en la capacidad para resolver problemas y en la toma de decisiones (Lapuente R.F., Sánchez Navarro J.P., 1998).

Las funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas también se encuentran afectadas por el envejecimiento (Junqué C., Barroso J., 1999).

De todos los cambios funcionales, la afectación de la memoria es la más evidente, la dificultad para evocar nombres, números de teléfono o recordar donde se emplazan los objetos constituyen las quejas más frecuentes en el envejecimiento. A pesar de ello es posible compensar estas dificultades mediante el uso de ayuda memorias y de otras estrategias de codificación, de modo tal que el rendimiento global podría ser "normal" aunque enlentecido. Sin embargo, algunas otras funciones cognitivas se mantienen conservadas en el envejecimiento normal, como por ejemplo la memoria

implícita (procedimental), gnosias y praxias (Junqué C., Barroso J., 1999).
La afectación de la memoria en edades adultas, genera alarma social debido al conocimiento popular de que podría tratarse de un síntoma inicial de demencia, pero no toda afectación de la memoria debe indicar preludio de demencia. Además, el hecho de que el lenguaje es una de las funciones cognitivas menos afectada por el envejecimiento normal y que, por el contrario, el trastorno lingüístico constituye unas de las primeras manifestaciones de demencia en la enfermedad de Alzheimer, le da un valor clínico ya que permite el diagnóstico diferencial entre la pérdida de funciones cognitivas asociada a la edad y el inicio de un proceso patológico como la demencia de Alzheimer (Junqué C., Barroso J., 1999).
Por lo tanto, existe un envejecer normal ubicado en un extremo óptimo de funcionalidad en el que las alteraciones mencionadas no se las considera enfermedad, y no interfieren con el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana de las personas.

Demencias

En el otro extremo del envejecimiento normal se encuentra el deterioro máximo o significativo de las funciones neurocognitivas y conductuales denominada demencia.
En una enfermedad demencial los cambios cognitivos que se producen son múltiples y más severos, e interfieren significativamente en la vida cotidiana de las personas.
"La demencia es un síndrome caracterizado por el deterioro adquirido de las funciones intelectuales respecto de un estado anterior, conocido o estimado, suficiente para interferir ampliamente con la conducta del paciente respecto de sus habituales actividades del diario vivir, no referida a una si no a tres categorías de performance intelectual y que es independiente del nivel de conciencia. Dicho deterioro debe ser sostenido por la evidencia histórica y documentado por evaluación neuropsicológica" (Famulari A.L, 1995).
El manual diagnóstico DSM IV (APA, 1995), define la demencia como un "síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de múltiples déficits cognoscitivos (incluye el deterioro de la memoria), los cuales deben ser lo suficientemente severos como para interferir en la esfera laboral, social, y familiar y representar un déficit respecto al nivel de rendimiento previo".
El deterioro de la función cognitiva es el signo más valedero que lleva al diagnóstico de demencia en el paciente vivo. Las diferencias neuropsicológicas entre las distintas formas de demencia pueden ser observadas en los estadios tempranos antes de que el proceso patológico sea lo suficientemente extenso como para neutralizarlas (Traykov L., Boller F. 1997).
La presencia de perfiles característicos de funciones cognitivas conservadas y alteradas pueden ayudar al clínico en el diagnostico diferencial de las demencias (Traykov L., Boller F. 1997).

CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

De acuerdo con la localización del proceso patológico se clasifican en:

***Corticales*:** caracterizadas por alteraciones semejantes a las que se observan en procesos focales que comprometen a la corteza cerebral, e incluye por lo tanto afasia (con anomia y dificultad en la comprensión), trastornos de la memoria,

agnosia, apraxia, alteraciones visoespaciales y visoconstructivas, acalculia, alteraciones de la abstracción y empobrecimiento del juicio (Pellegrini M., 1997). Entre ellas se encuentran Enfermedad de Alzheimer; Demencia del Lóbulo Frontal, Enfermedad de Pick, Atrofias Corticales Focales y Demencias por Cuerpos de Lewy. (Famulari A.L, 1995).

Subcorticales: caracterizadas por una dilapidación del sistema cognitivo, en sentido de un enlentecimiento cognitivo general y fracaso en el empleo de estrategias cognitivas adecuadas para abordar los problemas, frecuentes olvidos y alteraciones mnésicas sobre todo en cuanto a los procesos de evocación y alteraciones del estado de ánimo (frecuentemente depresión) (Pellegrini M., 1997). Entre ellas se encuentran:
Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Wilson, algunas formas de Demencia Vascular como el Estado Lacunar y la Enfermedad de Binswanger, Enfermedades de la Sustancia Blanca, etc. (Famulari A.L, 1995).

Axiales: caracterizadas por el trastorno de las estructuras de la porción media del lóbulo temporal, hipocampo, fórnix, cuerpos mamilares e hipotálamo que controlan la memoria y el aprendizaje. No hay trastorno afaso-apraxo-agnósico como en las corticales, ni retardo como en las subcorticales. Presenta ataxia, temblores y signos polineuríticos y encefalopáticos (Romi J.C.,2000). Entre ellas se encuentran Enfermedad de Wernicke-Korsacoff, las Politraumaticas, Encefalitis herpética, etc. (Famulari A.L, 1995).

Genovese O. (2005), en la clasificación de las demencias no tiene en cuenta las axiales, y agrega:

- ***Demencias Mixtas Cortico-subcorticales:*** Estas incluyen las infecciosas (Jacob-Creutzfeld), tóxicas metabólicas (endocrinopatía, deficiencias nutricionales y vitamínicas, intoxicación por drogas y metales pesados), enfermedad vascular (infartos estratégicos, demencia multiinfarto).
- ***Miscelánea:*** Traumatismos, anoxias y tumores.

Desde el punto de vista etiológico se clasifican en Irreversibles, Tratables y Reversibles (Famulari A.L., 1995, Genovese O., 2005).

Las **IRREVERSIBLES** son:
- ***Procesos Degenerativos:*** Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Pick, Korea de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Demencias por cuerpos de Lewy, etc.
- ***Procesos Vasculares:*** Demencia Multiinfarto, Enfermedad de Binswanger, etc.
- ***Procesos Anóxicos:*** Demencia post-anoxia, etc.
- ***Procesos Traumáticos:*** Demencia Pugilística, Demencia por injuria axonal difusa.
- ***Procesos Infecciosos:*** Enfermedad de Jacob-Creutzfeld, Demencia post-encefalítica.

Entre las **REVERSIBLES** se encuentran:
- ***Procesos secundarios a ingesta de drogas***
- ***Alteraciones Metabólicas:*** Insuficiencia hepática, hipoglucemia, etc.
- ***Alteraciones Endócrinas:*** Disfunciones Tiroideas y Disfunciones corticoadrenales.

Entre las **DEMENCIAS TRATABLES** se encuentran (Genovese O., 2005):
- ***Procesos infecciosos:*** sífilis, infecciones crónicas por hongos y bacterias.
- ***Procesos ocupantes de espacio:*** tumores primarios y secundarios, hematoma subdural crónico.
- ***Procesos autoinmunes:*** vasculitis, lupus erimatoso sistémico, esclerosis múltiple.
- ***Otros:*** hidrocefalia normotensiva del adulto, alcoholismo, enfermedad de Whipple.

El grupo de las demencias irreversibles, corresponde aproximadamente al 83% de las demencias, de las cuales la Enfermedad de Alzheimer es el 65%.
Las demencias tratables abarcan un 10.5% de las demencias, el cuadro clínico puede detenerse pero no revertirse.
Si las patologías que se incluyen en el grupo de las demencias reversibles se tratan adecuadamente, se puede revertir el déficit. A este grupo pertenece solamente un 4.5%.

También pueden clasificarse según el curso evolutivo en (Genovese O., 2005):

- ***Inicio gradual y deterioro cognitivo continuo:*** Enfermedad de Alzheimer.
- ***Comienzo agudo o subagudo, con curso fluctuante:*** Demencia vascular.
- ***Demencias de curso rápido:*** Encefalitis límbica, Enfermedad por priones, Hematoma subdural crónico, Neoplasias, Meningitis crónica, etc.

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La Demencia Frontotemporal (DFT), fue definida por dos grupos de investigadores en Lund (Suecia) y en Manchester (Gran Bretaña). Surge de la combinación de la Enfermedad de Pick y de la Degeneración del Lóbulo Frontal. Compromete los lóbulos frontales y la porción anterior de los lóbulos temporales. Tiene un rango promedio de edad de inicio de entre los 45 y 65 años y preponderancia de afectación del sexo masculino (Malm Morgan M. R., 2003).
Se caracteriza por un inicio insidioso con progresiva afectación de la conducta y deterioro de la personalidad como síntomas nucleares. En cuanto al curso y pronóstico de la enfermedad, la expectativa de vida es de entre 3 y 17 años con una media de 8.1 (Malm Morgan M. R., 2003).

Los criterios para su diagnóstico propuestos por los Grupos de Lund y Manchester: Brun et al. (1994) son:

RASGOS DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES
- Inicio insidioso y progresión lenta.
- Pérdida temprana de la higiene y cuidado personal.
- Pérdida temprana del tacto social y del respeto a las normas.
- Signos tempranos de desinhibición: sexualidad incontrolado, conductas violentas, bromas inapropiadas, vagabundeo continuo.
- Rigidez y falta de flexibilidad mental.
- Hiperoralidad: cambios dietéticos, exceso de ingesta, manías alimentarias, exceso de tabaco, alcohol, exploración oral de los objetos.
- Conductas estereotipadas y repetitivas: vagabundeo, manierismos, rituales
- Conducta de utilización de los objetos.
- Distractibilidad, impulsividad e impersistencia.
- Pérdida temprana del insight.

SIGNOS FÍSICOS
- Reflejos primitivos precozmente.
- Incontinencia precoz.
- Acinesia, rigidez y temblor tardíamente.
- Tensión arterial baja y lábil.

DATOS COMPLEMENTARIOS
- EEG normal a pesar de la demencia evidente.
- Neuroimagen estructural y/o funcional: anomalías frontotemporales predominantes.
- Neuropsicologia: fallos severos en los "tests frontales", ausencia de amnesia severa, afasia, trastorno perceptivoespacial

DATOS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO
- Inicio antes de los 65 años.
- Historia del mismo cuadro en familiares de primer grado.
- Enfermedad de motoneurona.

SÍNTOMAS AFECTIVOS
- Depresión, ansiedad, sentimentalismo excesivo.
- Ideas fijas de suicidio, delirios.
- Hipocondriasis, preocupaciones somáticas bizarras.
- Desinterés emocional: indiferencia emocional, falta de empatía y simpatía, apatía. Amimia inercia, falta de espontaneidad.

TRASTORNO DEL HABLA
- Reducción progresiva del habla.
- Estereotipias del habla.
- Ecolalia y perseveración.
- Mutismo tardío.

ORIENTACIÓN ESPACIAL Y PRAXIAS
- Conservadas.

RASGOS DE EXCLUSIÓN DIAGNÓSTICA
- Comienzo abrupto con un ictus.
- Traumatismo craneano al inicio
- Amnesia severa tempraa.
- Pérdida temprana de la orientación espacial.
- Apraxia severa temprana.
- Lenguaje logoclónico.
- Mioclonias.
- Defectos corticobulbares y espinales.
- Ataxia cerebelosa.
- Coreo-atetosis.
- EEG severamente patológico tempranamente.

• Defecto estructural o funcional predominantemente posterior.
• Lesiones cerebrales multifocales.
• lndicadores de trastorno inflamatorio cerebral.

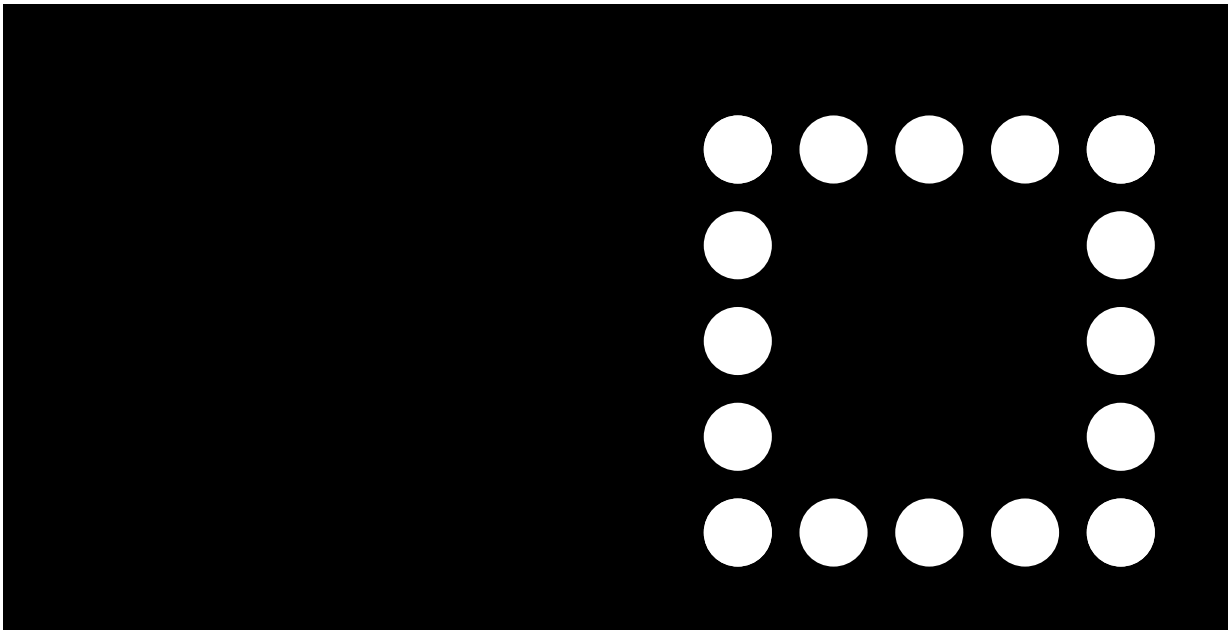
RASGOS DE EXCLUSIÓN DIAGNÓSTICA RELATIVA
• Historia típica de alcoholismo crónico.
• Hipertensión mantenida.
• Historia de enfermedad vascular (angor, claudicación).

Subtipos de DFT

El grupo Lund-Manchester en 1994 estableció tres tipos de DFT (Malm Morgan M. R., 2003):
• Degeneración Frontal de Tipo No Alzheimer (DLF): se caracteriza por una degeneración cortical acentuada en el lóbulo frontal y en la parte anterior del temporal.
• Tipo Enfermedad de Pick (EP): tiene la misma localización topográfica que la DLF, son frecuentes la asimetría y la atrofia del estriado y se caracteriza por la presencia de cuerpos de Pick y neuronas inflamadas.
• Tipo Enfermedad de la Neurona Motora con Demencia (ENMD): se incluye en este grupo por sus grandes similitudes con la DLF y se observa degeneración del sistema motor espinal y bulbar.
Otra diferenciación en cuanto al tipo de DFT fue hecha por Hodges J.R. (2001), plantea tres tipos (Malm Morgan M. R., 2003):
• Demencia de tipo Frontal: donde se observan cambios en el comportamiento social y cambios de personalidad.
• Demencia Semántica: (DS o Afasia Fluente Progresiva): donde se observa una ruptura en la producción y comprensión del lenguaje y puede acompañarse de trastornos conductuales.
• Afasia no fluente Progresiva: donde los componentes sintácticos y fonológicos están afectados.

Perfil Cognitivo de DFT

Las alteraciones cognitivas se van haciendo evidentes con el transcurso del tiempo y la progresión de la enfermedad (Malm Morgan M. R., 2003).
Lenguaje: sus déficits se evidencian tempranamente, entre ellos encontramos pérdida de fluidez verbal, discurso vacío carente de espontaneidad, y anomias leves. Ya avanzada la enfermedad, puede aparecer ecolalia y alteraciones perseverativas.
Atención y Funciones Ejecutivas: se encuentran afectadas la atención sostenida y capacidad de concentración. Progresivamente se hacen más evidentes las alteraciones en la planificación, organización, secuenciación, abstracción y flexibilidad mental.
Memoria: la memoria episódica se halla levemente afectada, las alteraciones en la memoria corresponden a una posible inatención o dificultad en la evocación. Avanzada la enfermedad existe compromiso en la memoria de trabajo y dificultades en el recuerdo libre.
Con respecto a los trastornos conductuales, se puede observar una tendencia a la desinhibición, impulsividad, agresividad, descuido del aseo y apariencia personal.
El afecto, puede presentarse aplanado, acompañado de falta de espontaneidad y apatía.



CONCLUSIONES

A medida que avanzan los años, es más esperable un aumento de la población de adultos mayores y de patologías propias de este grupo etáreo. Como sabemos, las patologías demenciales son las más frecuentes en cuanto a deterioro cognitivo se refiere.

Si bien en la actualidad la demencia de mayor prevalencia es la de tipo Alzheimer, la demencia Frontotemporal afecta a un gran porcentaje de la población mundial y es una de las mas deteriorantes globalmente hablando, no solo por la amplia gama de sintomatología psiquiatrita que acompaña, si no por el distress que produce en sus cuidadores.

Por este motivo considero relevante la investigación en este tipo de demencia y sería interesante desde un estudio orientado a la aplicación clínica, mejorar, o aun crear, nuevas estrategias de intervención que sirvan para paliar los síntomas (mientras no se encuentre una cura) de un modo más global, desde un enfoque ecológico, con un respaldo del contexto personal, social y familiar del paciente. Y principalmente promover la formación de profesionales de las diversas áreas en el manejo de dicha patología, favoreciendo de este modo una mejor calidad de vida del paciente y de su entorno y en la medida de lo posible, disminuyendo el avance del deterioro.

Referencias

- Bartrés-Faz D., Clemente I., Junqué C. (1999). Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. Rev Neurol; 29 (1): 64-79.
- De Pascale A.M. (2003). Predictores Neuropsicológicos del Deterioro Cognitivo Mínimo en Ancianos. Segundo Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet 21: 55; 141.
- Famulari A. (1995). Clasificación de las Demencias. Rasgos diferenciales con el Envejecimiento fisiológico. En Enfermedad de Alzheimer. Enfoque Actual.
- Mangone C., Allegri R.F. y cols. Bs.As. Argentina. Ed. Sagitario. pp. 37; 42-44;47-49.
- Harris P., Drake M., Allegri R.F. (2001). Deterioro Cognitivo Leve: en búsqueda de la
predemencia. Acta psiquiátr. Psicol. Am lat; 47(1): 11-20
- Junqué C., Barroso J. (1999). Envejecimiento, Demencia y otros procesos degenerativos. En Neuropsicología. España. Ed. Síntesis Psicología. pp. 406-409.
- Junqué C., Barroso J. (1999). El lóbulo frontal y sus disfunciones. En Neuropsicología.
España. Ed. Síntesis Psicología. p. 388.
- Lapuente F.R., Sánchez Navarro J.P. (1998) Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. Anales de Psicología Vol. 14(1): 27-43.
- Malm Morgan M.R. (2003). La Evaluación Neuropsicológica en la Demencia Frontotemporal. Revista Argentina de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; 4: 3-8.
- Ollari J.A. (1997). Envejecimiento y función cognitiva de la declinación al deterioro. En Demencia. Enfoque Multidisciplinario. Mangone C., Allegri R.F., Arizaga R.L.,
- Ollari J.A. Bs.As. Argentina. Ed. Sagitario. pp. 26-27.
- Ollari J.A. (1998). Declinación cognitiva y deterioro cognitivo. Envejecimiento normal y enfermedades de la senescencia. Revista Neurológica Argentina Vol. 23(1): 3-8.
- Pellegrini M. (1997). Evaluación Neuropsicológica de las demencias. En Demencia.
- Enfoque Multidisciplinario. Mangone C., Allegri R.F., Arizaga R.L., Ollari J.A. Bs.As. Argentina. Ed. Sagitario. pp. 378;379.
Romi J.C. (2000). Reflexiones sobre las implicancias médico-legales del proceso de deterioro cerebral. Revista Argentina de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; 2: 5-8.
- Sánchez J.L., Sayago A.M. (2000). Diagnóstico precoz y evolución de la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 30(2): 121-127.
- The Lund and Manchester Groups (Brun A., Englund B, et al.) Clinical and Neuropathological Criterial from Frontotemporal Dementia. J Neurol, Neurosurg, Psychiatry. 1994; 57:416-418
- Traykov L., Boller F. (1997). Patrones de disfunción cognitiva en las demencias. En Demencia Enfoque Multidisciplinario. Mangone C., Allegri R.F., Arizaga R.L.,
- Ollari J.A. Bs.As. Argentina. Ed. Sagitario. pp. 313-318; 321-323.