Revista Argentina
ALZHEIMER
y otros trastornos cognitivos

Nº 25 / AÑO 2017

INTERVENCIONES INTERDISCIPLINARIAS EN GERONTOPSIQUIATRIA Y PSICOGERIATRIA "De que hablamos cuando hablamos"/Pág 7

APATÍA EN LA PRÁCTICA DE HOY/Pág 10

NEUROPSICOLOGÍA 2.0. EL IMPACTO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL DESARROLLO COGNITIVO /Pág 27

AFECTIVIDAD, ARTE Y NEUROCIENCIAS: ACTIVACIÓN EMOCIONAL Y CEREBRAL, A TRAVÉS DE ESTIMULACIÓN MUSICAL, EN PACIENTES DEMENCIADOS/Pág 29

¿POR QUÉ HABLAR DE DEGENERACIÓN CORTICOBASAL? PENSANDO MÁS ALLÁ DEL ALZHEIMER/Pág 37

LA ALIMENTACIÓN Y EL VÍNCULO CON EL ALZHEIMER UNA DIETA NO SALUDABLE PODRÍA ACELERAR ESA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA/Pág 39

EN BUSQUEDA DE LA "FIRMA GENÉTICA Y MOLECULAR " DEL ALZHEIMER/Pág 43

Publicación oficial de
ALZHEIMER ARGENTINA
www.alzheimer.org.ar

EN EL TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO

CARRIER® MEMANTINA

Restaura la vía glutamatérgica

10 mg: 30 y 60 comprimidos recubiertos.
20 mg: 30 comprimidos recubiertos.

Recetario Sellerio · PAMI · IOMA

CARRIER® MEMANTINA - DONEPECILO PLUS

La forma más simple de prolongar los buenos momentos

20/10: 56 comprimidos recubiertos.
20/5: 56 comprimidos recubiertos.

Recetario Sellerio · PAMI

CASASCO

www.casasco.com.ar

NEUROPLUS

MEMANTINE

MEJORA LA CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Antagonista no competitivo de los receptores NMDA.

Reduce la excitotoxicidad neuronal inducida por glutamato.

Beneficios sinérgicos con donepecilo en Enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

Neuroplus
Memantine

Neuroplus: 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.
Neuroplus 20: 30 comprimidos recubiertos ranurados.
Neuroplus Gotas: frasco de 30 ml y gotero dosificador.

Neuroplus XR
Memantine de Liberación Prolongada

Neuroplus XR 7 / 14 / 21 / 28: 30 comprimidos de liberación prolongada.

Información completa para prescribir

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

pami 50% · IOMA · pap

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

LÍNEA
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
TEMIS LOSTALO

Dendritex®
QUETIAPINA

Precel
MEMANTINE

Kabian 100 multidosis
PREGABALINA

COMPRIMIDOS **TRI-RANURADOS**

Para que ahora titular sea mucho más fácil

SARTINA®
Olanzapina

Beaplen®
Escitalopram

Molival®
Levetiracetam

Cebrocal®
Donepecilo
5 mg
10 mg

EQUILIBRANE®
Fluoxetina

Afenexil®
Paroxetina

www.temislostalo.com.ar

TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

Revista Argentina
ALZHEIMER
y otros trastornos cognitivos
Nº25 / Año 2017

STAFF

DIRECTOR - PRESIDENTE
Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco
SECRETARIOS CIENTIFICOS
Dra. Laura Morelli /Dr. Carlos Mangone
COMITÉ CIENTIFICO NACIONAL
Dr. Ricardo Allegri / Dr. Aníbal Areco / Dr. Pablo Azurmendi / Dr. Pablo Bagnati / Lic. Dolores Barreto / Dr. Julian Bustin / Dr. Roberto Caccuri / Dr. Daniel Cardinali / Dr. Oscar Colombo / Dr. Sergio Czerwonko / Dra. María Marta Esnaola y Rojas / Dra. Cecilia Fernandez / Dra. Silvia García / Lic. Sandra Germani / Lic. Angel Goldfard / Dr. Ángel Golimstok / Dr. Salvador Guinjoan / Dr. Ramiro Isla / Dr. Guillermo Jemar / Dr. Janus Kremer /Dr. Eduardo Kohler / Lic. Mariela Licitra / Dr. Ramiro Linares / Dra. Ma. Alejandra López / Dr. Daniel López / Dr. Miguel Angel Martin / Dra. Marina Mercacini / Dra. Laura Morelli / Dra. Carolina Muchnik / Dr. Juan A. Ollari / Dr. Edgardo Reich / Dra. Griselda Russo / Dr. Gabriel Samperisi / Dr. Diego Sarasola / Dr. Fernando Taragano / Dr. Gerardo Tiezzi / Dr. Julio Zarra / Dr. Daniel Zuin
COMITÉ DE RELACIONES INSTITUCIONALES
Dra. Agata Dambrosi / Dr. Gustavo Gonzalez Ferreira / Dra. Laura Milstein / Dra. Natalia Silvero /Dr. Gaston Días /Dra. Carolina Sylva /Dra. Carolina Grossman / Dra. Mabel Suarez / Dra. Adriana Paglirula
SECRETARIA DE REDACCION
Lic. Cecilia Graves Ozán / Dra. Natividad Olivar

SUMARIO

INTERVENCIONES INTERDISCIPLINARIAS EN GERONTOPSIQUIATRIA Y PSICOGERIATRIA "De que hablamos cuando hablamos"**/Pág 7**

APATÍA EN LA PRÁCTICA DE HOY**/Pág 10**

NEUROPSICOLOGÍA 2.0. EL IMPACTO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL DESARROLLO COGNITIVO **/Pág 27**

AFECTIVIDAD, ARTE Y NEUROCIENCIAS: ACTIVACIÓN EMOCIONAL Y CEREBRAL, A TRAVÉS DE ESTIMULACIÓN MUSICAL, EN PACIENTES DEMENCIADOS**/Pág 29**

¿POR QUÉ HABLAR DE DEGENERACIÓN CORTICOBASAL? PENSANDO MÁS ALLÁ DEL ALZHEIMER**/Pág 37**

LA ALIMENTACIÓN Y EL VÍNCULO CON EL ALZHEIMER UNA DIETA NO SALUDABLE PODRÍA ACELERAR ESA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA**/Pág 39**

EN BUSQUEDA DE LA "FIRMA GENÉTICA Y MOLECULAR " DEL ALZHEIMER**/Pág 43**

PROGRAMA "XX CONGRESO ARGENTINO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTROS TRASTORNOS COGNITIVOS**/Pág 49**

Editorial: EDANA
Diseño: BUBO! Diseño y Fotografía

Asociación Alzheimer Argentina
e-mail: info@alzheimer.org.ar / www.alzheimer.org.ar
Facebook.com/ALZHEIMER.Argentina
Twitter: @AlzheimerAr

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. Registro de Propiedad en trámite.

EDITORIAL

En una nueva edición de la Revista Alzheimer Argentina el objetivo es seguir comprometidos en difundir, transmitir y concientizar sobre la relevancia e impacto a nivel social que tiene el deterioro cognitivo, siendo que dentro de los síndromes demenciales, la enfermedad de Alzheimer se ha tornado una patología común en la vejez, debido al incremento en la expectativa de vida, y mayor población geronte a nivel mundial, siendo siempre un desafío el diagnóstico y tratamiento.
Los trastornos cognitivos representan uno de los problemas más importantes, dado que aunque han mejorado sustancialmente las condiciones de salud y calidad de vida en general, algunos de los enigmas del sistema nervioso siguen esperando respuestas.
Es por ello que desde la Asociación Alzheimer Argentina consideramos de gran importancia acercar a la población información e investigaciones a través de nuestras publicaciones científicas, para que a través del trabajo multidisciplinario de diferentes especialidades y subespecialidades, se pueda dar luz a los avances, desafíos, herramientas y nuevos aportes en el ámbito de la Ciencias Cognitivas y específicamente de los Trastornos Cognitivos.
Les recordamos que también la Asociación brinda charlas informativas, de manera semanal y gratuita, para familiares,amigos o cuidadores de pacientes con Enfermedad de Alzheimer o que padezcan trastornos cognitivos.

ASOCIACIÓN ALZHEIMER ARGENTINA

INTERVENCIONES INTERDISCIPLINARIAS EN GERONTOPSIQUIATRIA Y PSICOGERIATRIA

"De que hablamos cuando hablamos"

Ezequiel Russo/ Cristina Gonzalez
Consultores psicológicos (counselors) Especialistas en Vejez

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene por objeto contextualizar y armonizar intervenciones profesionales que sean efectivas, en el ámbito de la Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría, y que sean útiles para el lenguaje común e interdisciplinario al momento de la entrevista con el paciente viejo.
El contexto científico y social en el que se desarrolla el proceso de envejecimiento y, por ende los adultos mayores que llegan a consulta, requiere no solo un trabajo interdisciplinario, sino de respuestas y estrategias comunes que no devengan de ninguna profesión en particular, sino de una especialidad común: la Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría.
Sera menester entonces, abordar el desafío que implica que cada especialista, en cada consultorio, se refiera al paciente desde un mismo marco conceptual y metodológico.
Nos proponemos entonces, brindar herramientas que sean útiles para los distintos profesionales de la salud en el encuentro gerontológico.
Según el Índice Global de Envejecimiento (Age Watch 2015) publicado por Help Age International, hoy existen 901 millones de Adultos Mayores a 60 años. Es el 12% de la población global. Para el 2030 se estiman 1400 millones de ancianos (16.5%) y para el 2050 la proyección es de 2100 millones (21.5%).
Los Adultos Mayores de 60 años son más numerosos que los niños de 5 años; en 2050 serán más numerosos que los de 15 años.
El costo económico será mayor. Sin embargo, el bienestar en la vejez es, como sabemos, reflejo de un cumulo de experiencias.
Estos datos nos plantean el desafío de aportarle a la sociedad respuestas claras sobre el proceso de envejecimiento y generar una comunicación asertiva y eficaz con nuestros pacientes.
El planteo será el siguiente: ¿Existe alguna manera de comunicarnos como profesionales, de manera tal que quienes nos consultan reciban una mirada integradora y no por compartimentos estancos?
¿Qué podemos aportar como especialistas en consultantes que llegan polimedicados, "poliopinados", hasta a veces maltratados por un sistema que, poco o nada, conoce sobre sus necesidades y quejas subjetivas?
¿Lograremos médicos, psicólogos, terapistas ocupacionales, counselors, acompañantes terapéuticos, fonoaudiólogos, musicoterapeutas, arteterapeutas y todos los profesionales que se especialicen, entendernos e intervenir de un modo conjunto?
Ese es nuestro desafío en el Siglo XXI. Con "vejeces" subjetivas y con una gran responsabilidad de acompañar a los que nos consultan.

DESARROLLO

Cuando hablamos de intervenciones terapéuticas, es necesario afirmar que éstas se dan en un contexto de entrevista, ésta sea implementada por profesionales médicos y no médicos, sin distinción, que luego se acomodará a la profesión y rol de base del Psicogeriatra.
La necesidad de plantear intervenciones interdisciplinarias, planteada en la introducción del presente, tiene como base algunas observaciones realizadas en el mismo ciclo de especialización, como por ejemplo: "***La atención de la salud mental de los adultos mayores puede acontecer en ambientes diferentes y los profesionales entrenados para su cuidado abarcan una gran variedad de disciplinas" (Czerwonko, S)***. Este tipo de procesos son los que llamamos transdisciplinarios, que responden a la demanda de los distintos ambientes y profesionales planteados por el autor. Por lo tanto, la psicogeriatría debe ser pensada desde la complejidad y, por ello, con estrategias comunes.
Para ser más específicos, la entrevista puede considerarse intervención en sí misma, y al mismo tiempo, un encuentro entre dos personas una reconocido como experto y el otro como paciente. Esa experto, no lo es en términos de sabiduría, sino de conocimiento de la problemática que aqueja al paciente.
En este encuentro primario, es fundamental comprender que la relación médico paciente implica asimetría. Como generalidades de la entrevista, según José Bleger, sabemos que es una herramienta fundamental de comprensión del padecer, diagnóstico y tratamiento. Y, como condición basal, es fundamental mostrarse interesados para lograr un clima donde el paciente pueda sentirse en libertad para relatar su situación.
Los objetivos principales: reconocer los determinantes psicológicos y clasificar los síntomas.
La entrevista será entonces un acto de conocimiento biológico, cerebral, espiritual, social, histórico, y que no puede ser disociado de la vida humana, ni de la relación social. Mucho

menos de la relación terapéutica.
La Psicogeriatría y Gerontopsiquiatría, como especialidades complementarias a la Gerontología, se nutren del lenguaje común que brindan las neurociencias y la neuropsicología.
Sabemos que frente al diagnostico, el paciente será tratado mediante intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, estas últimas devenidas de las Neurociencias, tal como se cito anteriormente.
Cuando pensamos en aquellas estrategias que no sean medicamentosas, debemos preguntarnos entonces ¿Qué es intervenir? ¿De qué hablamos cuando hablamos de intervenciones?
Intervenir es el acto por el cual se interfiere en un proceso para lograr determinados objetivos. La intervención es inherente al acto humano de pro actividad.
En el campo psicológico, una intervención, es un recurso emergente de un marco teórico en beneficio del consultante (o paciente) y de los objetivos planteados en el proceso. Para ser tal, una acción terapéutica debe tener ciertas características, que la hagan diferenciarse de la comunicación no formal que una persona mantiene con otra.
Cuando hablamos que una intervención (técnica o instrumentalización), tiene propiedades que la definen, en primera instancia estamos diciendo que ésta debe partir de un fundamento o cosmovisión de la persona, las relaciones de ayuda, el terapeuta, el mundo, la espiritualidad, el universo. Es sabido por todos los profesionales de la ayuda, salud y el desarrollo humano, que cada técnica nace de un marco teórico que la sostenga. Asimismo, la instrumentalización debe guardar relación directa con el motivo de consulta de quien viene a nosotros buscando aliviar su dolor. En otras palabras, debe ser lo suficientemente empática como para favorecer una apertura, no solo a la experiencia vivida, sino también a las múltiples facetas que presenta el problema o situación a resolver.
Es menester entonces realizarnos algunas preguntas antes de intervenir.
¿Qué? Se va a intervenir… ¿Sobre qué etapa del ciclo vital?. Todos sabemos, como ejemplo que, al trabajar con niños, los terapeutas plantean una primera intervención conocida como "La Hora de juego" y que de acuerdo al desarrollo de las funciones psíquicas, cada "parada" en el camino de la vida tiene características que le son propias y que para ser efectivas, las actividades deben tener en cuenta el ciclo evolutivo del consultante. Asimismo, dentro de esta primer pregunta, se encuentra la imperiosa necesidad de que esa instrumentalización parta del Marco de Referencia Interno del paciente y su de su diagnostico. En el caso que nos compete a nosotros, el de la vejez, será necesario tener en cuenta las características propias y singulares del proceso de envejecimiento y del viejo que esta frente a nosotros.
Dentro de las practicas más utilizadas en gerontología conocemos: Los chequeos de percepciones, la confrontación amorosa, las preguntas abiertas, dramatizaciones, orientaciones del tipo estratégicas, sociogramas, álbumes de sucesos memorables, terapia de la reminiscencia y revisión de vida, análisis de las transacciones, presentación de parajodas Frankleanas, recursos imaginarios, etc.
Según se plantea al gerontólogo como "gerente" en la empresa de la salud mental del adulto mayor, podemos pensar en intervenciones que evolucionan en el proceso de tratamiento (Kantor)

Fase Inicial
1. Contrato: Fundamental el encuadre que se le dará al tratamiento.
2. Costeo: ¿Es posible? ¿Serán capaces el paciente y su familia de abordar los costos que esto implique, sean estos económicos, emocionales y sociales?
3. Planeamiento: Plan de tratamiento interdisciplinario. El paciente y su familia conocerán los pasos a seguir.
Implementar una intervención requiere además, de otras tres preguntas básicas:

¿Para qué? Aquí aparecen los objetivos de dicha intervención. ¿Qué busca el psicogeriatría al instrumentalizar dicha estrategia? La intervención debe tener objetivos concretos (y, cuando fuere posible, medibles) que redunden en el mayor resultado terapéutico y logre sostenerse en el tiempo. Una intervención sin objetivo carece de efectividad. Cada vez que lo hacemos, antes deberíamos preguntarnos ¿Qué intento lograr con esta actividad?
Continuando con la propuesta de Kantor explicada por el Dr. Czerwonko, podemos encontrar:
Intervenciones Ambientales
4. Interacción con servicios de la comunidad
Consulta con las familias y otros cuidadores
Mantenimiento y extensión de redes sociales
Colaboración con los médicos y los hospitales
Defensa
Intervenciones de Pacientes
Psicoterapia
Entrenamiento en actividades de la vida diaria (ADL)
Psicoeducación del paciente
Paciente - Intervenciones del ambiente
Intervención en crisis
Supervisión
Todas y cada una de estas intervenciones son propuestas como un protocolo interdisciplinario para el abordaje gerontopsiquiátrico. Todo especialista en vejez formado en este curso debería implementar en su consultorio e institución.
¿Cuándo? Respecto al timing oportuno. Respetar y elucidar en el momento adecuado y en el que el viejo esté preparado emocionalmente para recibir ese darse cuenta profundo y experiencial. Asimismo se deberá tener en cuenta la etapa transitada dentro de la planificación del tratamiento.
¿Cómo y cuál? De qué manera intervenir y cual intervención utilizar, es la clave de la actitud profesional. La elección de la intervención guarda relación a la personalidad del paciente, al encuentro terapéutico y, de igual importancia, a las características personales del terapeuta.
En conclusión, al intervenir, es necesario saber ***qué, para***

qué, cuándo, cómo y cuál será la razón o las razones de dicha instrumentalización. La etapa vital marca su propio modelo de intervención y el diagnostico junto al marco de referencia interno del paciente, lo determina. Las intervenciones son recursos complementarios a una epistemología congruente con la disciplina gerontológica.

Complementariamente, sabemos que desde el aspecto cognitivo todos utilizaremos aquellas intervenciones que emanan de la necesidad de implementación de un plan complejo ante el diagnostico de, por ejemplo, Enfermedad de Alzheimer.

La intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer se construye a partir de los principios de la rehabilitación neuropsicológica y de la selección de algunas de las técnicas específicamente desarrolladas para las demencias y los trastornos de memoria.

El concepto de 'intervención cognitiva' en un sentido amplio abarca todo un conjunto de métodos y estrategias cognitivos que pretenden optimar la eficacia de los rendimientos de los pacientes.

Existen en la actualidad una serie de trabajos de autores que han revisado el tema y que permiten empezar a poner orden en este complejo tema, enfoque como el de orientación a la realidad, reminiscencia y revisión de vida, programas de Neurorehabilitación, terapia cognitiva específica, adaptación cognitiva y funcional del entorno físico y humano, así como técnicas de comunicación y terapia de validación.

Estos métodos y técnicas tienen bastantes elementos en común y ciertamente algunos aspectos se encuentran prácticamente en todos ellos. Así, por ejemplo, la orientación a la realidad puede emplear técnicas de reminiscencia, adaptación del entorno y estimulación sensorial. Las técnicas de validación, consideradas como una alternativa a las técnicas de orientación a la realidad, se fundamentan en técnicas de comunicación que recurren frecuentemente a la reminiscencia.

Las intervenciones destacadas no son en absoluto mutuamente excluyentes. Además, tras los diversos títulos se encuentran distintas actividades. Así, por ejemplo, en el apartado de prevención y control de los trastornos psicológicos y del comportamiento se incluyen aspectos de técnicas de modificación de conducta, de comunicación y de validación. En general, deberán integrarse todos los enfoques pertinentes en diferentes sesiones o actividades de intervención. El momento evolutivo, su gravedad y el perfil cognitivo concreto que presente el paciente indicarán cuál será la mejor intervención posible. Dado que cada método o técnica tiene sus indicaciones –y contraindicaciones– particulares en varios problemas o momentos del proceso de deterioro, es fundamental una adecuada selección de los métodos y de los pacientes que pueden beneficiarse de ellos.

La intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer debe abarcar todos los aspectos de la persona, desde los cognitivos hasta los emocionales, pasando por el ámbito del comportamiento. Su aplicación debe ser personalizada, flexible y fundamentada en un conocimiento profesional. Las estrategias de intervención cognitiva se deben situar, además, en el contexto general del tratamiento de la persona afectada por la demencia. Ciertamente, la intervención no se reduce a ejercicios de rehabilitación de las capacidades neuropsicológicas.

CONCLUSIÓN

Uno de los retos más importantes en el ámbito de las intervenciones terapéuticas es demostrar la efectividad de los métodos utilizados. Se trata de ver si realmente se producen mejorías en las capacidades cognitivas y funcionales de la vida diaria y si se modifica de alguna manera el curso de la enfermedad. Ciertamente, no se puede caer en el error de efectuar intervenciones que pueden proporcionar un sentimiento de tranquilidad a los familiares y cuidadores pero que puedan carecer de sentido científico o práctico. Al igual que las intervenciones farmacológicas, los métodos y técnicas de intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer pretenden converger en una serie de objetivos generales (tabla 1) que tratan de alcanzar el objetivo final de mejorar la calidad de vida del paciente y de sus familiares y cuidadores. Toda intervención con resultados positivos va a conducir finalmente a una reducción de los costes psicológicos y económicos (directos e indirectos) familiares y sociales.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

•*Material del Curso Superior en Psicogeriatría y Gerontosiquiatría* - Dr. Sergio Czerwonko, Dr. Ignacio Brusco y otros – Asociación Neruropsiquiátrica Argentina (ANA)

•*Psicogeriatría, Teoría y Clínica* – Leopoldo Salvarezza – Editorial Paidós

•*La Vejez* – Leopoldo Salvarezza – Editorial Paidós

•*Atención Psicológica de las Personas Mayores* – Fernando Quintanar – Editorial Pax México

•*Empatía Terapéutica, La compasión del sanador herido* – José Carlos Bermejo – Editorial Desclée De Brouwer

•*Cómo hablar con un enfermo de Alzehimer* – Claudia J. Strauss – Ediciones Obelisco

•*Mapa de Terapias No Farmacológicas para Demencias Tipo Alzheimer* – Fundación María Wolff

•*Valoración Geriátrica Integral* – Lucero Kameyama Fernandez

APATÍA EN LA PRÁCTICA DE HOY

Dra. Li-Ching, OU
Universidad Nacional de Buenos Aires,
Centro de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría,
Facultad de Medicina

Coordinador Guía: Dr. Guillermo Jemar.
Profesor Consejero: Director Dr. Luis Ignacio Brusco.

INTRODUCCIÓN

La palabra patía en griego es πάθεια (pátheia), significa "pasión". Para los antiguos filósofos, ser apático es "libre de pasiones¨, era la única forma de lograr una vida feliz y plena, ya que el mundo emocional era visto como un impedimento de pensamientos claros. Ese concepto de apatía: la falta de emoción, reactividad y/o la adinamía no ha cambiado demasiado hasta el principio del siglo XIX. Marin (1991) fue el primer médico quien propuso a definir la apatía como un trastorno de motivación. Pareciera difícil con el desarrollo de la neurociencia moderna, la apatía como síntoma y/o síndrome sigue siendo un tema de debate y todavía no se ha logrado el consenso sobre los criterios para su diagnóstico. Sin embargo, cada vez se otorga mayor importancia en reconocer la apatía. Primero, por su alta prevalencia en los pacientes con distintas alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Segundo, porque apatía es un factor de mal pronóstico. Tercero, para poder implementar medidas terapéuticas apropiadas, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares cuidadores. El principal propósito de este trabajo es presentar una revisión actualizada sobre los conceptos de apatía, la etiopatologia, su presentacion en las enfermedades neurocognitivas, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), los instrumentos desarrollados que nos ayudan para la evaluación y los avances para su tratamiento.

¿QUÉ ES LA APATÍA?

Apatía como parte de las características adquiridas en la personalidad. ¿Cuándo es normal y cuándo no lo es? Existen personas de las cuales describimos como apáticas. Esa apatía puede ser una característica restringida de los aspectos psicosociales del individuo, producto propio de la adaptación, es la apatía selectiva o adaptativa. En cambio, cuando esa característica se extiende a más aspectos de la personalidad, se instala y hace que la persona actuara en forma inflexible, ya se trata de una apatía perversa, los ejemplos son los casos de personas con desórdenes de personalidad tipos esquizoide y evasivo. La
apatía también puede ser el resultado por la falta de incentivo y/o la disminución perceptiva de recompensa, los factores contribuyentes se pudieran clasificar en dos tipos: los socio-ambientales y los biológicos. Dentro de los socio-ambientales, citamos los casos de personas institucionalizadas, los inmigrantes con distinta identidad cultural y lingüístico, personas en la fase transicional de la vida con cambio de roles posicionales, los sobrevivientes de holocausto como el pueblo Judío en las manos de los Nazis, y los de Hiroshima y Nagasaki. Con respecto a los factores biológicos, se refieren a los que son causados por enfermedades o padecimientos naturales.

EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO Y LA CLASIFICACIÓN DE APATÍA

En la práctica médica, la apatía o el estado apático se observa en muchas enfermedades. Según la definición de Marin (1991), la apatía es un trastorno de motivación que no es mejor explicable por alteración de nivel de conciencia, deterioro cognitivo o distrés emocional. ¿Y qué es la motivación? La motivación es un sumario fisiológico, psicológico y neurobiológico de alta complejidad que está implicada en los procesos de aprendizaje, rendimiento académico y también en el dominio cognitivo-conductual. En términos generales, decimos que la motivación es el motor que activa e impulsa a mover la persona para conseguir un determinado objetivo; es la que hace que la persona inicie, actué, desempeñe y desee realizar algo con el propósito de alcanzar una meta. Entonces una motivación deficiente puede exteriorizarse como una disminución de acciones, de respuestas y de conductas dirigidas a objetivos. De las observaciones clínicas, según el grado de severidad, la apatía puede presentarse en su forma leve, el paciente tiene menos interés en cosas o personas de su entorno cotidiano, una disminución en reactividad y muestra dificultad en la toma de decisiones. En un grado mayor, el paciente está abúlico por falta de iniciativa y de espontaneidad, sus capacidades para la autorregulación de conductas y la comunicación están comprometidas. Por último el grado más severo es el denominado mutismo acinético, en este estado, el paciente esta inmóvil, incomunicado, sin deseo de pensar ni nada, el único que puede tener conservado es el rastreo visual. ***(Tabla 1)***

No obstante, esta definición de Marin presenta problemas de interpretación para los clínicos quienes ante las manifestaciones conductuales de los pacientes ¿ cómo se puede diferenciar una conducta causada por un estado de motivación deficiente de otra de origen distinto? Por ejemplo de lo cogni-

Tabla 1

Leve	Grado de Severidad	Grave
Apatía	Abulia	Mutismo Acinético
• Desinteresado de su entorno. • No está motivado y no muestra entusiasmo ni pasión. • Déficit en la espontaneidad con las actividad de la vida cotidiana. • Disminución en la reactividad e iniciativa • Falta de habilidad para la toma de decisiones.	• Un estado sin voluntad. • Inabilidad para iniciar un comportamento con alguna finalidad o propósito. • Inabilidad para Comunicarse. • Falta la autorregulación de las conductas.	• Un estado de abolición extremo sin deseo para pensar, hablar o moverse. • Ausencia total de todas las Espontaneidades. • Solo el rastreo visual está Conservado.

tivo o de lo ejecutivo. Investigadores Levy y Dubois; Levy y Czernecki (2000, 2006) propusieron un abordaje alternativo desde una perspectiva conductista, definen el concepto de apatía como una reducción cuantitativa de conductas adaptativas pese al igual condición de basa,con la conservación de la habilidad para dar una respuesta a un estímulo externo adecuado. El nuevo concepto de apatía es verla como una patología de autogeneración de acciones o de comportamientos voluntarios pero dirigidos a metas. De acuerdo con el modelo propuesto por Brown y Pluck (2000), para que surja una conducta con propósito a cumplir, primero debe haber una intención propiciada por algún determinante sea interno o externo, seguidamente esta intención es impulsada con cierta respuesta para la selección de meta y la planificación sobre como ejecutar a pasos para lograr el objetivo deseado. Es importante mencionar dos condiciones para que una conducta sea definida como conducta dirigida a objetivo, estas dos condiciones son: el conocimiento sobre la contingencia entre la conducta y el objetivo; y la sensibilidad para reajustar el valor de ese objetivo mediante procesos de comparación y evaluación con lo de la representación interna de dicho objetivo, permitiendo así una corrección flexible de conducta en acción para que el resultado sea con éxito y satisfacción. En otras palabras y resumiendo las informaciones neurales relacionadas a un propósito que deseemos lograr deben ser primero transformadas en una decisión cognitiva, luego esa decisión abstracta es traducida y se convierte en acción. ***(Figura 1)***

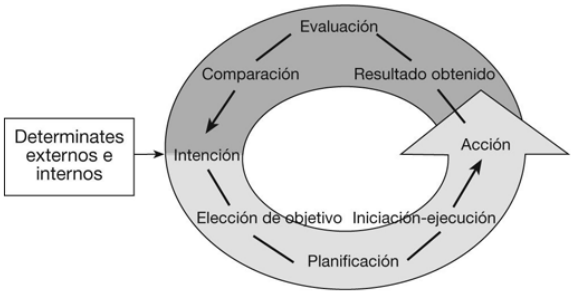


Figura 1 Organización de conductas dirigidas a objetivos Modelo adaptado de Brown y Pluck (2000)

SUSTRATOS NEURALES DE APATÍA Y LAS CONDUCTAS DIRIGIDAS A OBJETIVOS (CDO)

Bien es sabido que existe una alta prevalencia de apatía en numerosas condiciones neurológicas y neuropsiquiátricas, como por ejemplo, las enfermedades cerebrovasculares (Tatemichi, 1992 ; Starkstein, 1993; Duffy, 2000 ; Agelelli, 2004; Brodaty, 2005; Hama, 2007; Mayo, 2009; Caeiro 2012, 2013; Tang, 2013 ; Yang, 2015 ; Kos, 2016), los traumatismos craneocefálicos (Kant y Duffy, 1988 ; Van Reekum, 2005; Rao, 2007; Lane- Brown, 2009; Arnould, 2013; Starkstein, 2014; Van Reekum y Stuss, 2016), los tumores cerebrales (Avery, 1971; Tanaghow, 1989; Fulton, 1992 ; Filley, 1995 ; Aydin, 2013 ; Peng, 2015) y las enfermedades neurodegenerativas de las cuales mencionamos a enfermedad de Huntington (Paulsen, 2001; Craufurd, 2001; Hamilton, 2003; Baudic, 2006 ; Van Duijin, 2010), enfermedad de Parkinson (Starkstein, 1992; Isella, 2002 ; Pluck, 2002 ; Pedersen, 2009; Dujardin y Defebvre, 2012; Sinha, 2013 ; Horta, 2014), demencias vasculares (Cummings, 1994 ; Roman, 2002 ; Zawacki, 2002 ; Fuh y Cummings, 2005 ; Moretti, 2006, 2013, 2015; Reyes,2009; Staekenborg, 2010 ; Harrison, 2016 ; Reekum, 2016), demencias frontotemporales (Stus, 2000 ; Hatges, 2001; Snowden, 2002 ; Chow y Cummings, 2002 , 2009 ; Rosso, 2003 ; Le Ber, 2006 ; Eslinger, 2012) y enfermedad de Alzheimer (Starkstein, 2001, 2006 ; Robert, 2002, 2008, 2009 ; McPherson, 2002 ; Boyle, 2003, 2004 ; Marshall, 2006 ; Guimarares, 2008 ; Tunard, 2011; Hahn, 2013 ; Stanton, 2013; Mori,2014; Delrieu, 2015 ; Cumming, 2015)

LOS CIRCUITOS CORTICOBASALES

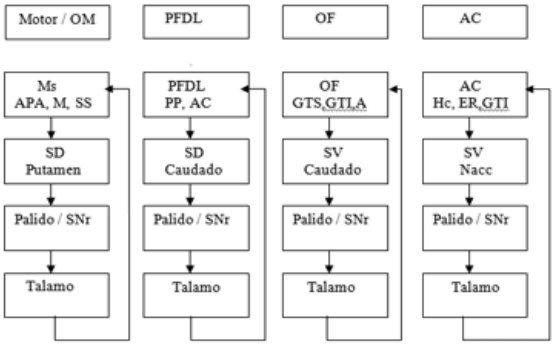
Pese a que no hay datos neuroanatómicos definidos sobre la apatía, observaciones clínicas y estudios de imágenes mostraron que lesiones directas o disfunciones presentadas en el lóbulo frontal, los ganglios basales o los circuitos frontobasales provocan con frecuencia cuadros de apatía con falta de interés e insight y baja iniciativa. Al parecer este sistema de circuitos córtico-subcorticales está involucrado no sólo en la cognición sino también la generación y el control de las conductas dirigidas a objetivos (CDO). Por medio de

las nuevas técnicas desarrolladas para los estudios de neuroimágenes, estas conexiones neurales que existen entre la corteza prefrontal y los ganglios basales son demostrables en humano en vivo a través de RMF difusión por tensión y la tractografía (Lehericy, 2004; Draganski, 2008; Delmonte, 2013; O'Callaghan, 2014). Estos hallazgos quizás puedan ser tomado como marco de referencia para comprender la neurofisiología y los mecanismos etiopatogénicos correspondientes de los distintos subtipos de la apatia.

MODELOS DE ORGANIZACIÓN DE LOS CIRCUITOS CORTICOBASALES

El sistema fronto-basales está organizado en cinco circuitos paralelos e independientes. Según los trabajos publicados de Alexander (1986, 1990, 1994), dos son de función motora pura (el oculomotor y el motor), y el restante son de relevancia conductual que conectan los ganglios basales y el tálamo con áreas de la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal lateral y el cíngulo anterior/orbitofrontal medial (Postum y Dagher, 2006; Bonelli y Cummings, 2007) (Figura 2). En la actualidad también se acepta la otra clasificación de estos circuitos en tres grupos principales (Nakano, 2000): 1. Circuito sensitivomotor, organizado en forma somatotópica 2. Circuito límbico donde el estriado ventral regula las funciones motivacionales; este circuito a su vez se divide en tres subcircuitos que son los orbitomedial, orbitofrontal y cingulado anterior, las proyecciones terminan en la orbitofrontal y la corteza prefrontal media. 3. Circuito asociativo, vinculado con el control de las funciones cognitivas. El estriado dorsal especialmente la cabeza del núcleo caudado es la estructura crucial de las conexiones con el córtex prefrontal lateral que contribuye a la función ejecutiva y con el córtex prefrontal dorsomedial en las acciones auto-activadas ***(Tabla 2).***

Figura 2 Adaptación simplificada de la organización paralela de los circuito frontobasales de Alexander.



AC: cíngulo anterior APA: área premotora de arcuato ED: estriado dorsal ER: corteza entorrinal EV: estriado ventral Hc: hipocampo GTI: giro temporal inferior GTS : giro temporal superior Ms: motor suplementario OF: corteza orbitofrontal OM: oculomotor PFDL: corteza prefrontal dorsolateral PP: parietal posterior SNr : substancia nigra reticular SS : corteza somatosensorial .

Tabla 2: Circuitos neurales en relación con la topografía de los ganglios basales adaptados de Nakano (2000) por R. Garcia (2010) GPe: globo palido externo GPi : globo palido interno

CIRCUITOS	AFERENCIAS	GANGILOS BASALES	EFERENCIA
SENSITIVOMOTOR	Córtex motor y premotor. Área motora suplementaria Área cingulada motora Núcleo centromediano del tálamo Núcleo subtálamo dorsolateral	Dorsolateral del putamen postcomisural Lateral del caudado	Dos tercios ventrales del GPe y Gpi. Sustancia nigra pars reticulata medio-lateral
LIMBICO con tres subcircuitos: Orbitomedial Orbitofrontal Cingulado anterior	Hipocampo Región piriforme, corteza límbica y amigdala Núcleo ventral anterior y parafascicular del tálamo	Dorsomedial del caudado ventral Núcleo accumbens Ventromedial del putamen precomisural	Ventral del GPi Lateral de la Sustancia nigra pars reticulata.
ASOCIATIVO	Corteza asociativa (prefrontal, parietal posterior, temporal y occipital) Núcleo parafascicular y núcleo ventral anterior del tálamo Ventromedial del núcleo subtalámico	Cabeza (excepto la parte ventral y dorsomedial), cuerpo y cola del caudado Región precomisural del putamen	Tercio dorsal del GPi y GPe Medial de la sustancia nigra pars reticulata

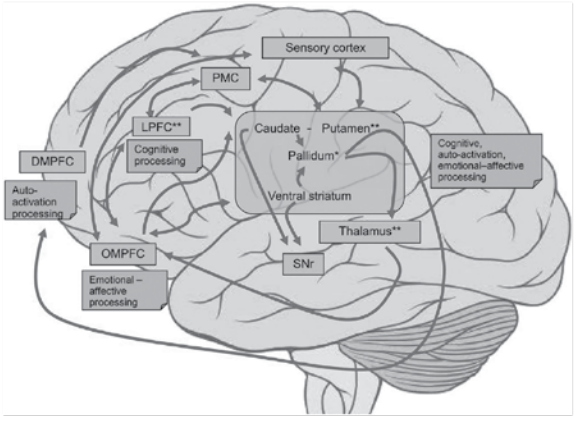
CLASIFICACIÓN DE APATÍA

¿Cómo se organizan y/o correlacionan anatómicamente y funcionalmente las redes neurales de estos circuitos córtico-subcorticales? ¿De qué forma y cómo contribuyen la corteza prefrontal y los ganglios basales a la fisiopatología de la apatía?

Levy y Dubois (2006) propusieron tres diferentes formas de apatía con sus respectivos mecanismos etiopatogénicos. 1) La apatía afectivo: por aberraciones en el circuito corteza prefrontal orbitomesial – estriado ventral; estructura anatómicamente cercana a amigdala y el núcleo accumbens, esta parte del cículo tiene que ver con el valor afectivo asociada a la conducta generada y orientada para lograr un fin con satisfacción. Paciente con apatía afectiva se muestra desinteresado con poca reactividad, problemas en la toma de decisiones, problema de asociar la conducta con el contexto, dificultad para evaluar las consecuencias de las conductas y la sensibilidad a la recompensa está reducida. 2) La apatía cognitiva: las estructuras involucradas son la corteza prefrontal dorsolateral (donde operan las funciones cognitivas de alta jerarquía) y la porción dorsal de la cabeza del caudado. Es un cuadro con dificultad para elaborar una meta per se, además presenta baja capacidad para la gestión y la ejecución de planes de acción, dificultad en la generación de nuevas estrategias ante los cambios o adversidades, problemas en working memory, la realización de tares de shifting y hasta comprometer las actividades básicas de la vida cotidiana

como el uso de aseo, bañarse, vestirse y comer. 3) La apatía de auto-activación, es la forma más grave de todas, se da en situaciones donde las lesiones o disfunciones son bilaterales y extensas en los circuitos del sistema córticobasal pero especialmente del globo pálido (Tekin y Cummings, 2002). Afectan a acciones voluntarias, la espontaneidad, la iniciación y/o el deseo de accionar, clínicamente puede ver un cuadro muy similar a lo que se ve por lesiones de corteza prefrontal dorsomedial; además del embotamiento afectivo, el paciente siente que su mente es un vacío, por lo general las reacciones son pocas y cortas pero puede responder en forma temporaria si el estímulo externo fuese adecuado. Las estructuras implicadas son: la corteza prefrontal dorsomedial, tálamo paramedial, la porción interna del globo pálido, el cíngulo anterior, las áreas 24,25,32 de Brodmann **(Figura 3).**

Figura 3



Circuitos frontobasales y las tres dimensiones de la apatía según el modelo de Levy y Dubois (2006) Ilustrador de material médico: Patrick J. Lynch, (CC-BY-2.5 [http://creativecommons.org/licenses/by/2.5]) DMPFC : corteza prefrontal dorsomedial LPFC : corteza prefrontal lateral OMPFC : corteza prefrontal orbitomedial PMC : corteza premotora SNr : sustancia negra parte reticular.

DOPAMINA ESTRIATAL Y LA INTERCONEXIÓN MOTIVACIÓN–COGNICIÓN–CONDUCTAS PROPOSITIVAS.

Las neuronas dopaminérgicas son pocas, su número no llega a ocupar el 1% del total de la población neuronal. Las somas están agrupadas en regiones restringidas de mesodiencefalo (área tegmental ventral de Tsai, parte compacta de sustancia nigra) y el bulbo olfatorio (área retrorubral), sus axones proyectan hacia el estriado, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y terminan en la corteza prefrontal, la cingulada y la perirrinal. Clásicamente la dopamina está vinculada con el control de movimientos, la función cognitiva, los procesos de recompensa y la adicción. Los últimos avances de estudios de neuroimágenes demuestran este neurotransmisor tiene un papel crucial en la motivación, la conducta incentiva, el aprendizaje, la toma de decisiones y las funciones cognitivas de alta complejidad.

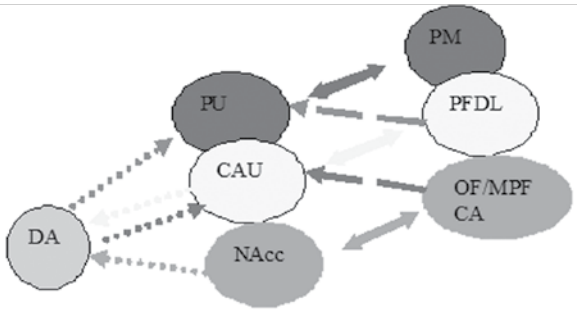
Es importante conocer la organización y la propiedad dinámica del sistema dopaminérgico para poder comprender su implicación (no excluyente)en la etiopatología de la apatía. Ya fue mencionado anteriormente que los cincos circuitos frontobasales están organizados en forma paralela. Circuitos motor y oculomotor originados en la corteza motora, motora suplementaria y en los campos oculares frontales establecen conexiones con el putamen; mientras los circuitos originados de la corteza prefrontal dorsolateral proyectan al caudado dorsolateral ; de la corteza orbitofrontal lo hace con el caudado vendromedial y los de cingular anterior con el núcleo accumbens. Anatómicamente cada circuito tiene sus estructuras que lo componenen pero funcionbalmente se relacionan entre sí y también con las otras regiones cerebrales, de esta forma las informaciones son procesadas en forma segregada y convergente. Al mismo tiempo, las actividades de estos circuitos están moduladas por el sistema dopaminérgico a través de las vías nigroestriatal, mesocortical y mesolímbica. Las neuronas dopaminérgicas desde su origen en el cerebro medio proyectan al estriado y éste a su vez a las distintas regiones prefrontales. Se postula que la dopamina estriatal podría afectar las actividades corticales por medio de regular el flujo de información hacia y desde las regiones prefrontales a través de las conexciones en forma de un espirar (Haber, 2000; Aarts, 2011) que van desde las regiones ventromediales relacionadas con el control motivacional (núcleo accumbens, cortezas orbitofrontal y prefrontal medial) pasan por el estriado dorsal (núcleo caudado) y salen a la corteza prefrontal dorsolateral, la cual además de estar asociada con el control cognitivo y también está interconectada con las áreas corticales posteriores como la premotora y al putamen para el control motor. **(Figura 4)**

Desde punto de vista clínico, la apatía es un cuadro que se manifiesta con disminución de conductas dirigidas a objetivos. Anatómicamente, es una patología del sistema de los circuitos frontobasales, causada por disfunción o lesión de la corteza prefrontal que por su heterogeneidad funcional puede resultar en distintos subtipos de apatía dependiendo del lugar de la afectación. Por otro lado, debido a las estrechas conexiones que existen entre la prefrontal y el estriado, cualquier disrupción que impida la llegada de información de la corteza prefrontal a los ganglios basales o por daños propios de los ganglios basales (especialmente el núcleo caudado y el globo pálido interno) o del tálamo (particularmente el mediodorsal) , hacen que terminen dando cuadros apáticos también.

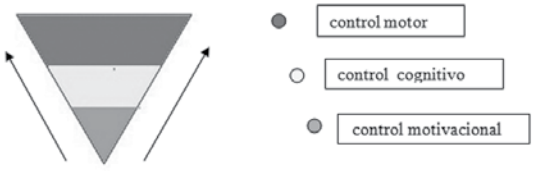
Interaciones entre distintas vías frontoestriatales que involucran en el control motivacional (naranja), control cognitivo (amarillo) y control motor (verde) al nivel estriato-nigro- estriatal (flechas puntitos) y/o en el frontoestriatal (flechas derechas). En los circuitos frontobasales, la dirección del flujo de información siempre va de ventromedial a dorsolateral. DA: neuronas dopaminérgicas Nacc : núcleo accumbens CAU: núcleo caudado (estriado dorsomedial) PU : putamen

(estriado dorsolateral) OF: corteza orbitofrontal CA: corteza cingulada anterior MPF: corteza prefrontal medial PFDL: corteza prefrontal dorsolateral PM: corteza premotora.

Figura 4



Modelo adaptado de Aarts (2011)



Modelo adaptado de Aarts (2011)

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA APATÍA ?

A pesar de ser una manifestación clínica común de muchas enfermedades, siguen los debates sobre la definición y la posición nosológica de apatía sin poder lograr el consenso. No obstante como regla general, para diagnosticar apatía se empieza con una cuidadosa evaluación neuropsiquiátrica de los aspectos físico, psicológico, social y ambiental del paciente. Es importante indagar acerca de las experiencias de la vida, los intereses, preferencias e incorporar información aportada por parte de los familiares sobre la personalidad, el patrón de comportamiento premorbidos y la forma de reacción, etcetera. Todavía no contamos con instrucciones formales para realizar una entrevista estructurada de apatía, tampoco tenemos preguntas estandarizadas para formularles a los pacientes y/o sus cuidadores. En la nomenclatura de los sistemas de diagnósticos internacionales por ejemplo en el ICD-10, apatía es considerada como parte de la expresión en los trastornos de ánimo, de personalidad, de esquizofrenia, de demencia o en intoxicación aguda por sustancias y el DSM-V la cita bajo los nuevos denominados trastornos neurocognitivos mayores y leves como síntoma social o conductual. En otras palabras, apatía aún no es una entidad médica con propios criterios de diagnóstico. Sin embargo, es importante poder detectar y tratar la apatía por su negativo impacto en el prognosis y la calidad de vida de quienes la padece, pues respondiendo a esa necesidad y con fines prácticos, Starkstein en el año 2000 estructuró un set de criterios de diagnóstico basado en el concepto de apatía propuesto por Marin y acentó la duración de los síntomas del criterio B en el año 2008 **(Tabla 3).**

Tabla 3

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APATÍA (Starkstein, 2000, 2008)

A. Pérdida de motivación relativa al nivel previo de funcionamiento del paciente o según el estándar de edad o cultura referido por el propio sujeto o por la observación de otras personas.

B. Presencia por lo menos 4 semanas y durante la mayor parte del día, de al menos un síntoma perteneciente a cada uno de los 3 siguientes dominios:

Disminución de las conductas dirigidas a objetivos.
1. Pérdida de esfuerzo o energía para realizar las actividades de la vida diaria.
2. Dependencia de las indicaciones de otras personas para organizarse las actividades de la vida diaria.

Disminución en cognición dirigida a objetivos.
1. Pérdida del interés en aprender nuevas cosas o adquirir nuevas experiencias.
2. Ausencia de preocupación ante los problemas personales.

Disminución concomitante de conductas dirigidas a objetivos.
1. Aplanamiento o sin variación en lo afectivo.
2. Pérdida de las respuestas emocionales ante eventos positivos o negativos.

C. Estos síntomas interfieren en el área social, ocupacional u otras áreas importantes del funcionamiento.

D. Los síntomas no son causados por alteración en el nivel de conciencia o por los efectos fisiológicos directos de una sustancia.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE APATÍA

Es importante entender que el proceso de evaluación de apatía se puede complicar por situaciones o síntomas superpuestos que causan confusiones o dificultades para el diagnóstico. Y dada su frecuente presencia como parte de la expresión clínica de distintas enfermedades, también hace que su diagnóstico diferencial no sea una tarea simple. Los principales cuadros con que realizar el diagnóstico diferencial son:

Delirium hipoactivo: Es un estado confuso de inicio brusco y de curso fluctuante. Generalmente se presenta en pacientes de edad avanzada, hospitalizados con importantes complicaciones médicas. Hay alteración cognitiva con desorientación y disminución de actividad psicomotora.

Síntomas negativos: Son síntomas presentes con frecuencia en la esquizofrenia por pérdida de funciones mentales superiores. La base biológica de los síntomas negativos según la hipótesis de la hipofunción de NMDA (Stahl, 2013), la proyección córtico-troncoencefálico glutamatérgica se comunica de forma indirecta con la vía dopaminérgica mesocortical en el área tegmental ventral (ATV) a través de las interneuronas piramidales (inhibitorias). La hipoactividad de los receptores NMDA de las interneuronas corticales gabaergicas (inhibitorias) provoca una liberación excesiva de glutamato en ATV por la sobreactivación de las proyección glutamatérgicas. Esto lleva a una estimulación excesiva de las interneuronas piramidales que ocasiona la inhibición de la liberación de dopamina de la vía mesocortical, como consecuencia hay una disminución de dopamina en la corteza prefrontal. Al comprometer la vía dopaminérgica, las cone-

xiones frontobasales y la corteza prefrontal, es entendible que hay investigadores (Brown y Pluck, 2000) hacen hincapié en ese solapamiento de sustratos neurales entre apatía y síntomas negativos explicaría las similitudes que existen en las expresiones clínicas entre ellos. El último consenso de La Conferencia de Desarrollo en Síntomas Negativos del año 2005 (patrocinado por la Institución Nacional de Salud Mental de Estados Unidos), los cincos síntomas incluyentes son: el embotamiento afectivo, la alogía, la asocialidad, la anhedonia y la avolición. Las escalas de evaluación más usadas son la escala del Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), la escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y dos agregadas recientes que son la Entrevista de Evaluación Clínica para Síntomas Negativos (CAINS), (validación de la versión en español en 2015 por Valiente- Gomez) y la Breve Escala de Síntomas Negativos (BNSS) (validación y adaptación a español en 2014 por Mane). De acuerdo con el análisis de los estudios para saber cuáles de estos síntomas aumentan o disminuyen juntos, hallaron un patrón interesante de asociación que divide los síntomas en dos grupos independientes (Modelo de 2 factores): 1) el grupo del factor–expresividad está el embotamiento afectivo y la alogía 2) el grupo del factor motivacional-volición, lo conforma la asocialidad, la anhedonia y la avolición. Los síntomas negativos generalmente no se presentan en forma aislada, en casos de las enfermedades psicóticas habrá otros síntomas de caracterización que las diferencian de los cuadros apáticos. Por otra parte, es importante indagar sobre el uso de los fármacos o sustancias. Por ejemplo, los antipsicóticos pueden producir o exacerbar los síntomas negativos, otros sedativos y el uso crónico de marihuanas también pueden originar cuadros similares.

Abulia: Ribot en su libro "las enfermedades de la voluntad" (1884), describe abulia como consecuencia de abnormalidades en la transición de motivo y deseo a la ejecución por la baja activación o disfunción en los centros motores. Es lo que sucede en la gente que dice querer y no ejecutan. A diferencia de este, Marin (1991) considera abulia y apatía son una continuación del déficit motivacional siendo la abulia una manifestación de gravedad mayor de la apatía. Abulia es una presentación de alta prevalencia en pacientes con lesiones en los ganglios basales, los cambios conductuales más frecuentes son: pérdida de espontaneidad, poca emisión de palabras y una reactividad restringida. Generalmente es un estado que no se revierte con estímulos externos y esa no reversibilidad hace que se diferencie de la apatía. Vijayaraghavan (2002) realizó una encuesta a grupos de psiquíatras y neurólogos expertos sobre el concepto y las características de abulia y el consenso final fue lo siguiente: 1) dificultad para iniciar y mantener comportamiento con propósito. 2) carencia de movimiento espontaneo. 3) disminución de lenguaje espontaneo. 4) aumento del tiempo de reacción ante los estímulos. 5) pasividad 6) reducción de la espontaneidad y la reactividad 7) reducción de la interacción social 8) reducción de interés y hobbies.

Depresión: Muchos estudios han documentado la ocurrencia frecuente de apatía en depresión pero la apatía no es la depresión (Marin, 1990 ,1993, 1994 Starkstein, 1992 Levy y Cumming, 1998). La diferencia sintomática más importante que caracteriza la depresión es la fuerte carga con una angustia envuelta de ansiedad, tristeza, sentimientos de inutilidad, de culpabilidad, de desamparo, de desesperanza, pensamientos de muerte recurrentes y/o conducta de suicida; en cambio los pacientes apáticos se demuestran indiferente, poco interés ante los eventos tanto negativos como positivos y no parece estar preocupado por lo personal ni sufre de nada **(Tabla 4)**. La relación entre depresión y apatía fue el tema central de mucha investigación. Levy y Cummings (1998) realizaron un estudio de prevalencia con 154 pacientes derivados de cuatro centros académicos, de los cuales 30 eran casos de Alzheimer (AD), 28 de demencia frontotemporal (FTD), 40 de enfermedad de Parkinson (EP), 34 de enfermedad de Huntington (EH) y 22 pacientes de parálisis supranuclear progresiva (PSP), encontraron que en el grupo de AD era más frecuente la ocurrencia de apatía que depresión, los pacientes podían estar apáticos con o sin la depresión, pero ver depresión sola era poco común. En EP se veía más depresión que apatía, fue el grupo en que se demostró una correlación significativa entre ambas, por consecuente ver apatía sola en pacientes de EP era poco frecuente, contrario de lo que se observó en los casos de FTD y PSP, donde la apatía ocurría sola, en la etapa temprana del curso y se manifestaba con toda su dominancia y severidad. Los resultados del grupo de EH fueron más variados pero en todos los grupos se han comprobado y apoyaron que la apatía puede ocurrir en forma independiente de la depresión.

Síndromes acinéticos: Son trastornos de movimientos por déficit de autoactivación. Los pacientes acinéticos muestran disminución o ausencia en la iniciación de movimiento, por regla general son casos con disfunción de los núcleos basales y tienden a asociarse con otras alteraciones motoras como la bradicinesia, la rigidez, el temblor, la corea y la atetósis, puede ser a causa de un infarto o una enfermedad neurodegenerativa. El término de mutismo acinético se reserva para describir el grado de máxima severidad de apatía (Marin, 1990) que se caracteriza por un estado donde el paciente está despierto, mantiene la mirada vigilante pero inmóvil e incomunicado.

APATÍA EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER Y DETERIORO COGNITIVO LEVE

Apatía, el síntoma conductual y psicológico más frecuente de la enfermedad de Alzheimer (EA) y de deterioro cognitivo leve (DCL), tiene una prevalencia de 20% a 75% según los distintos estudios realizados (Cummings, 1997; Benoit et al., 1999; Lyketsos et, 2000, 2002). En el curso de EA, su presentación puede ser temprana hasta antes de que el cuadro mnésico se estableciera. Apatía es un factor de riesgo y de mal pronóstico porque agrava el déficit funcional de EA (Bonoit, 1999 ; Porsteinsson, 2014) y acelera la conversión a demencia en casos de deterioro cognitivo leve (Robert, 2006

Tabla 4

Trastorno de depresión mayor	Apatía
Presencia de cinco (o más) de los nueve síntomas diagnósticos por una mínima duración de dos semanas.	Pérdida de interés en las actividades de la vida cotidiana que anteriormente sí le interesaba.
Estado de ánimo deprimido (tristeza).	Pérdida de motivación.
Pérdida de intereses o de placer.	Falta de iniciativa y perseverancia.
Cambio importante de peso o de apetito.	Disminución de conducta dirigida a objetivo.
Insomnio o hipersomnia.	Escasez en reactividad.
Agitación o retraso psicomotor.	Indiferencia.
Fatiga o pérdida de energía	Falta de consciencia de sí mismo.
Sentimiento de inutilidad o culpabilidad.	Dependencia.
Sentimiento de desamparo o de desesperanza.	Expresión verbal reducida.
Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o tomar decisiones.	No espontaneidad.
Pensamientos de muerte recurrentes o ideas suicidas o intento de suicidio.	Puede revertirse en su grado menor por un estímulo externo adecuado

Diferencias entre síntomas de depresión y de apatía. Contenido adaptado de la guía de los criterios diagnósticos del DSM -5 (2013), Levy (1998), Levy y Dubois (2006).

, 2008; Bruen, 2008; Vicini Chilivi, 2009). El concepto de apatía como una patología del circuito motivacional (frontobasal) que incluye numerosas estructuras cerebrales de las cuales podemos citar el núcleo accumbens, el pálido ventral, el ATV con proyecciones a amigdala, el hipocampo, los ganglios basales, la corteza motora y el cingulado anterior. Consecuentemente, los pacientes afectados pierde la flexibilidad cognitiva por tener comprometida la capacidad frontal para seleccionar, iniciar, mantener y ajustar el plan de acción acuerdo a los cambios circunstanciales. Por esta misma razón, hay investigadores quienes proponen considerar la apatía como un aspecto del síndrome desejecutivo en demencias. Por otra parte hay evidencia desde hace dos decadas que apoyan la ocurrencia de apatía en EA y DCL también está relacionada con los daños de los circuitos frontobasales (Craig , 1996 ; Benoit, 1999 ; Leketsos, 2004).

EA es clínicamente caracterizada por un declive cognitivo con pérdidas de memoria episódica y las funciones ejecutivas. Patológicamente se acepta que los cambios estructurales y funcionales son causados por los depósitos de placas de amiloide (de núcleo denso) y los ovillos neurofibrilares, generalmente los daños comienzan en el lóbulo temporal medial, el hipocampo, luego involucran las áreas de asociación temporoparietal y finalmente la neocorteza primaria, este patrón de progresión espaciotemporal se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Aparentemente estos cambios atróficos son corticales pero dijimos que la apatía se producia por lesión o dysfunción del sistema frontobasal y/o estriatal. ¿Cómo y por qué ocurre la apatía en EA incluso en la etapa temprana o preclínica ? ¿Cuál sería la posible explicación etiopatológica? ¿Existe diferencia neuroanatómica y/o funcional comparando con los EA sin apatía?

BASE NEURAL DE APATÍA EN EA

En la revisión hecha por Stella y Radanovic (2014) de los trabajos que investigan la neurobiología de apatía en EA y DCL publicados desde 1996 a 2013, los resultados más consistentes de los 33 estudios reclutados revelan que el cingulado anterior (CCA), la corteza orbitofrontal (COF), la amigdala y el estriado son las estructuras principales involucradas en la ocurrencia de apatía en pacientes de EA/DCL. Estas estructuras además de formar parte del mismo circuito de motivación, están vinculadas con la toma de decisiones de los quehaceres diarios, también participan en el procesamiento y la regulación de las emociones. COF es una estructura importante para el control de conducta y la decisión vinculada a los incentivos positivos, es el lugar donde se integran las informaciones sensorial, afectiva e motivacional, el resultado del valor de recompensa potencial es derivado hasta el sistema dopaminérgico estriatal para continuar su posterior evaluación y selección de opciones. Por otra parte, la CCA además de estar relacionada con la iniciación de conducta orientada a objetivo, tiene su papel crucial para el aprendizaje adaptativo, la detección y el monitoreo de situaciones ambiguas o conflictivas y la flexibilidad cognitiva. La CCA presenta una mayor reciprocidad de conexiones con la COF, la PFDL, el área límbico y los ganglios basales sobre cuales el efecto de su labor final ejerce y modula. Investigación de Bayard y Jacus (2014) demostró que los pacientes de EA/DCL con apatía tenían mal desempeño en la toma de decisiones. Esta asociación se evidenciaba bien con la prueba de juego IOWA (IGT) y otras tareas de selección de riesgos. Estos pacientes presentaban inclinaciones típicas por recompensas altas e inmediatas sin importarles el riesgo o castigo, la baja flexibilidad cognitiva perjudicaba aún más el aprendizaje adaptativo, cuando mayor era el grado de apatía y del deterioro cognitivo peor era el rendimiento manifestado en las pruebas.

Guimaraes y Levy (2008), propusieron un modelo para explicar el mecanismo relacionado a la disminución o no activación de conductas orientadas a objetivos en pacientes de EA. La evaluación de acción/resultado es realizada por interaciones entre la COF, la ACC y la amigdala basolateral. Una disfuncionalidad de esta red prefronto–límbico compromete la calculación del valor decisión, de la probabilidad de una acción y el costo relacionado. Este déficit causa una discontinuidad de transmisión de señales al estriado ventral (particularmente al núcleo accumbens) e impide la activación de la vía ascendente dopaminérgica desde el cerebro medio. Siendo esta activación dopaminérgica es una condición necesaria para que el estriado dorsal se acople al proceso y cuando faltan las sañales dopaminérgicas, las estructuras posteriores serían insuficientes para extraer informaciones más apropiadas para planificar, decidir e iniciar una conducta propositiva **(Figura 5)**.

Figura 5

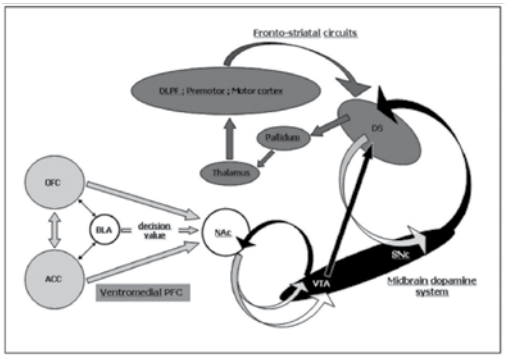


Figure. Proposed model of ventromedial PFC top-down influence on behavior generation. OFC, orbito-frontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; BLA, basolateral amygdala; NAc, nucleus accumbens core; VTA, ventral

CORRELACIONES EN NEUROIMÁGENES Y ESTUDIOS PATOLÓGICOS

Los estudios de imágenes funcionales realizados por distintos investigadores de pacientes de EA con apatía mostraron resultados diversos pero existe concordancia sobre las zonas relacionadas con la severidad de apatía son las regiones ACC y COF. Alteraciones encontradas como el hipometabolismo(FDG-PET) y/o hipoperfusión(SPECT), daños a la integridad estructural y/o la pérdida de volumen de sustancia gris (MRI , GM volume), son lesiones que van avanzando en el transcurso de la enfermedad por el creciente depósito de amiloide (PIB-PET). Se creen entonces la disfuncionalidad de la corteza prefrontal ventromedial (PFVM) está asociada a la etiogénesis de apatía en los casos de EA/ DCL (Bonoit, 1999, 2002, 2004; Migneco, 2001; Robert, 2006 ; Apostolova, 2007; Lanktot, 2007 ; Marshall, 2007, 2013).

Por otra parte, la corteza parietal inferior (CPI) se ha convertido entre otros, un nuevo foco de investigación de apatía. CPI fue descripto primariamente por neurólogos en asociación con el cuadro apático que presentaban los pacientes de degeneración ganglionar córticobasal. En los estudios con grupos de sujeto sano se demostró el incremento de activación de CPI junto a otras regiones de la red fronto-subcortical durante la generación de movimientos auto-activados y conductas dirigidas por objetivos (Litvan,1999; Aarsland, 1999; Jenkins, 2000; Moretti, 2005; Desmurget y Sirigu, 2009; Hoffstaedter, 2013; Westerholz, 2014; Kos , 2016).

Otro enfoque de interés es la amigdala, siendo una estructura-región del sistema límbico compuesta por tres grupos de núcleos (córticomediales, basolaterales y central), por medio de las conexiones la amigdala actúa estrechamente con el neocórtex en los procesos de integración y aprendizaje, estan vinculados a la supervivencia y la adaptación, participan en la regulación de conducta sexual y agresividad, también aportan para la estructuración de recuerdos, la modulación de memoria y otras funciones cognitivas. Al inicio del proceso neurodegenerativo, ya se podía observar los depósitos de amiloides, las placas neuríticas y ovillos en la corteza entorrinal , la amigdala y el hipocampo. Con base en estos hallazgos, se intenta explicar la temprana aparición de apatía en estos enfermos y probablemente su mecanismo sea por falla en la activación de amigdala, por consiguiente errar el procesamiento afectivo (Guimaraes y Levy, 2008) con deterioro también en el reconocimiento del contenido de la expresión facial y la prosodia (Lavenu y Pasquier, 2005; Spoletini y Marra, 2008). Este supuesto parece coincidir con un interesante trabajo de RMNf de apatía en EA realizado por Zhao y Tang (2014) donde utilizan tres tipos de expresión facial: alegria, neutro y tristeza como estímulos para evaluar y comparar las reaciones neuronales mediante las señales BOLD de respuesta hemodinámica. Ante un estímulo de carácter negativo, los sujetos normales lo interpreta como algo ambiguo o riesgoso que despierta miedo o preocupación y responden con aumento de actividad amigdalina. En cambio los pacientes de EA con apatía, esta actividad está reducida por la discapacidad de procesar la valencia del estímulo para la supervivencia o la adaptación. Por último, los casos de EA con depresión sin apatía, la respuesta es un aumento de activación aún major que el de los sujetos normales.

La técnica de Morfometria basada en Vóxel fue empleada para evaluar la integridad estriatal de estos enfermos, aunque los científicos no obtuvieron resultados sólidos pero con los procedimientos neuropatológicos sí se vieron un grado moderado a grave de depósitos de amiloide en la región del estriado (Barber, 2002; Chetelat, 2003; Looi, 2009; Beach, 2012). Los datos de cuantificación específica de pérdida de volumen del núcleo caudado en estos estudios revelaron : en el grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve, la redución de volumen fue de 3,5% ; en el grupo de la fase prodromica de EA, un 6~7% y en pacientes con demencia frontotemporal variante conductal, la cifra llegó a un 25% (Looi, 2008; Madsen, 2010). Varias publicaciones de imágenes también apoyan la existencia de correlación de los síntomas conductual y psicológico de EA con la funcionalidad del estriado. (Aunque no sea el único) La apatía, la desihinbición y el atracón son los covariables de la atrofia de estriado derecho, mientras que la atrofia del estriado izquierdo está más implicada en las disfunciones ejecutivas, los problemas de lenguaje y los disturbios psicomotores (Rosen, 2005; Garibotto, 2011; Eslinger, 2012; Yi y Bertoux, 2013).

HERRAMIENTAS NEUROPSICOLÓGICAS

Además de los criterios de Starkstein (2008)para el diagnóstico de apatía, existen varios instrumentos que pueden ayudar en la evaluación y el seguimiento del cuadro. Los más usados son los siguientes: Apathy Evaluación Scale (AES) (Marin, 1991), Apathy Scale, (AS)(Starkstein, 1992), The Neuropsychiatric Inventory (NPI) con sub-escala para calibrar la apatía (Cummings, 1997), Apathy Inventory (AI) (Robert, 2002), Lille Apathy Rating Scale (LARS)(Sockeel, 2002 ; Zahodne, 2009) y Dementia Apathy Interview and Rating (DAIR) (Strauss, 2002).

Mediante los análisis de estudios de revisión sistemática, las

escalas que presentan mejor cualidad para evaluar la apatía en EA son: La escala de evaluación de apatía, versión para clínico y la entrevista de evaluación de la apatía en demencia (Radakovic, 2015). La escala de evaluación de apatía (AES-C) tiene 18 items, está diseñada específicamente para detectar la apatía y medir su intensidad, evalúa el deterioro de los aspectos conductual, afectivo y cognitivo de la motivación (Anexo 1). La entrevista de evaluación de la apatía en demencia (DAIR) está validada en español, el evaluador aplica la escala a un informador - cuidador habitual del paciente para estimar los cambios en la motivación, la respuesta en el último mes respecto a la situación previa, pero esta escala no está indicada en sujetos con demencia grave. Otras escalas conocidas son: La Subescala 7 del inventorio neuropsiquiátrico (NPI) que incluye preguntas vinculadas a la apatía como ausencia de motivación, pérdida de interés, disminución de espontaneidad y afectividad, disminución de entusiasmo, pérdida de emociones y desinterés para realizar nuevas actividades. La escala APADEM-NH- 66 fue creada por Agüera- Ortiz en el año 2010 y está validada para pacientes de EA institucionalizados (Anexo 2), valora en forma independiente las tres dimensiones afectivo (AE), inercia cognitiva (IC), déficit del pensamiento y conductas autogeneradas (DP). La escala de apatía (AS) está validada en español pero no validada en EA, es una escala autoaplicada y sólo para casos leves.

La mayoría de estas herramientas son cuestionarios autoaplicados, aunque contengan distintas versiones para clínicos, pacientes y/o sus cuidadores , ninguna logra solventar los problemas de la subjetividad del informador, razón por la cual Muller y su colega (2006) plantearon otra forma de valorar la apatía mediante la llamada Actigrafía Ambulatoria, utilizando un registrador de actividades que el mismo paciente puede llevarlo puesto para evitar el sesgo causado por la subjetividad del observador. Según el resultado de sus investigaciones, la severidad de la apatía está relacionada directamente con el grado de disminución en cantidad de actividades.

Otros investigadores (Damásio, 1983; McGlone, 1989) sugirieron realizar pruebas neuropsicológicas que apuntan sobre las funciones cerebrales más afectadas por apatía que serían las capacidades del lóbulo frontal para aportar al diagnóstico. Como las pruebas de funciones basícas diarias (evalua OF y PFM): Control inhibitorio, seguimiento de reglas y procesamiento riesgo-beneficio o sea la prueba de juego. Pruebas de metafunciones (evalua PFA): Comprensión del sentido figurado con refranes, formación de categorías abstractas. Para evaluar las funciones ejecutivas (PFDL): Fluidez verbal, clasificación de cartas de Wisconsin, planeación con La torre de Hanoie, laberintos. Para memoria de trabajo (PFDL): Series sucesivas de suma o resta, ordenamiento alfabético, señalamiento autodirigido. Todas aportan informaciones valiosas para evaluar la conducta propositiva, la flexibilidad cognitiva, la capacidad para planificar estratégias y la modulación de conductas pero no son especificas para detectar la apatia.

Ademas, es importante destacar que la anamnesis, la serie de baterias neuropsicológicas y otros instrumentos complementarios de evaluación deben plantearse para diferenciar la apatía con las comorbilidades o trastornos concomitantes para evitar errores diagnósticos y por lo tanto de tratamiento.

TRATAMIENTO DE APATÍA

1. Intervención terapéutica farmacológica

Las publicaciones sobre el tratamiento farmacológico de apatía en EA son limitadas en el sentido cuantitativo y cualitativo. Es difícil determinar y comparar los resultados de los estudios por cuestiones del tipo de diseño, la metodología empleada, las condiciones de base de los pacientes muestras y los instrumentos utilizados para evaluar los objetivos de cada investigación. Según el trabajo de Rea y Carotenuto (2014), los estudios encontrados desde 2003 hasta 2013 que cumplan todos los requisitos de inclusión 1) con objetivo para examinar el efecto farmacológico 2) la apatía figura como parte del título y ser el enfoque primario o secundario de la investigación 3) ser de modalidad ensayo clínico de control aleatorio, de lo contrario son aplicados con los criterios de la escala Newcastle-Ottawa para asegurar la calidad del diseño, de los 88 publicaciones quedan solo 14 para luego ser analizado. Juntos con las publicaciones recientes de importantes investigadores como Lanctôt (2014), Rea (2015), Matsuzono(2015), Harrison y Aerts (2016) y Theleritis (2017), las medicaciones usadas para tratar la apatía en los pacientes de EA comprenden: los inhibidores colinesterásicos, los monoaminérgicos, extracto de Ginkgo biloba EGb 761, el precursor colinérgico, la antagonista de NMDA, los IRSS, Agomelatina y los antipsicóticos.

Los inhibidores colinesterásicos

El número total de pacientes tratados y estudiados con este grupo de medicación es el mas alto, la mayoría fue tratado con Rivastigmina 6-12 mg/día, le sigue el Donepezilo de 5-10 mg/día y luego la Galantamina de 6 a 24 mg/día. Los resultados tienden a ser algo positivos pero solo el 5% de casí 7,900 pacientes totales reclutados demuestra un mejoramiento del grado satisfactorio y en ningún estudio el tiempo de evaluación excede a los 6 meses.

Los componentes monoaminérgicos

La experiencia con el Metilfenilato está limitada por el problema del tamaño de las muestras, la dosis utilizada en los pacientes participantes era de 5-10mg/día con resultado controversial. Algunos científicos han podido lograr un mejor resultado con la dósis de 20mg/día pero no fue posible continuar debido a serios incidencias de efectos adversos (Herrmann y Rothenburg, 2008; Padala y Burke, 2010).

Modafinilo, un neuroestimulante, promotor del estado de vigilia, su mecanismo de acción aún no está claro pero el sitio de acción más probable sea en el transportador de dopamina que inhibe la recaptación y favorece una liberación de dopamina más activa a nivel del estriado y el núcleo accumbens. Modafinilo también aumenta el nivel de norepinefrina en el

hipotálamo y el núcleo preoptico ventrolateral, de serotonina en la amigdala y la corteza frontal, por otra parte, inhibe la neurotransmisión gabaergica tras estimular los circuitos de glutamato. Este agente dopaminérgico forma parte de las drogas M (Melatonina, Minociclina, Modafinilo y Memantina) y es estudiado por varios investigadores a una dósis de 200mg diaria en el tratamiento de EA; y se ha mostrado que mejora la atención, la cognición, el estado mental en general y la neurogénesis hipocampal (Daulatzai, 2016), pero la evidencia de su efecto en casos con apatía no es suficiente (Padala, 2007 ; Frakey, 2012).

Varios estudios utilizan el extracto estándar EGb 761 de Gingko Biloba en los pacientes de EA con apatía a una dósis diaria de 120-240mg para evaluar su efecto sobre la cognición (Mazza y Capuano, 2006; DeKosky, 2008 ; Birks y Grimley, 2009 ; Weinmann, 2010) con resultados inconsistentes. Scripnikov en 2007 publicó un trabajo importante de doble ciego aleatorio controlado con placebo, incorporó a unos 400 pacientes de EA con apatía, tratados con Egb 761, 240mg/día durante 22 semanas, luego son evaluados de nuevo con el inventorio neuropsiquiátrico para analizar la reducción de síntoma de apatía y el resultado dio una inclinación alentadora aunque las investigaciones de mayor duración (24 semanas) sostuvieron que el efecto no alcanzó ser significativo para la mejora de apatía en estos enfermos.

Antagonista de NMDA

Memantina, un antagonista nocompetitivo actúa en forma selectiva pero reversible sobre los canales iónicos abiertos del receptor de NMDA, bloquea el efecto excitóxico de la abnormal activación glutamatérgica que está implicada en las enfermedades neurodegenrativas. Memantina está indicada para EA moderada a grave, presenta efecto beneficioso en agitación, agresión y síntomas psicóticos. Hay poco trabajo publicado de Memantina para el tratamiento de apatía, los científicos han intentado de evaluar su utilidad para reducir los comportamientos apáticos como monoterapia o combinada con otros agentes, los resultados no son consistentes (Schmidt, 2010; Matsunaga, 2015; Sepehry, 2017). Es interesante que su uso en casos de demencia frontotemporal variante conductual (DFT vc) no está aprobado por FDA, no obstante en la práctica muchos de estos pacientes reciben tratamiento de Memantina y frecuentemente en combinación con los inhibidores colinesterásicos. La publicación de Pan Li y Wei Quan (2016) fue el primer trabajo de investigación longitudinal de pacientes de DFTvc de distintas gravedades. Después de 6 meses de monoterapia con memantina 20 mg/día, los cambios conductual, cognitivo y funcional fueron evaluados y comparados con los datos basales, Memantina mostró ser efectiva en el grupo de pacientes de grado moderado a grave, la disminución de agitación, depresión, apatía y desinhibición fue estádisticamente significativa. En cambio en el grupo de pacientes leves, el resultado no fue favorable inclusive hasta empeorado en algunos casos.

Los inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS)

Son las drogas de primera línea para tratar casos de demencia con agitación y agresividad. (Stahl's Essential psychopharmacology, fourth edition). Un análisis retrospectivo de 421 casos de EA con apatía e irritabilidad pero sin depresión, estos pacientes fueron indicados con Citalopram de 5 a 30 mg/día durante 12 semanas y mostró una reducción en irritabilidad y apatía en estos pacientes (Siddique, 2009). Otros estudios también evaluaron el efecto de los IRSS sobre apatía y han tenido resultados diferentes hasta contradictorios (Barnhart, 2004; Benoit, 2008; Randy y Sansone, 2010; Sato, 2011).

Agomelatina y los Antipsicoticos

Investigaciones de Harrison y Aerts (2016) y de Rajkumar (2016) aportaron evidencias muy recientes y positivas sobre el efecto de la Agomelatina para tratar la apatía. Además sostienen que los antipsicóticos de segunda y tercera generación a baja dósis combinando con las terapias no farmacológicas de estimulación social y ambiental pueden lograr un mejoramiento motivacional especialmente en los pacientes institucionalizados donde los cuadros son de mayor complejidad y de gravedad.

Nuevas opciones

Hay nuevas opciones para las investigaciones futuras, una de ellas es el modelo de tratamiento combinado. Hay un ejemplo del nuevo ensayo clínico de fase 4 que inició en Julio de 2015 y está estimado a terminar para el Noviembre de 2018. El grupo de científicos coreanos diseña combinar el Donepezilo con la Colina Alfoscerato, es un precursor de la colina y otras posibilidades pueden ser las combinaciones de lo colinérgico con lo dopaminérgico, y los antidepresivos con los antidemenciales.

2. Intervención terapéutica no farmacológica

Las intervenciones no farmacológicas son modalidades terapéuticas de gran importancia, cada vez hay más profesionales las consideran como tratamientos de primera línea por escaso efecto adverso y ofrecen una alternativa más segura. Para empezar, el objetivo principal de cualquier tipo de intervención es preservar las habilidades de responder de estos pacientes. Los síntomas psicológicos y conductuales de EA (incluyendo a la apatia) están asociados a un mayor deterioro en las capacidades básicas, mayor carga física y psicológica de los cuidadores, mayor posibilidad de institucionalización y menor calidad de vida. Frecuentemente, los antipsicóticos son prescriptos para tratar estos sintomas sin antes intentar con las alternativas no farmacológicas, están probados que los pacientes mantenidos bajo estas medicaciónes por periodo prolongado conlleva a un aumento de morbilidad y mortalidad. Las modalidades terapéuticas no farmacológicas de las bibliografías encontradas la mayoria tienen como objetivos de intervención para síntomas psicológico y conductual de EA, otras pocas sí apuntan la apatía pero también dentro del marco general de la sintomatología de demencia tipo Alzheimer (Olazaran, 2010; Ferreo arias, 2011;Oliveira y Radanovic, 2015; Sepehry, 2017). Las intervenciones más estudiadas son las siguientes:

Programa de Actividades Adaptadas

Son actividades seleccionadas de acuerdo a las habilidades,

intereses y roles funcionales del paciente que tienen como objetivo reducir las conductas no deseables vinculadas a la enfermedad. Por otra parte, este programa ofrece instrucción y formación para el cuidador a fin de poder simplificar actividades o generar nuevas estratégias y adaptarlas para la futura deterioración funcional del paciente, de esta forma ayuda a fomentar la autoeficacia del cuidador en el proceso de asistir al paciente. Según los trabajos de Kolanowski (2005), Gitlin (2008) y O'Connor (2014), concluyeron que los programas adaptados al interés y oficio/habilidad del paciente son efectivos para mejorar la apatía y los síntomas como agitación, argumentación, seguimiento (shadowing) y preguntas repetitivas.

Musicoterapia

Es una de las intervenciones no farmacológicas más usada para tratar la apatía y otros síntomas psicológicos y conductual de EA. Existen distintas formas de presentar y armar la terapia, por ejemplo: simular la presencia de los familiares con grabación de video y/o escoger los temas preferidos del paciente o de su familia, hacerlo escuchar las conversaciones sobre las experiencias positivas del tiempo pasado. Una sección musical generalmente se estructura en 5 minutos de precalentamiento con ejercicio de respiración y movimiento ligero, 20 minutos de participación activa, puede emplear diversos instrumentos musicales para la estimulación y último 5 minutos el enfriamiento con música suave. La frecuencia de terapia puede ser de 2 a 3 veces por semana. Han publicado trabajos donde demuestran que la musicoterapia disminuye ansiedad, agitación y agresividad y la presentación en live de carácter interactivo da buenos resultados en pacientes de EA con apatía (Holmes, 2006 ; Sung, 2012; Vink, 2014).

Ejercicio físico

Los ejercicios son diseñados para fortalecer agilidad, flexibilidad, mejorar el balanceo y promover el bienestar psicológico. Las actividades pueden ser de forma grupal con un instructor bien entrenado y la participación de los personales, familiares/cuidadores juntos a los pacientes. La forma individual está la denominada Sección de Caminar y Conversar. Se observaron que el grado de apatía y de deterioro cognitivo afectan la capacidad de auto-iniciación, perjudican la calidad y cantidad de actividad que pueda realizar el paciente, pero existe evidencia de pacientes apáticos que se benefician con adecuado plan de ejercicios físicos, tanto la participación grupal como el modo de sección individual que han demostrado el mejoramiento en la interacción y comunicación social (Cott, 2002; Politis, 2004, Lee y Park, 2016).

Estimulación multisensorial (Snoezelen) y las variedades

Esta modalidad de terapia fue introducida en 1970 inicialmente para niños con trastorno del aprendizaje que generalmente presentan dificultad para explorar el ambiente por problemas de procesamiento sensorial, luego se ha extendido al uso en pacientes de demencias desde hace más de una década. El propósito de las salas Snoezelen es proporcionar a los pacientes un ambiente de relajación, experimentación e interacción, a través de los estímulos sensoriales en forma de música, luces de color, aroma, materiales táctiles y otros medios de distinta combinación. Según el diseño de la intervención que puede ser la convencional en secciones o como parte integrativa del ambiente para el cuidado diario de estos pacientes. El valor de este tipo de terapia había sido documentado en varios trabajos publicados como una alternativa para promover mejor estado de ánimo, cambio conductual positivo y más comunicación en pacientes de EA, especialmente del grado moderado a grave (Weert, 2005, 2009 ; Berg, 2010 ; Klages, 2010). Y en algunos estudios se ha aplicado esta terapia teniendo como resultados la reducción de apatía (Kragt y Holtkamp, 1997; Baker, 2003; Staal, 2007) aunque una importante revisión científica del serie The Cochrance Libery sobre Snoezelen para la demencia afirma que la calidad de las evidencias colectadas de los estudios existentes es insuficiente y no validada por carencia de diseño y metodología rigurosa. Hay pocos estudios de control aleatorio, pero los pacientes no fueron evaluados/estadificados adecuadamente con criterios unificados, las condiciones basales de inclusión de cada estudio eran diferentes, las secciones de estimulación no están estandarizadas, y concluye que esta modalidad de terapia no es efectiva en pacientes con demencia (Chung y Lai, 2007).

Terapia de la reminiscencia

Es una actividad consiste en recordar y reforzar acontecimientos pasados de experiencias agradables del paciente, se procede de manera relajada, placentera y entretenida para que favorezca la iniciación de paciente a comunicar e interactuar con el entorno. Esta terapia puede organizarse en forma individual o grupal, con orientación cognitiva. Los materiales más utilizados en las secciones son los elementos autobiográficos, el álbum familiar, la caja de recuerdos, presentación multimedia o grabaciones que sirven de gatillos de memoria por los cuales facilitan la evocación de las vivencias y continuidad de historia de vida. Los resultados de esta terapia en EA con apatía depende mucho de: 1) la calidad de profesional quien implementa la actividad. 2) cómo seleccionar el objetivo que se refleje en el diseño de la terapia y evaluarlo en forma apropiada. 3) examinar el efecto pre y post de la intervención. ¿Es efectiva la terapia de reminiscencia en el manejo de la apatía? Hasta el presente está mejor demostrada con los pacientes de hospital de día o de la comunidad donde el grado de deterioro cognitivo es leve o moderado, y algún beneficio inmediato después de la sección en pacientes institucionalizados. (Lai, 2004 ; Tadaka, 2007; Morgan y Woods, 2008, 2010; Hsieh y Change, 2010).

Terapia de modalidad integrada o combinada

Son programas diseñados y combinados interdisciprinariamente con el propósito de brindar estímulos variados para promover la interacción y la reactividad emociono- conductual de los pacientes de EA con apatía (Bellelli, 1998; Lawton, 1998; Chapman, 2004). Las más recientes incorporadas son las modalidades de terapia asistida (TA) con mascotas o robots que no solo fueron pensados para incentivar a los pacientes a responder, a incrementar las conductas sociales y simultáneamente también para beneficiar a los cuidadores que pueden ser un familiar o los mismos personales de

la institución a través de las secciones terapéuticas. Desde tiempos remotos, los animales han sido utilizados por el hombre como parte de la terapia en personas con distintas discapacidades físicas y mentales. A partir de la década de los 60, empezaron las investigaciones sobre influencias de los animales de compañía en la salud humana (Levinson, 1965, 1979, 1995; Corson, 1978; Condoret, 1983; Wille, 1984; Damon, 1986; Fitzgerald, 1986 ; Ross, 1989 ; Hundley, 1991; Brodie, 1999 ; Heimlich, 2001). La implementación de TA con animales en pacientes de EA se inició hace dos décadas en los países europeos, Canada y Estados Unidos, los estudios y ensayos son de muestra pequeña, diseñados para evaluar si mejoraba o no los síntomas psicológicos y conductuales perturbantes. La mayoría de los resultados obtenidos apoyan la aplicación de TA es beneficiosa para reducir agitación, agresividad, ansiedad e irritabilidad, también mejora la socialización y la motivación de los pacientes participantes según los criterios de selección, pero hasta el momento los efectos parecen ser de corta duración (Twiname, 1985; Lewis, 1989; Kongable, 1989; Fritz, 1995 ; Bernstein, 2000 ; Baún,2003 ; Laún, 2003 ; Tamura, 2004; Kawamura, 2007; Mossello, 2011 ; Takayanagi, 2014). En nuestro país, se creó en el año 2003, el Centro de Terapia Asistida con Animales (TACA) en la Facultad de Ciencias Veterinarias que permite encuadrar en el órden legal y científico a la zooterapia, reglamentar el desarrollo de TACA como una modalidad de tratamiento psicofísico, promover el intercambio académico con otras instituciones de otros países. Actualmente a través de los convenios firmados con distintas entidades públicas y privadas, brindan programas terapéuticos interdisciplinarios a personas con diferentes necesidades.

CONCLUSIONES

Apatía, es una entidad no bien definida y poco estudiada por la falta de consenso en los criterios de diagnóstico y los instrumentos standarizados de evaluación. Sin embargo, es importante poder reconocerla y diferenciarla de otros cuadros similares para implementar medidas terapéuticas que ayuden a reducir su impacto negativo en el pronóstico y la calidad de vida de quienes la padecen. El modelo conceptual más aceptado considera la apatía como un cuadro conductual causado por trastorno de la motivación que se exterioriza con una disminución cuantitativa de conductas voluntarias y propositivas.

En los pacientes de Alzheimer, la apatía es uno de los síntomas psicológico y conductual que más se manifiesta en la etapa inicial de la enfermedad, acelera y complica la progresión del deterioro cognitivo. Se entiende que la heterogeneidad de los resultados de las investigaciones de apatía se debe a cuestiones de diseño, metodología, población de estudio y herramientas de valoración. Como observación general, la ocurrencia de apatía estaría asociada con los daños estructurales y/o funcionales de los circuitos parietal córticobasales y la severidad de apatía podría estar relacionada con la densidad de los ovillos neurofibrilares y el grado de atrófia de la sustancia gris en CCA y la corteza prefrontal media. Estos circuitos córticobasales se interconectan con la amigdala basolateral y el núcleo accumbens para luego proyectarse hacia el frontoestrial y la PFDL, los mismos intervienen en la elaboración, la selección y la ejecución de los planes de acción, también participan en los procesos de generación de nuevas estratégias y la toma de decisiones.

Clínicamente las manifestaciones de apatía pueden ser de dimensión cognitiva y/o conductual dependiendo el lugar y el grado de la afectación de esta red neural. Los criterios de diagnósticos de Starkstein y las escalas AES, NPI (subescala 7), DAIR y APAPEMNH66 son herramientas utilizadas de mayor frecuencia en el diseño de los estudios de apatía de habla hispana.

Según las últimas revisiones de los trabajos publicados, con respecto a los tratamientos farmacológicos de la apatía en EA, los agentes más utilizados son los inhibidores colinesterásicos, los monoaminérgicos, extracto de Ginkgo biloba EGb 761 y la antagonista de NMDA, pero ninguno se mostró ser más efectivo que otro para manejar la apatía y los resultados son parciales e inconsistentes. Las experiencias con los IRSS dan mostraciones controversiales y todavía son pocos los artículos de investigación con la Agomelatina. Por otra parte, según la evidencia experimental de la modulación local del sistema dopaminérgico en los circuitos córticobasales, el incremento de neutransmisión dopaminérgica con un agonista podría ser una conjetura razonable para mejorar la sintomatología de la apatía.

Los tratamientos no farmacológicos son modalidades terapéuticas implementadas por profesionales multidiciplinarias bien entrenados, generalmente tienen pocos efectos adversos y ofrecen una variedad de estímulos psicosocial y ambiental que puede beneficiar tanto a los pacientes como los familiares, cuidadores y hasta personales de la institución donde trabajan e interaccionan con los enfermos. Las intervenciones han demostrado ser efectivas de duración variable en la reducción de ansiedad, agresión, agitación e irritabilidad; además favorecen la relajación, incrementan la reactividad y la conducta social, por ende cada vez hay más profesionales consideran que las intervenciones no farmacológicas deberán ser los tratamientos de elección para los pacientes de EA con apatía.

Debido a la carencia de estudios con alto grado de evidencia sobre apatía (menos son de enfoque en personas con EA) no es posible establecer conclusión afirmativa en relación a su etiopatología y tratamiento. Por ello se precisan investigaciones con objetivo específico y de mayor calidad metodológica que incluyan criterios homogéneos, adecuados instrumentos de evaluación y de seguimiento que posibiliten el desarrollo de abordajes más pertinentes, centrado en el interés y habilidad individual para mejorar la calidad de vida de los pacientes de EA con apatía y de sus cuidadores.

Bibliografías

•Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. (1986). Parallel organization of functionallysegregated circuits linking basal ganglia and córtex. Annu Rev. Eurosci, 9, 357-381.

•Alexander GIM, Crutcher MD. (1990). Functional architecture of the basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci, 13, 266–71

•American Psychiatric Association. Díagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5º Edition. Washington DC: American Psychiatric Press, 2013.

•Apostolova, L. G., Akopyan, G. G., Partiali, N., Steiner, C. A., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., et al. (2007). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 24, 91– 97.

•Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., et al. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. Mov. Disord. 30, 671–679

•Baker R, Holloway J, Holtkamp CC, . Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. J Adv Nurs. 2003;43(5):465–477

•Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clínical review. Journal of Psychiatric Practice2004;10(3):196-9.

•Belleli G, Frisoni G, Bianchetti A, et al. Special care units for demented patients: a multicenter study. Gerontologist 1998;38: 456–462

•Benoit, M., Koulibaly, P. M., Migneco, O., Darcourt, J., Pringuey, D. J., and Robert, P. H. (2002). Brain perfusión in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. Psychiatry Res. 114, 103–111

•Benoit M, Andrieu S, Lechowski L, Gillette-Guyonnet S, Robert PH, Vellas B; REAL-FR Group. Apathy and depressión in Alzheimer's disease are associated with functional déficit and psychotropic prescription. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23(4):409–414

•Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:91–99.

Brown RG, Pluck G. (2000). Negative symptoms: the 'pathology' of motivation andgoal-directed behaviour. Trends Neurosci, 23, 412-417.

•Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatómical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Brain 2008;131: 2455–2463.

Caeiro, L., Ferro, J. M., and Costa, J. (2013). Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc. Dis. 35, 23–39

•Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J. Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with Donepezil. J Speech Lang Hear Res. 2004;47:1149–1163.

•Chase, T. N. (2011). Apathy in neuropsychiatric disease: díagnosis, pathophysiology, and treatment. Neurotox. Res. 19, 266–278.

•Chow, T. W., Binns, M. A., Cummings, J. L., et al. (2009). Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. Arch. Neurol. 66, 888–893

•Chung J, Lai C, Chung P, French H: Snoezelen for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2002;

•Clarke, D. E., Ko, J. Y., Kuhl, E. A., van Reekum, R., Salvador, R., and Marin, R. S. (2011). Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. J. Psychosom. Res. 70, 73–97

•C. M. O'Connor, L. Clemson, H. Brodaty, Y. H. Jeon, E. Mioshi, and L. N. Gitlin, "Use of the Tailored Activities Program to reduce neuropsychiatric behaviors in dementia: an Australian protocol for a randomized trial to evaluate its effectiveness," International Psychogeriatrics, vol. 26, no. 5, pp. 857–869, 2014.

•Cott CA, Dawson P, Sidani S, Wells D: The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002;16:81–87.

•Craig, A. H., Cummings, J. L., Fairbanks, L., Itti, L., Miller, B. L., Li, J., et al. (1996). Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. Arch. Neurol 53, 1116–1120.

•Cummings JL, Back C. (1998). The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry, 6(2 Suppl 1), S64-78.

•Cummings, J., Friedman, J. H., Garibaldi, G., Jones, M., MacFadden, W., Marsh, L., et al. (2015a). Apathy in neurodegenerative diseases: recommendations on the design of clínical trial. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 28, 159–173

•Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J(1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology, 44, 2308-14.

•Cummings JL. (2003). Use of cholinesterase inhibitors in clínical practice: evidence-based recommendations. Am J Geriatr Psychiatry, 11, 131-45.

•Daulatzai MA. Pharmacotherpy and Alzheimer's disease: The M-Drugs (Melatonin, Minocycline, Modafinil, and Memantine) Approach. Curr Pharm Des. 2016;22:2411–30

•David, R., Koulibaly, M., Benoit, M., Garcia, R., Caci, H., Darcourt, J., et al. (2008). Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. Clin. Neurol. Neurosurg. 110, 19–24

•DeKosky S. T., Williamson J. D., Fitzpatrick A. L., Kronmal R. A., Ives D. G., Saxton J. A., et al. . (2008). Ginkgo evaluation of memory (GEM) study investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 300, 2253–2262.

•Delrieu, J., Desmidt, T., Camus, V., Sourdet, S., Boutoleau-Bretonnière, C., Mullin, E., et al. (2015). Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDGPET ADNI study. Int. J. Geriatr. Psychiatry 30, 470–477

•Duffy, J. (2000). Apathy in neurológical disorders. Curr. Psychiatry Rep. 2, 434–439.

•Duffy, J. D. (1997a). Apathy secondary to neurologic disease. Psychiatr. Ann. 27, 39–43.

•Duffy, J. D. (1997b). The neural substrates of motivation. Psychiatr. Ann. 27, 24–29

•Drijgers RL, Verhey FR, Leentjens AF, Köhler S, Aalten P. Neuropsychológical correlates of apathy in mild cognitive impairment

and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. Int Psychogeriatr. 2011;23(8):1327–1333

•Dujardin K. (2007). Apathy in neurodegenerative diseases: pathophysiology, díagnostic evaluation, and treatment. Rev Neurol (Paris), 163, 513-21.

•Ferrero-Arias, J., Gon˜i-Imı´zcoz, M., Gonza´lez-Bernal, J., Lara-Ortega, F., Da Silva-Gonza´lez, A., & Dı´ez-Lopez, M. (2011). The efficacy of nonpharmacológical treatment for dementia-related apathy. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 25, 213–219

•Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry. 2012;73(6):796–801

•Fritz C L, T. B. Farver, P. H. Kass, and L. A. Hart, "Association with companion animals and the expressión of noncognitive symptoms in Alzheimer's patients," The Journal of Nervous and Mental Disease, vol. 183, no. 7, pp. 459–463, 1995.

•Gitlin LN, N. Hodgson, E. Jutkowitz, and L. Pizzi, "The costeffectiveness of a nonpharmacologic intervention for individuals with dementia and family caregivers: the tailored activity program," The American Journal of Geriatric Psychiatry, vol. 18, no. 6, pp. 510–519, 2010

•Gitlin LN, Piersol CV, Hodgson N, . Reducing neuropsychiatric symptoms in persons with dementia and associated burden in family caregivers using tailored activities: design and methods of a randomized clínical trial. Contemp Clin Trials. 2016;49:92–102

•Guercio, B. J., Donovan, N. J., Ward, A., Schultz, A., Lorius, N., Amariglio, R. E., et al. (2015). Apathy is associated with lower inferior temporal cortical thickness in mild cognitive impairment and normal elderly individuals. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 27, 22–27

•Guimaraes, H. C., Levy, R., Teixeira, A. L., Beato, R. G., and Caramelli, P. (2008). Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. Arq. Neuropsiquiatry 66, 436–443.

•Habib M. (2004). Athymhormia and disorders of motivation in Basal Ganglia disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 16, 509-24.

•Hahn, C., Lim, H. K., Won, W. Y., Ahn, K. J., Jung, W. S., and Lee, C. U. (2013). Apathy and white matter integrity in Alzheimer's disease: a whole brain analysis with tract-based spatial statistics. PLoS ONE 8:e53493.

•Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in dementia: systematic review of recent evidence on pharmacológical treatments. Curr Psychiatr Rep. 2016;18:103.

•H.-C. Sung, W.-L. Lee, T.-L. Li, and R. Watson, "A group music intervention using percussión instruments with familiar music to reduce anxiety and agitation of institutionalized older adults with dementia," International Journal of Geriatric Psychiatry, vol. 27, no. 6, pp. 621–627, 2012.

•Herrmann N, Rothenburg LS, Black S,. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(3):296–301.

•Hoehn-Saric, R., Lipsey, J. R., and McLeod, D. R. (1990). Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. J. Clin. Psychopharmacol. 10, 343–346

•Hoffstaedter, F., Grefkes, C., Zilles, K., and Eickhoff, S. B. (2013). The what and when of self-initiated movements. Cereb. Córtex 23, 520–530

•Holmes C, Knights A, Dean C, Hodkinson S, Hopkins V. Keep music live: music and the allevíation of apathy in dementia subjects. Int Psychogeriatr. 2006;18(4):623–630

•Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontalcórtex in goal-directed behavior. Prog Brain Res 2000;126:193-215.

•Hsieh C-J, Chang C, Su S-F, Hsiao Y-L, Shih Y-W, Han W-H, Lin C-C: Reminiscence Group Therapy on Depressión and Apathy in Nursing Home Residents With Mild-to-moderate Dementia. JECM. 2010, 2 (2): 72-78.

•Ishii, S., Weintraub, N., and Mervis, J. R. (2009). Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. J. Am. Med. Dir. Assoc. 10, 381–393

•Jonsson, M., Edman, A., Lind, K., Rolstad, S., Sjogren, M., and Wallin, A. (2010). Apathy is a prominent neuropsychiatric feature of radiológical white-matter changes in patients with dementia. Int. J. Geriatr. Psychiatry 25, 588–595.

•Jorge, R. E., Starkstein, S. E., and Robinson, R. G. (2010). Apathy following stroke. Can. J. Psychiatry 55, 350–354

•Kawamura N, Niiyama M, Niiyama H. Long-term evaluation of animal-assisted therapy for institutionalized elderly people: a preliminary result. Psichogeriatrics 2007; 7: 8–13.

•Kolanowski AM, Litaker M, Buettner L. Efficacy of theory-based activities for behavioral symptoms of dementia. Nurs Res. 2005;54(4):219–228.

•Kos, C., van Tol, M. J., Marsman, J. B., Knegtering, H., and Aleman, A. (2016). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. Neurosci. Biobehav. Rev. 69, 381–401

•Kostic, V. S., and Filippi, M. (2011). Neuroanatómical correlates of depressión and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. J. Neurol. Sci. 310, 61–63.

•Kragt K, Holtkamp CCM, Dongen MCJM van, Rossum E van, Salentijn C. 1997. Het effect van snoezelen in de snoezelruimte op het welbevinden van demente ouderen. Een cross-over trial bij bewoners van R.K. Zorgcentrum Bernardus te Amsterdam [The effect of snoezelen in the sensory stimulation room on the well-being of demented elderly. A cross-over trial in residents of the R.C. Care center Bernardus in Amsterdam]. Verpleegkunde [Nursing] 12: 227–236.

•Lai CKY, Chi I, Kayser-Jones J: A randomized controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. Int Psychogeriatr 2004;16:33–49.

•Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, . Apathy associated with neurocognitive disorders: recent progress and future directions [Published online June 27, 2016]. Alzheimers Dement

•Lanctôt KL, Chau SA, Herrmann N, . Effect of methylphenidate on attention in apathetic AD patients in a randomized, placebo-controlled trial. Int Psychogeriatr. 2014;26(2):239–246.

•Lanctôt, K. L., Moosa, S., Herrmann, N., Leibovitch, F. S., Rothenburg, L., Cotter, A., et al. (2007). A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 24, 65–72

•Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2001;49(12):1700–1707.

•Lawton M, Brody E, Saperstein A. A controlled study of respite service for caregivers of Alzheimer's patients. Gerontologist 1989; 29:8–16.

•Lechowski L, Benoit M, Chassagne P, et al. Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: The REAL longitudinal cohort study. Int J Geriatri Psychiatry 2009;24:341–346.

•Lee HS , Park SW , Park YJ .(2016) Effects of physical activity programs on the improvement of dementia symptom: A meta-analysis. Biomed Res Int.

•L. G. Kongable, K. C. Buckwalter, and J. M. Stolley, "The effects of pet therapy on the social behavior of institutionalized Alzheimer's clients," Archives of Psychiatric Nursing, vol. 3, no. 4, pp. 191–198, 1989

•L. Laún, "Benefits of pet therapy in dementia," Home Healthcare Nurse, vol. 21, no. 1, pp. 49–52, 2003.

•Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Másterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. (1998). Apathy is not depressión. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 10,314-9.

•Levy R, Czernecki V. (2006a). Apathy and the basal ganglia. J Neurol, 253 Suppl 7, VII54-61.

•Levy R, Dubois B. (2006b). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal córtex-basal ganglia circuits. Cereb Córtex, 16, 916-28.

•Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res, 38le, 143-62.

•Marín RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depressión. J Affect Disord, 28, 117-124.

•Marín RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. (1994). Group differences in the relationship between apathy and depressión. J Nerv Ment Dis, 182, 235-239.

•Marin RS. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 3, 243-254.

•Marín RS. (1996). Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. Semin Clin Neuropsychiatry, 1, 304-314.

•Marshall, G. A., Donovan, N. J., Lorius, N., Gidicsin, C. M., Maye, J., Pepin, L. C., et al. (2013). Apathy is associated with increased amyloid burden in mild cognitive impairment. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 25, 302–307

•Matsuzono K; Hishikawa N; Ohta Y; Yamáshita T; Deguchi K; Nakano Y; Abe K. Combination Therapy of Cholinesterase Inhibitor (Donepezil or Galantamine) plus Memantine in the Okayama Memantine Study. Journal of Alzheimer's disease 2015; 45(3): 771-780

•Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Neuropsychopharmacology 2014

•Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. (2006). Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. Eur. J. Neurol. 13, 981–985. 10.1111/j.1468-1331.

•M. M. Baún and B. W. McCabe, "Companion animals and persons with dementia of the Alzheimer's type: therapeutic possibilities," American Behavioral Scientist, vol. 47, no. 1, pp. 42–51, 2003.

•Moon, Y., Moon, W. J., Kim, H., and Han, S. H. (2014b). Regiónal atrophy of the insular córtex is associated with neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease patients. Eur. Neurol. 71, 223–229 Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M., and Cazzato, G. (2005). Córticobasal Ganglionic Degeneration. New York, NY: Nova Publisher.

•Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M., Vidus Rosin, M., Esposito, F., Rubelli Furman, M., et al. (2012). Apathy: a complex symptom, specific to the clínical pattern pf presentation of Parkinson's Disease. Am. J. Alzheimer's Disease Other Demen. 27, 196–201.

•Moretti, R., Torre, P., Esposito, F., Barro, E., Tomietto, P., and Antonello, R. M. (2013). "Apathy as a key symptom in behavior disorders: difference between Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia," in Understanding Alzheimer's Disease, ed I. Zerr (Rijeka, Croatia: InTech Europe), Chapter 14.

•Mori, T., Shimada, H., Shinotoh, H., Hirano, S., Eguchi, Y., Yamada, M., et al. (2014). Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 85, 449–455.

•Morgan, S. and Woods, R.T. (2010) Life review with people with dementia in care homes: A preliminary randomized controlled trial. Non-pharmacológical Therapies in Dementia, 1 ((1)). pp. 43-60

•Mossello, E., Ridolfi, A., Mello, A. M., Lorenzini, G., Mugnai, F., Piccini, C., Barone, D., Peruzzi, A., Másotti, G., and Marchionni, N. (2011). Animal-assisted activity and emotional status of patients with Alzheimer's disease in day care. Int. Psychogeriatr. 1, 1–7.

J. Olazarán, B. Reisberg, L. Clare, I. Cruz, J. Peña-Casanova, T. del Ser (2010) Nonpharmacológical therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy Dement Geriatr Cogn Disord, 30, pp. 161–178

•Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., and Uno, M. (2012). Relationship between apathy and diffusión tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry 27, 722–726 Padala PR, Burke WJ, Shostrom VK, . Methylphenidate for apathy and functional status in dementia of the Alzheimer type. Am J Geriatr Psychiatry. 2010;18(4):371–374

•Pan Li, Wei Quan, Yu Ying Zhou, Yan Wang (2016) Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms asociated with the severity of behavioral varaint frontotemporal dementia: A six- month, open-label, self- controlled clínical trial Exp Ther med. Jul:12 (1): 492-498

•P. L. Bernstein, E. Friedmann, and A. Malaspina, "Animalassisted therapy enhances resident social interaction and initiation in long-term care facilities," Anthrozoos, vol. 13, no. 4, pp. 213–224, 2000.

•Politis AM, Vozzella S, Mayer LS, Onyike CU, Baker AS, Lyketsos CG. A randomized, controlled, clínical trial of activity therapy for apathy in patients with dementia residing in long-term care. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(11):1087–1094

•Quaranta, D., Marra, C., Rossi, C., Gainotti, G., and Másullo, C. (2012). Different apathy profile in behavioral variant of frontotemporal dementia and alzheimer's disease: a preliminary investigation. Curr. Gerontol. Geriatrics Res. 2012:719250

•-Rajkumar AP, Ballard C, Fossey J, Corbett A, Woods B, Orrell M, et al. Apathy and Its Response to Antipsychotic Review and

Nonpharmacológical Interventions in People With Dementia Living in Nursing Homes: WHELD, a Factorial Cluster Randomized Controlled Trial. J Am Med Dir Assoc. 2016;17:741–7.

•Rea R, Carotenuto A, Traini E, Fasanaro AM, Manzo V, Amenta F. Apathy treatment in Alzheimer's disease: interim results of the ASCOMALVA trial. J Alzheimers Dis. 2015;48:377–383

•Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati-Fileau C, Benoit M, Guerin O, Sarazin M,Legrain S, Dubois B; PréAL Study Group. (2008). Importance of lack of interést inpatients with mild cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry, 16, 770-6.

•Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M,Brocker P, Bedoucha P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy andawareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment.Int J Geriatr Psychiatry, 17, 1099-105.

•Robert, G., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., Dondaine, T., Peron, J. (2012). Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depressión: a PET study. Neurology 79, 1155–1160.

Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG. (2009) Proposed díagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. Eu Psychiatry; 24(2): 98–104.

•Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. Psychiatry (Edgmont). 2010;7:14–18

•Schmidt, R.; Baumhackl, U.; Berek, K.; Brucke, T.; Kapeller, P.; Lechner, A.; Rainer, M.; Stogerer, E. M. [Memantine for treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria]. Neuropsychiatrie : Klinik, Díagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater, 2010, 24 (2), 125-31

•Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O, GINDEM-NP Study Group. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):295–300

•Siddique H, Hynan LS, Weiner MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry. 2009;70(6):915–918.

•Sepehry AA, Sarai M, Hsiung GR (2017) Pharmacológical Therapy for Apathy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.Can J Neurol Sci. 2017 Feb 2; :1-9. Epub 2017 Feb 2. Shinji Sato, Takashi Asada (2011) "Sertraline-Induced Apathy Syndrome." The Journal of Neuropsychiatry and Clínical Neurosciences, 23(1), p. E19

•Staal JA, Sacks A, Matheis R, . The effects of Snoezelen (multi-sensory behavior therapy) and psychiatric care on agitation, apathy, and activities of daily living in dementia patients on a short term geriatric psychiatric inpatient unit. Int J Psychiatry Med. 2007;37(4):357–370.

•Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., and Brown, R. G. (2013). Behavioral and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. J. Neurol. 260, 2481–2490

•Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. (1993). Apathy following cerebrovascular lesións. Stroke, 24, 1625-30.

•Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. (2005). On the overlap between apathy and depressión in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76, 1070-4.

•Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77, 8-11.

•Starkstein SE, Leentjens AF. (2008). The nosológical position of apathy in clínicalpractice. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79, 1088-92.

•Starkstein, S. E., Mizrahi, R., Capizzano, A. A., et al. (2009). Neuroimaging correlates of apathy and depressión in Alzheimer's Disease. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 21, 259–265

Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. (2001). Syndromic validity ofapathy in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 158, 872-7.

•Stella, F., Radanovic, M., Aprahamian, I., Canineu, P. R., de Andrade, L. P., and Forlenza, O. V. (2014). Neurobiológical correlates of apathy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a critical review. J. Alzheimers. Dis. 39, 633–648

•Strauss ME, Sperry SD. (2002). An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol, 15, 176-83.

•Stuss DT, Levine B. (2002). Adult clínical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. Annu Rev Psicol, 53, 401-33.

•Stuss DT, Van Reekum R, Murphy KJ. (2000). Differentiation of states and causes of apathy. In: The Neuropsychology of emotion (Borod JC, ed.), Oxford: Oxford University Press, pp. 340-363.

•Tadaka E, Kanagawa K: Effects of reminiscence group in elderly people with Alzheimer disease and vascular dementia in a community setting. Geriatr Gerontol Int 2007;7: 167–173.

•Takayanagi K, Kirita T, Shibata T. Comparison of verbal and emotional responses of elderly people with mild/moderate dementia and those with severe dementia in responses to seal robot, PARO. Front Aging Neurosci 2014;6:25

•Tekin S, Cummings JL. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clínical neuropsychiatry: an update. J Psychosom Res, 53, 647-54.

•Theleritis C, Politis A, Siarkos K, Lyketsos CG. A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2014;26(2):195–207

•Toates F. Motivational systems. Cambridge: Cambridge University Press, 1986.

•T.Tamura, S. Yonemitsu, A. Itoh (2004) Is an Entertainment Robot Useful in the Care of Elderly People With Severe Dementia? J Gerontol A Biol Sci Med Sci (2004) 59 (1): M83-M85.

•Tunnard, C., Whitehead, D., Hurt, C., Wahlund, L. O., Mecocci, P., Tsolaki, M., et al. (2011). Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry 26, 741–748

•Twiname, B.Gayle (1985) Withdrawn, Non-Verbal, Unresponsive? Why not Give Pet Therapy a Try? Health Visitor Nov. 1985:325

•Van Dalen, J. W., van Charante, E. P., Nederkoorn, P. J., van Gool, W. A., and Richard, E. (2013). Poststroke apathy. Stroke 44, 851–860

•Vink, A. C., Zuidersma, M., Boersma, F., de Jonge, P., Zuidema, S. U., & Slaets, J. P. (2014). Effect of music therapy versus recreational activities on neuropsychiatric symptoms in elderly adults with dementia: An exploratory randomized controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society, 62, 392–393

•Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C., Vauth C., Willich S. N. (2010). Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr.10:14
•World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: WHO, 1993.
•Zhao, H., Tang, W., Xu, X., Zhao, Z., and Huang, L. (2014). Functional magnetic resonance imaging study of apathy in Alzheimer's disease. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.

NEUROPSICOLOGÍA 2.0. EL IMPACTO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL DESARROLLO COGNITIVO

Lic. Sandra Germani.
Lic. en Psicología UBA
Magister en Administración de Sistemas y Servicios de Salud UBA,
Coordinadora Neuropsicología CENECON
Secretaria PRONADIAL
Miembro Asociación Alzheimer Argentina
Miembro de Asociación Neuropsiquiatrica Argentina.

Las nuevas tecnologías se han vuelto parte de nuestra vida cotidiana. Día a día, surgen nuevas aplicaciones y funciones para incorporarse a nuestro quehacer día. Es así, que a la fecha contamos con aplicaciones que pueden escuchar una canción, y en segundos nos dan el nombre del cantante, el autor, el año y hasta permite compartir la versión completa. Un entretenimiento que seguramente muchos hemos practicado: adivinar quién es el cantante de un tema musical o como se llama el tema musical: Atención selectiva y sostenida, Memoria Declarativa, Lenguaje, Agnosia auditiva, Memoria emotiva son algunas de las funciones cognitivas que nuestro cerebro activa al escuchar una canción. Pero qué pasa si la inteligencia natural es reemplazada por la inteligencia artificial?. Nuestro cerebro posee un potencial enorme de procesamiento de información y despliegue de recursos cognitivos, esa es una de las funciones innatas que nos permiten interactuar de manera exitosa en nuestro entorno, funcionalidad que hace a nuestro desarrollo y supervivencia como especie.Qué sucede si ese potencial no lo desarrollamos?

Hace unos años, la Dra. EleanorMaguire y su equipo del UniversityCollege de Londres, realizó un seguimiento a los postulantes a lograr la licencia de conducir taxis en Londres. La prueba a la que son sometidos, implica por ejemplo recordar 25.000 calles de la gran urbe británica y lleva entre 3 a 4 años de preparación. La investigación consta –entre otros datos- de imágenes estructurales a nivel cerebral. Los resultados encontrados indicaron aumento de materia gris en la parte posterior del hipocampo de los aspirantes que lograron ser aceptados como taxistas, no se evidenciaron datos de cambios en los aspirantes que no fueron aceptados, ni en las personas del grupo de control.El hipocampo es un área del cerebro relacionada con la corteza cerebral que se ubica al interior del lóbulo temporal y se relaciona con la función cognitiva de la memoria, específicamente la memoria episódica y espacial.Este es uno de los tantos trabajos científicos que nos demuestran la plasticidad de nuestro cerebro y como los estímulos pueden generar cambios no solo a nivel funcional, sino también a nivel estructural. La estimulación cognitiva implica dos factores determinantes: la motivación y el desafío. Ambos presentes en esta prueba: motivación por lograr un objetivo laboral y desafío por la complejidad de la prueba. Podemos afirmar entonces que cuanto más exigimos a nuestro cerebro, realizando alguna actividad que nos motive y nos presente algún grado de dificultad, más y mejor se desarrollan nuestras funciones cognitivas.Este es uno de los grandes postulados de la Estimulación cognitiva y de la Neurorehabilitación.

Ahora, que pasa si no utilizamos alguna función cognitiva específica? ¿Se pierde o disminuye la capacidad cognitiva?¿Nuestro cerebro se "desactiva"?A principios de 2017, un estudio publicado en NatureCommunicattions, habla de cómo se afectan áreas cerebrales relacionadas con orientación espacial en relación al uso de dispositivos de GPS (Global PositioningSystem). La investigación consistió en escanear los cerebros de voluntarios mientras realizaban un recorrido virtual por una urbe, en algunas de las rutas estaban guiados por un sistema de GPS y en otros debían decidir –sin soporte tecnológico- que ruta era más conveniente. Hugo Spiers, uno de los autores de la investigación afirma "Si tienes que enfrentarte con la complejidad de calles de una ciudad, probablemente tengas que exigirle más a tu hipocampo y tu córtex prefrontal". Esta afirmación está en línea con los resultados obtenidos: El hipocampo y el córtex prefrontal mostraron mayor activación cuando la toma de decisión estaba a cargo del voluntario, menor activación se mostraba cuando se utilizaba el dispositivo GPS. Hace ya algunos años, se ha demostrado que la memoria espacial, se activa en nuestro cerebro por la activación secuencial de neuronas en el hipocampo. Es decir que nuestro cerebro cuenta por sí mismo con la función de orientación espacial o memoria espacial, al modo de un GPS natural. Pero si una función natural e instintiva se reemplaza por un dispositivo externo de inteligencia artificial, ¿nuestro cerebro ya no necesita funcionar?.

Aspectos conductuales y Afectivos son uno de los principales obstáculos para un buen funcionamiento neurocognitivo. El estrés, la angustia, la ansiedad, son algunos de los principales aspectos de las interferencias cognitivas. Patologías de larga data como la depresión mayor o el estrés crónico, han demostrado que cambios funcionales y estructurales se producen en nuestro cerebro, obviamente a manera de deterioro cognitivo. La depresión, por ejemplo, reduce el tamaño del hipocampo.Cuando se reduce el tamaño del hipocampo, se afecta la capacidad de memorizar, y se alteran los compor-

tamientos relacionados con el sentido de uno mismo. Esto equivale a una pérdida general de las funciones emocionales y del comportamiento.

Así de concretas son las repercusiones en nuestro cerebro de los estímulos del entorno, en su estructura y funcionalidad.

La neuropsicología nos ofrece herramientas para medir rendimiento cognitivo en sujetos diferenciados por edad, escolaridad y sexo. Es decir, que contamos en nuestra práctica diaria con herramientas para establecer niveles de rendimiento cognitivo esperables para cada perfil de paciente. Es cada vez más frecuente encontrar pacientes jóvenes con dificultades cognitivas relacionadas principalmente con las funciones de atención y memoria. Muy posiblemente se relaciones que factores que hacen interferencia a procesos cognitivos, o también con algún tipo de patología psiquiátrica, pero también creemos que se relaciona con el uso excesivo de nuevas tecnologías.Las nuevas tecnologías forman parte de nuestro estilo de vida, de nuestra cotidianidad. Desde dispositivos de telefonía móvil, hasta computadoras y Tablet. Las funciones que pueden realizar estos dispositivos son infinitas: reloj, mensajería verbal-visual-textual, agenda, alarma, cronometro, block de notas, GPS, etc. Los dispositivos más avanzados, llamados "inteligentes", cuentan con mayor capacidad de almacenar datos y realizar actividades. Por ejemplo si cargamos nuestros datos y activamos un GPS interno, nos informa del clima, del tránsito, o que restaurant tenemos cerca a la hora del almuerzo. Es decir, que estos dispositivos inteligentes, "piensan por nosotros". Miles de años hemos sobrevivido sin tecnología, y hemos desarrollado funciones muy complejas como la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones, la memoria de trabajo o la atención dividida. Hemos podido desarrollar civilizaciones sumamente complejas y resolver peleas dantescas contra los virus y bacterias, y hoy es difícil recordar un cumpleaños o la dirección de un amigo. Las facilidades que pueden generarse con el uso de nuevas tecnologías no son nocivas en sí mismas para nuestra salud, pero su uso excesivo puede ser perjudicial para nuestra salud. Cuando reemplazamos la inteligencia natural por la inteligencia artificial, nuestro cerebro pierde capacidad. Generar actividades que requieran un esfuerzo intelectual, son las que generan un mayor desarrollo cognitivo. La gimnasia mental hoy, es tan necesaria como la gimnasia física. Tener presente los riesgos que corremos al no estimular el desarrollo de nuestro cerebro, será un factor protector de nuestra Salud, así como consideramos que el uso excesivo de nueva tecnología es un factor de riesgo para trastornos neuropsicológicos. Solo pensemos en los síndromes neuropsicológicos que tienen mayor prevalencia, por ejemplo los trastornos de memoria y funciones ejecutivas que inicialmente se ven en demencias degenerativas como la Enfermedad de Alzheimer, unas de las principales causas de discapacidad y muerte en adultos mayores, y a esto le sumamos la falta de actividad cognitiva, nuestro panorama a futuro será aún más problemático de lo que es hoy en día.

Promover estilos de vida saludables es prevenir enfermedad y educar en salud. El proteger nuestra salud Cognitiva es una meta diaria que todos debemos tratar de alcanzar. Moverse, alimentarse equilibradamente, dormir las horas necesarias, y por sobretodo tener desafíos que nos lleven al desarrollo de nuestro cerebro, serán los soportes de una buena calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

•"4 aplicaciones para identificar canciones gracias a tu smarrtphone". Diario La Nación, 28/06/2016.

•"Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers".Eleanor Maguire and col. 2000.

•"Hippocampal and prefrontal processing topology to simulate the future". Hugo Spiers. 21/03/2017

•May-Britt; EdvardMoser, Trabajo sobre GPS del Cerebro y memoria Espacial. Premio Nobel de Medicina 2014.

•"Subcortical Brain alterations in major depresive disorder: Findingsfrom the enigma major depressive disorder working group.Molecular Psychiatry, 2016.

AFECTIVIDAD, ARTE Y NEUROCIENCIAS: ACTIVACIÓN EMOCIONAL Y CEREBRAL, A TRAVÉS DE ESTIMULACIÓN MUSICAL, EN PACIENTES DEMENCIADOS

Nazar, Nahir
Lic En Psicologia

INTRODUCCIÓN

"En la tierra nada se presta tanto para alegrar al melancólico, para entristecer al alegre, para infundir coraje a los que desesperan, para enorgullecer al humilde y debilitar la envidia y el odio, como la Música"
Martín Lutero.

Los seres humanos convivimos con la música en todo momento. Es un arte a través del cual logramos conectarnos con un más allá de lo concreto, de lo cotidiano, de lo pensante, de lo racional, de lo físicamente tangible; nos hace disfrutar, nos estimula a recordar hechos del pasado, nos permite viajar en el tiempo y compartir emociones en canciones grupales, conciertos o tribunas deportivas.
Este fenómeno que resulta por demás natural, se produce a través de complejos y sorprendentes mecanismos neuronales... pero cabe hacernos las siguientes preguntas: ¿Qué sucede entonces en personas que padecen procesos demenciales? ¿Qué efectos genera la estimulación musical en un cerebro cuyas funciones cognitivas se encuentran alteradas? ¿Logra la música algún tipo de activación emocional en pacientes demenciados? Investigaciones científicas recientes han logrado dilucidar, mediante el empleo de técnicas como la electroencefalografía, la resonancia magnética funcional y los estudios con población clínica, los correlatos y mecanismos de interacción neuronal de la emoción musical, en pacientes que atraviesan proceso neurodegenerativos de índole demencial y por sobretodo, los efectos positivos y beneficiosos que implica el uso de la música como herramienta terapéutica en programas de tratamiento de Neurorehabilitación.
Es por esto que, el presente trabajo, se basa en una revisión de la bibliografía existente al respecto, explicitando un marco teórico en el que desarrollo aspectos vinculados a la música como arte estimulante en cerebros dañados, la activación del área emocional consecuente, con las complejas interacciones neuronales que este fenómeno implica y la influencia positiva de la utilización, cada vez más en auge, de este recurso –lo que se conoce como Musicoterapia- en distintos estadíos de procesos demenciales.

DESARROLLO

"La música da alma al Universo, alas a la mente, vuelos a la imaginación, consuelo a la tristeza, y vida y alegría a todas las cosas"
Platón

Música. Definición, implicancias

La música es, según la definición tradicional del término, la sucesión de sonidos combinados siguiendo los principios de la melodía, la armonía y el ritmo, que evoca una respuesta emocional en los individuos. Según la Real Academia de la Lengua, 'música' significa 'melodía, ritmo y armonía, combinados', así como 'sucesión de sonidos modulados para recrear el oído'.
Resulta realmente fascinante el efecto movilizante que provoca la música desde que estamos en la cuna o, incluso, en el período de gestación. Cabe observar por unos minutos la reacción de un niño escuchando su canción preferida, para darnos cuenta la incursión extraordinaria en un mundo de tonos y melodías que lo abstraen de cualquier otro estímulo cercano, incluso de la presencia de la irremplazable figura materna, con todo el simbolismo que ésta implica. Los bebés, en los primeros meses de vida, tienen la capacidad de responder a melodías antes que a una comunicación verbal de sus padres. Los sonidos musicales suaves los relajan. Todas las personas sin ningún problema neurológico nacen con la maquinaria necesaria para poder procesar la música. Estudios científicos demuestran que niños menores de un año, son capaces de mostrar sensibilidad ante las escalas musicales y la regularidad temporal, les es más fácil procesar intervalos consonantes que los disonantes, y son capaces de percibir una estructura tonal, así como breves disrupciones en una melodía. Todas estas capacidades se dan en el niño antes de que su lenguaje esté desarrollado, lo cual evidencia que la música tiene redes propias de procesamiento.
Somos criaturas musicales y hay una buena razón para ello: nos sirve para aprender a hablar: aprendemos a hablar al escuchar los sonidos del habla y al hacerlo entendemos el lenguaje. Por esto es que, el presente trabajo hace hincapié en la relación estrecha entre el cerebro y la música, el desarrollo

y el impacto de uno sobre el otro y la sincronía en que se va dando el fenómeno biológico que, al fin de cuentas, nos permite convertirnos en seres sociales, personas comunicacionales, con palabras, gestos, mímicas, silencios, melodías, tonos, sonidos; recursos todos válidos y efectivos cuando de hablar, expresarnos, se trata.

Entonces, no debemos dejar de lado, los maravillosos y comprobados beneficios que produce la música a nivel psicofisiológico y emocional. Ésta, nos atraviesa en las distintas dimensiones que nos conforman como seres humanos, la biológica, la psicológica, la espiritual, la afectiva, la social, la vincular… Por lo tanto hay que contemplar la influencia que representa la música en su totalidad y por sobre todo, la conexión con un mundo intangible al que nos lleva a través de acordes, silencios, ritmos, aún cuando el cerebro presente alteraciones o procesos degenerativos, tópico en el que se focaliza esta monografía.

Podemos decir que la música favorece al desarrollo psíquico y emocional, proporcionándonos el equilibrio necesario para alcanzar un nivel adecuado de bienestar y felicidad. Manifiesta María Teresa Vallejo Laso en su texto - El poder de la música sobre las emociones, 2015- que "La música considerada como arte, ciencia y lenguaje universal, es un medio de expresión sin límites que llega a lo más íntimo de cada persona. Puede transmitir diferentes estados de ánimo y emociones que liberan la función tanto emocional como afectiva e intelectual". La autora refiere que "escuchar música desarrolla la sensibilidad, la creatividad y la capacidad de abstracción o análisis, nos incita a descubrir nuestro propio mundo interior, la comunicación con "el otro" o "los otros" y la captación y apreciación del mundo que nos rodea.

Diversos autores coinciden en que la música nos conduce a una *rearmonización del estado de ánimo y de los sentimientos*, formando un mecanismo de retroalimentación, en el que no solamente el estado de ánimo produce una expresión emocional, sino que a su vez esta expresión tiende a despertar o mantener el estado de ánimo. La música nos moviliza y nos dirige a determinados procesos psicomotrices, que afectan directamente a nuestro mundo emocional, además de la actividad motriz, provocando situaciones de alegría o de integración.

Música y activación cerebral: La música como lenguaje del cerebro

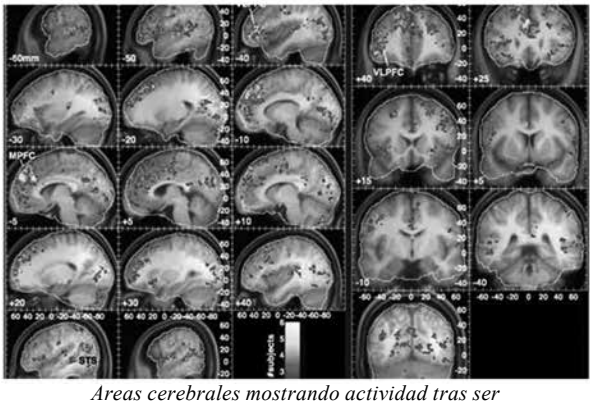
"No existe casi ninguna parte del cerebro que no se vea afectada por la música"
Stefan Koelsch

Una de las aristas fundamentales en que se focaliza el presente trabajo monográfico, radica en conocer qué áreas del cerebro se ven activadas y entran en juego durante la estimulación musical que puede recibir un paciente demenciado, como parte constitutiva de su programa de tratamiento.

A modo de aporte, desde mi experiencia en el trabajo clínico diario en Institutos de Neurorehabilitación, con personas que padecen enfermedades neurodegenerativas y que implican, en su mayor proporción, alteración de Funciones Cerebrales Superiores, la utilización de la música como recurso terapéutico me ha brindado vastos resultados, incluso en casuísticas en las que el paciente presenta afasias, alteraciones del lenguaje severas y marcado compromiso cognitivo; no obstante, ha sido capaz de conectarse e interactuar con el medio a través de melodías, canciones familiares y hasta llegar a emocionarse y movilizarse con recuerdos asociados a su historia de vida, a momentos, a anécdotas…que logra explicitar con pocas palabras o tan sólo con gestos, con miradas de ensoñación, colmadas de placer, de emoción, de nostalgia.

Robert Zatorre, de la Universidad de McGill, de Montreal, uno de los investigadores más reconocidos en la relación entre música y cerebro, explica que "las regiones de la corteza que se activan cuando escuchamos música son las mismas que lo hacen cuando imaginamos algo". Este especialista refiere que las técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional permiten detectar las regiones del cerebro que se encuentran más activas cuando escuchamos sonidos, y su desarrollo ha sido de tal magnitud que con ellas incluso se puede medir el grosor de las partes superficiales del cerebro (la corteza cerebral), únicas en los primates como nosotros. Estas regiones del cerebro forman capas de neuronas que se repliegan sobre sí mismas y están especializadas en procesar estímulos sensoriales como colores o sonidos, y en planificar u ordenar movimientos.

Robert Zatorre, de la Universidad McGill de Montreal, y Paul Verschure, de la Universidad Pompeu Fabra, ambos neuropsicólogos, compartieron recientemente charla en Barcelona y Madrid sobre cómo el cerebro procesa la música.



Areas cerebrales mostrando actividad tras ser estimuladas por tonos musicales. © Cerebral Cortex/Janata

Las imágenes presentadas demuestran cómo, frente a los sonidos, se activan en los llamados **lóbulos temporales**, los circuitos de neuronas que reciben información de los receptores del oído y que traducen la energía mecánica del sonido en señales eléctricas. De ahí, estas señales son capaces de movilizar otras regiones del cerebro como las áreas motoras del lóbulo frontal**,** y los circuitos del **sistema límbico**, que procesan los distintos estados emocionales.

"La música nos mueve", dice Zatorre. El sonido rítmico o melódico, además de activar los circuitos del lóbulo tempo-

ral que procesan los sonidos, altera también la actividad de la corteza cerebral frontal cuyas neuronas "hablan" cuando ejecutamos un movimiento. Los estímulos visuales, en cambio, no activan las mismas áreas motoras de la corteza.

Los investigadores en Neurociencias, han logrado ser aún más explícitos en relación a de qué manera el cerebro en sus distintos lóbulos y componentes, se activa frente a la música que escuchamos.

A modo didáctico, para la presente monografía, procedo a subrayar las numerosas áreas cerebrales que se ponen en funcionamiento a lo largo del proceso, de acuerdo a lo investigado y expuesto por Alejandra Sel, Beatriz Calvo-Merino en su artículo **Neuroarquitectura de la emoción musical, 2013** (Rev Neurol 2013; 56 (5): 289-297).

1. La música entra por **el oído hacia la cóclea**, donde produce vibraciones en la membrana basilar, transformando las ondas musicales en actividad eléctrica.

2. La actividad eléctrica se transmite hacia regiones talámicas y subtalámicas, como la formación reticular del tálamo, el complejo olivar superior y los colículos inferiores. En estas áreas se produce un primer procesamiento de la señal acústica, basado en el análisis del tono, el timbre y la intensidad musical, y se observan variaciones en la actividad eléctrica talámica asociadas a cambios en estos parámetros. Este análisis permite identificar sonidos potencialmente peligrosos, ante los que se genera una rápida respuesta del sistema autónomo, contribuyendo así a la respuesta emocional musical.

3. Desde **la corteza sensorial auditiva**, la información se proyecta al **sistema límbico**, que cumple un papel fundamental en el procesamiento de la emoción musical, así como de la emoción en general. Datos de neuroimagen demuestran que se producen cambios en la activación de estructuras del sistema límbico ante la presentación de música consonante (es decir, sonidos que el oído no rechaza) frente a música disonante (sonidos que el oído percibe con tensión y tiende a rechazar), y se han identificado varias estructuras que contribuyen a la percepción de emoción musical positiva frente a negativa; una de ellas es la **Amígdala.**

4. La presentación de música disonante o negativa va asociada a un aumento de la actividad en la amígdala, mientras que la presentación de música positiva disminuye la actividad en este núcleo. Esta reacción de la amígdala se ha demostrado previamente ante estímulos negativos de diferente naturaleza, coincidiendo con la visión de la amígdala como 'centro del miedo'. Otra estructura límbica importante en la emoción musical es la **corteza cingulada anterior**. La presentación de música consonante o placentera se asocia con el incremento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza cingulada anterior. Se ha demostrado que la música negativa incrementa la actividad en el **hipocampo**, estructura principalmente ligada al contenido semántico emocional en la música.

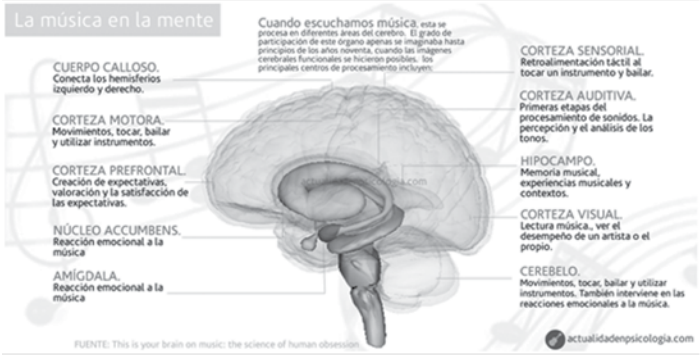
Del artículo "Cerebro y Musicalidad" (Marzo 2017) escrito por el Dr. Luis Brusco, publicado en Revista Veintitres, se extrae que "en la función musical entran en juego zonas inespecíficas del cerebro. Zonas frontales (prefrontal) y sub

corticales emocionales (amígdala) que se activan tanto en la emisión como en la recepción de la música. También se activan sectores neurológicos del placer (núcleo accumbens) al conectarnos con la musicalidad, en especial cuando se trata de un sonido placentero".

El científico Zatorre, Robert, uno de los fundadores del Laboratorio de Investigación Brain, Music and Sound, en Canadá, describe así los mecanismos neuronales de percepción musical: una vez que los sonidos impactan en el oído, se transmiten al tronco cerebral y de ahí a la corteza auditiva primaria; estos impulsos viajan a redes distribuidas del cerebro importantes para la percepción musical, pero también para el almacenamiento de la música ya escuchada; la respuesta cerebral a los sonidos está condicionada por lo que se ha escuchado anteriormente, dado que el cerebro tiene una base de datos almacenada y proporcionada por todas las melodías conocidas.

Cabe destacar que, de acuerdo a las investigaciones revisadas, es el **Hemisferio derecho** el que, frente a la experiencia musical, activa el procesamiento de información emocional, musical y espacial, siendo además el encargado de la emisión melódica no verbal (intervalos, intensidad, duración, etc.), de la discriminación del timbre de la intuición musical y de la imaginación musical; mientras que en el **Hemisferio izquierdo** predomina el análisis, las ideas y el ritmo (base de los aprendizajes instrumentales). Es el encargado de elaborar las secuencias, los mecanismos de ejecución musical, la pronunciación de palabras para el canto y las representaciones verbales.

Ahora bien, he intentado en párrafos anteriores, ser explicativa respecto a la modalidad de funcionamiento de un cerebro sano en relación al procesamiento de información de índole musical, pero…cabe preguntarnos, ¿Qué sucede en un cerebro con daño adquirido? ¿Qué circuitos cerebrales se activan en un paciente demenciado? ¿Cómo es que una persona con alteración de sus Funciones Cerebrales Superiores, cualquiera sea el estadío en el que se encuentra de su patología de base, - ya que hay investigaciones que demuestran respuestas al medio de pacientes con Enfermedad de Alzheimer en etapas avanzadas, exclusivamente con música - es capaz de conectarse con el entorno y responder a estímulos musicales, aún con un compromiso cognitivo severo? ¿Qué mecanismos



se ponen en funcionamiento, qué interacciones neuronales hacen este fenómeno posible? Para encontrar respuesta a estos interrogantes, es necesario considerar la activación emocional que la música provoca. Los investigadores usaron la presencia de escalofríos como medida fisiológica de "placer musical", y observaron dos etapas en el procesamiento emocional de la música: la primera se observa alrededor de quince minutos antes del punto de mayor emoción. Durante esta fase de anticipación, se activan **grupos de neuronas del núcleo caudado de los ganglios basales** (neuronas de la base del cerebro) conectadas con regiones de la corteza dedicadas a generar predicciones sobre eventos futuros. En la segunda fase, que es cuando se desatan los escalofríos, **se activan los circuitos del núcleo accumbens del estriado** (también en la base del cerebro). Este núcleo es exactamente el mismo que se activa cuando alguien toma una sustancia adictiva como la cocaína. Es decir, la música está considerada entre los elementos que causan más placer en la vida. Libera dopamina en el cerebro como también lo hacen la comida, el sexo y las drogas. Todos ellos son estímulos que dependen de un circuito cerebral subcortical en el sistema límbico, es decir, aquel sistema formado por estructuras cerebrales que gestionan respuestas fisiológicas ante estímulos emocionales; particularmente, el núcleo caudado y el núcleo accumbens y sus conexiones con el área pre-frontal. Los estudios que muestran activación ante los estímulos mencionados revelan un importante solapamiento entre las áreas, lo que sugiere que todos activan un sistema en común.

MÚSICA Y EL SISTEMA LÍMBICO: EMOCIÓN MUSICAL

"La música me transporta a un mundo en donde el dolor sigue existiendo, pero se ensancha, se serena, se hace a la vez más quieto y más profundo,
como un torrente que se transforma en lago"
Marguerite Yourcenar

Como venimos desarrollando a lo largo del presente trabajo, hemos podido comprender el proceso complejo que implica la experiencia musical, el conectarnos con aquellas canciones que placenteramente escuchamos y que involucran, en forma inconciente y automática, interacciones neuronales diversas. También hasta aquí, pudimos entender por qué un paciente demenciado logra responder a través de la estimulación musical que lo conduce a recuerdos y anécdotas que forman parte de la memoria retrógrada, la que inmediatamente nos dirige a pensar en la estructura hipocampal y su papel en este proceso. Ahora bien…cómo es posible que un paciente que, por ejemplo, padece la enfermedad de Alzheimer y que como sabemos afecta fundamentalmente la memoria, pueda recordar canciones y evocar sin dificultad el contenido acompañado del ritmo? En este punto, es donde resulta importante desarrollar la estrecha interacción que existe entre el cerebro, la música y la emocionalidad, porque como dicen muchos autores, la música es también el lenguaje de las emociones, un conjunto de códigos que el cerebro comprende mejor que las palabras…Diversas investigaciones refieren que una probable respuesta a este fenómeno es que se activan zonas del cerebro que no implican necesariamente la utilización de la memoria sino más bien, áreas de índole emocional, absolutamente diferentes a las que supondríamos se ponen en funcionamiento en el paciente demenciado. El mecanismo que se activa a nivel emocional en la experiencia musical resulta ser el siguiente: cuando el cerebro percibe una melodía, es capaz de reconocerla, rescatar antiguos recuerdos y sentir. El placer que proporciona está mediado por la dopamina, conocida como la hormona del placer. El hecho que muchas personas con alteraciones neurológicas puedan disfrutar de la música e interactuar a través de ella, lleva a pensar que existe una robusta arquitectura funcional con la emoción.

La música tiene la capacidad de provocar en todos nosotros respuestas emocionales. Las emociones pueden clasificarse en dos dimensiones, según su valencia (positivas o negativas) y su intensidad (alta o baja). Las emociones positivas inducen conductas de aproximación y las negativas conductas de retirada. Ambas respuestas están mediadas por el córtex prefrontal ventromedial. Datos obtenidos de pacientes con daño cerebral bilateral del córtex auditivo muestran que el procesamiento de la música es diferente al de las emociones evocadas por ésta, ya que estos pacientes no eran capaces de reconocer melodías familiares para ellos antes del accidente cerebral, pero sí que podían clasificarlas como alegres o tristes.

Existen diversas teorías que intentan explicar cómo nuestro cerebro procesa las emociones. Una de ellas es la **clásica ruta subcortical**, *en la que el sistema límbico desempeña un papel fundamental*. Contamos con suficientes datos para confirmar que el **núcleo accumbens se activa cuando escu-**

chamos música agradable y que decrece la activación de la amígdala cuando escuchamos música relajante.

PACIENTE DEMENCIADO Y MEMORIA EMOCIONAL

La emoción es un proceso por el cual sentimos que algo importante para nuestro bienestar está ocurriendo, a partir de lo que se desata un conjunto de cambios fisiológicos y del comportamiento. La memoria emocional es la capacidad de adquirir, almacenar y recuperar información relacionada con la emoción. El psicólogo suizo Edouard Claparéde describe un caso que ayuda a comprender el significado de la memoria emocional. Claparéde veía a una mujer que había perdido la capacidad de formar nuevas memorias personales. Una lesión cerebral le impedía recordar cualquier evento ocurrido después de la lesión. Todas las personas que la mujer había conocido después eran olvidadas a los instantes, y cada día Claparéde debía presentarse a su paciente sin que esta tuviese ningún registro de haberlo visto con anterioridad. Su memoria episódica, la relacionada con los conocimientos de hechos vividos, estaba destrozada. Un día Claparéde pensó en implementar una nueva estrategia. Escondió un alfiler en su mano derecha y, cuando saludó a su paciente, esta recibió un pinchazo. En la siguiente sesión, la paciente seguía sin recordar quién era Claparéde pero había un notable cambio: la paciente se negaba a estrechar la mano del psicólogo. Si bien ella no recordaba el evento sucedido, otro tipo de memoria estaba actuando: una memoria que le permitía asociar esa persona, no con un evento, sino con una situación emocional. El conocimiento explícito de las situaciones depende del hipocampo mientras que la memoria emotiva dependería de la amígdala. La paciente tenía dañado su hipocampo pero sus amígdalas seguían activas, recolectando información emocional. El recuerdo, ya sea consciente o inconsciente, de situaciones emocionalmente significativas tiene como finalidad el protegernos frente a situaciones amenazantes. Si metimos un dedo en un enchufe y tras ello recibimos un shock eléctrico, recordar con miedo esta situación nos protegerá de cometer otra vez el mismo error. Este simple mecanismo, el de asociar un estímulo con una emoción particular, nos permite que, frente a la presencia de ese estímulo o a cualquier indicador del mismo, nuestro cuerpo reaccione con dicha emoción avisándonos, de alguna manera, del peligro probable. Lo mismo ocurre con estímulos placenteros y emociones positivas. Diferentes investigaciones demuestran que las mismas respuestas emocionales se producen cuando uno experimenta directamente el estímulo desagradable del daño, y cuando uno se enfrenta a un estímulo desagradable observado en otros como dañino o sobre cuyo posible daño nos han informado.

Esto hace de la memoria emocional un mecanismo eficiente: recordamos mejor aquellas cosas que tienen un contenido emocional. Si traspolamos este concepto desarrollado por el psicólogo suizo Edouard Claparéde, a los efectos que provoca la música sobre pacientes con demencia, entenderemos que al escuchar estímulos de esta índole, inmediatamente el cerebro los conduce a todo tipo de experiencias previas, grabadas por su significación simbólica y afectiva en la memoria emocional, lo que posibilita a personas que atraviesan un proceso de desconexión progresiva, vincularse desde otra óptica, desde otro lugar, saludable, estimulante y satisfactoria para el paciente y su ámbito familiar.

MUSICOTERAPIA: LA MÚSICA COMO HERRAMIENTA EN PROGRAMAS DE NEUROREHABILITACIÓN

"La música es el verdadero lenguaje universal"
Carl Maria von Weber

Ya habiendo logrado comprender cómo el cerebro sano y enfermo receptan la música y los mecanismos neuronales intervinientes, resulta importante enfatizar en lo que, hoy en día y cada vez más en auge, es conocido como Musicoterapia. A través de la utilización clínica de la música, se buscan activar procesos fisiológicos y emocionales que permitan estimular funciones disminuidas o deterioradas y realzar tratamientos convencionales. Se han observado importantes resultados en pacientes con trastornos del movimiento, dificultad en el habla producto de un accidente cerebrovascular, demencias, trastornos neurológicos y en niños con capacidades especiales, entre otros.

En el siglo XIX y a principios del siglo XX, las investigaciones científicas realizadas a nivel cerebral abarcaban muchas áreas. El estudio de cada área en concreto, se realizaba de forma aislada empleando objetivos y métodos totalmente diferentes. Esta concepción mecánica del cerebro se ha transformado sustancialmente.

Por ejemplo, en la actualidad, la teoría de las inteligencias múltiples expuesta por Howard Gardner ha adquirido una gran relevancia. Esta propuesta viene a decir que nuestro cerebro es una gran red en la que existen ocho grandes bloques neuronales denominados inteligencias. Pues bien, este cambio en la concepción del cerebro trajo consigo la necesidad de conocer su funcionamiento en conjunto y no en partes. Esta necesidad, ha llevado a la unión de diferentes disciplinas científicas interrelacionadas, tales como biología, medicina y psicología, entre otros.

La Musicoterapia, entonces, surge de este proceso de relación entre disciplinas científicas y está adquiriendo gran importancia, al tiempo que está despertando un gran interés a nivel científico y médico. Esto es debido a la aplicabilidad que presenta frente a una amplia diversidad de problemas de salud humana de orden psicoanalítico aliviando ciertas dolencias corporales. Pues la salud emocional es fundamental para el ser humano.

Según la definición de la OMS, "el uso de la música o de los elementos musicales, el sonido, el ritmo, la melodía, la armonía; la Musicoterapia promueve la comunicación y apunta a desarrollar potencialidades y/o a restablecer funciones del individuo para que este pueda emprendar una mejor inte-

gración intra e interpersonal, en consecuencia alcanzar una mejor calidad de vida a través de la prevención y la rehabilitación".

La música puede ser una herramienta poderosa en el tratamiento de trastornos cerebrales y lesiones adquiridas ayudando a los pacientes a recuperar habilidades lingüísticas y motrices, ya que activa a casi todas las regiones del cerebro. Estudios de neuroimagen muestran que tanto al escuchar como al hacer música, se estimulan conexiones en una amplia franja de regiones cerebrales normalmente involucradas en la emoción, la recompensa, la cognición, la sensación y el movimiento. Las nuevas terapias basadas en la música pueden favorecer la neuroplasticidad -nuevas conexiones y circuitos- que compensan en parte las deficiencias en las regiones dañadas del cerebro.

La Academia de Ciencias de Nueva York ha publicado un monográfico sobre la importancia que tiene la música en la rehabilitación cerebral, en el desarrollo y en el tratamiento de alteraciones neuronales. La música es considerada un lenguaje especial dirigido, fundamentalmente, a comunicar, evocar e incluso reforzar emociones. Sin ningún lugar a dudas, un gran avance que muestra la necesidad que tenemos de vivir con la música, así como su potencial terapéutico.

Annals of de New York Academy of Science, en los Estados Unidos de América, ha desarrollado una interesante investigación sobre la implementación de la estimulación cognitiva y la rehabilitación basada en la música. En dicho monográfico, numerosos expertos mundiales en la materia, hacen un recorrido por los beneficios y posibilidades que tiene la música en el ámbito de las ciencias de la salud. Los autores destacan las intervenciones basadas en la música relativa a la enfermedad de Parkinson, a la demencia y a la enfermedad de Alzheimer.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y MUSICOTERAPIA

Las enfermedades neurológicas provocan en los afectados importantes discapacidades que repercuten, directamente, en la vida socio-laboral y familiar del paciente. Por lo que requieren cuidados específicos para llevar a cabo un proceso de rehabilitación. Entre estos cuidados se encuentra el uso de la Musicoterapia.

Según expone Stephan Koelsch, la música puede ser empleada como terapia para reducir el dolor, las preocupaciones y la ansiedad. Así, determinadas actuaciones que evocan emociones a través de la música, podrían ser el punto inicial de futuras terapias musicales. Koelsch afirma que, gracias a ella es posible regular emociones y estados de ánimo de los pacientes por la reactualización de momentos vividos anteriormente (evocación). Esto incluye reducir el dolor, las preocupaciones y la ansiedad, a través del proceso denominado "emociones evocadas por la música".

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 6,2 millones de personas mueren cada año por accidentes cerebrovasculares. Más de 50 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia. Según los cálculos, 35,6 millones de personas en todo el mundo padecen demencia, y se diagnostican 7,7 millones de casos nuevos cada año (la enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia y puede contribuir al 60%-70% de los casos). Por otro lado, la prevalencia de la migraña es superior al 10% en todo el mundo. Existen estudios recientes que demuestran que la música es una de las terapias empleadas para hacer frente a una enfermedad tan devastadora como es el Alzheimer. Y, ¿por qué? Según afirma un estudio reciente estos enfermos conservan sus recuerdos musicales, sea cual sea la fase en la que se encuentra la enfermedad. Todo parece indicar que la música la guardamos en un área cerebral diferente al resto de los recuerdos. Al igual que ésta, otras enfermedades, como el déficit de atención por hiperactividad, enfermedad de Parkinson, epilepsia, trastornos emocionales diversos, podrían tener en la música beneficios educacionales terapéuticos.

A partir de diversos tipos de música se pueden inducir diferentes estados de ánimo, los cuales pueden repercutir en tareas psicomotoras y cognitivas. Una de las variables importantes que intervienen en estos efectos se refiere a la clase de música que se escucha. En este sentido, existen principalmente dos tipos: la estimulante, que aumenta la energía corporal, induce a la acción y estimula las emociones y la sedante, que es de naturaleza melódica sostenida y se caracteriza por tener un ritmo regular, una dinámica predecible, consonancia armónica y un timbre vocal e instrumental reconocible, con efectos tranquilizantes.

En relación con las posibilidades terapéuticas de la música, se han publicado una gran cantidad de evidencias en diferentes tipos de pacientes. Los efectos terapéuticos, en parte, se dan gracias a que la música disminuye la ansiedad. Por ejemplo, una reducción del ritmo respiratorio y la presión sanguínea, así como menores puntuaciones en pruebas de ansiedad, en pacientes preoperatorios, después de escuchar música sedante. En el cerebro, la música actúa sobre ciertos neurotransmisores como la serotonina y noradrenalina mejorando el estado de ánimo de las personas. De esa manera, la música altera la actividad cerebral y la vuelve más lenta. Ello se debe a que el ritmo del cuerpo, el latido cardíaco, la respiración y las ondas cerebrales tienden a sincronizarse al compás de cierto tipo de música.

Es por lo antes expuesto que, la Musicoterapia, hoy en día, es reconocida como una disciplina científica que ha ido ganando adeptos entre los profesionales de la medicina, reconociéndola como una gran alternativa terapéutica.

CONCLUSIONES

La música y el cerebro…la música y las emociones, las patologías neurodegenerativas y la estrecha asociación entre estos factores que, a modo de juego de encastre, permiten al paciente que atraviesa un cuadro demencial, conectarse con un "otro" y sentirse pleno, simplemente con algo tan sencillo, como la letra de la canción preferida de su juventud, como

ese tango que escuchaba todos los días o con el que conquistó al amor de su vida…conectarse con un momento de placer inconmensurable que logra colmar el alma de alegrías y nostalgias, dentro de tanta confusión de ideas, dentro de ese universo de desorientación y aislamiento progresivo.

Y es que el mundo de las ciencias, cada vez comprueba con más regocijo, los efectos positivos de la música en nuestra biología cerebral, ya que posibilita enfrentar íntegramente enfermedades de deterioro progresivo.

Como vimos, la música, como instrumento terapéutico, activa varias zonas del cerebro que no implican necesariamente el uso de la memoria, esa función que fundamentalmente se ve afectada en enfermedades como el Alzheimer. Se ha demostrado que, desde lo emocional, la activación de la amígdala, de áreas neurológicas del placer y la recompensa, generan como respuesta en el paciente, afectividad positiva que puede ser utilizada favorablemente en programas de tratamiento de Neurorehabilitación.

Como se desarrolló a lo largo del presente trabajo, no caben dudas que las **emociones** desempeñan un papel esencial en la cognición. Nos permiten comprender, aprender y dar sentido a las cosas. Y al parecer, las melodías usan atajos para colarse en la parte emocional de nuestro cerebro y allí desencadenar tristeza, miedo, enfado, alegría. Como vimos, a diferencia de la mayoría de tareas cognitivas, como el lenguaje o la memoria, que están localizadas en áreas del cerebro concretas, la música carece de un circuito mental propio. Al escuchar una canción, el cerebro entero se activa. Desde las regiones que regulan el movimiento hasta los centros de emociones primarias, o los que procesan la sintaxis y la gramática del lenguaje. De hecho, según el divulgador científico Philip Ball, editor de la prestigiosa revista "Nature" y autor de "El instinto musical. Escuchar, pensar y vivir la música" (Turner, 2010), "el cerebro posee de forma natural estructuras para la musicalidad y usa esas herramientas de forma consciente o no. La música no es algo que escojamos hacer, sino que está en nuestras funciones motoras, cognitivas y auditivas. No podríamos eliminarla de nuestras culturas sin cambiar nuestros cerebros".

"Ningún otro estímulo involucra todas las zonas de nuestro aparato mental como la música", indica Ball. Además, pone en contacto el hemisferio derecho con el izquierdo, la lógica con la emoción. "Es gimnasia para la mente", añade este divulgador. Cuando oímos un tema, el oído envía la información al tronco encefálico y de ahí pasa al córtex auditivo. Desde ahí, es procesada por diferentes regiones que incluso realizan tareas que se solapan. En cuanto el córtex primario auditivo –ubicado en el lóbulo temporal, detrás de las orejas– recibe la señal musical, se activa el cerebro primitivo: los circuitos del tiempo tratan de captar el ritmo y el pulso; el tálamo rastrea la señal para ver si hay indicios de peligro que requieran una acción inmediata de respuesta; el tálamo se comunica con la amígdala, que produce una respuesta emocional. Por ejemplo, si se detectara peligro en la señal sonora, la amígdala desencadenaría miedo (de nuevo las emociones en marcha). Una vez realizado este primer escaneado de la melodía, el cerebro comienza a diseccionar el sonido. El hipocampo busca recuerdos asociados; el área de Brocca, asociada al lenguaje, revisa los aspectos sintácticos de la música, las frases, las estrofas, los estribillos; y el córtex prefrontal genera expectativas.

Por lo antes expuesto es que, la presente monografía tuvo como principal objetivo y eje directriz, el hacer un humilde aporte a esta temática cada vez más en boga, para enfatizar en la utilización de la Musicoterapia como herramienta fundamental de estimulación cognitiva, para ampliar estrategias de intervención y poder ir más allá del ejercicio clínico en consultorio, escritorio distante de por medio, en un ambiente frío, racional, lógico, objetivo… Considero que es necesario e imprescindible, inmiscuirnos en el mundo del paciente demenciado, más allá de la sintomatología observable, y adentrarnos en aquellos aspectos que también constituyen nuestro ser y que en algún tiempo de nuestro camino de vida, hicieron de nosotros quienes hoy somos. De esto se trata relacionarnos con la música, sentir, apreciar, vivir, aún cuando nuestras funciones cerebrales ya no respondan como antes…

Para el familiar de un paciente en proceso demencial, no deja de ser un desafío diario el poder comunicarse, ya no con palabras, con entendimiento, con razonamiento y lógica, sino con gestos, miradas, olores, sonidos, música que conlleva afecto, sentimiento, pasión.

De mi experiencia clínica como Psicóloga en Institutos de Neurorehabilitación, rescato la mirada profunda de pacientes que, en ese sinfín de preguntas, incertidumbres y confusión, logran revivir momentos y traer al recuerdo, anécdotas, episodios de vida, tiempos, historias, emociones, afectos. Alegrías y tristezas, nostalgias y añoranzas, placer, satisfacción, gozo, júbilo. Porque si de algo podemos estar seguros, es que también logran a través de la música desconectarse del dolor de la "pérdida de lo que fueron" y continuar apostando a la vida, esa vida en la que sólo hacen falta unos pocos acordes y tonos… para colorear los días grises.

BIBLIOGRAFIA

•ARMAS, Segundo (2013) "Musicoterapia en los extremos de la vida". Documento extraído en formato PDF de https://es.slideshare.net/mariagraziagonzales/musicoterapia-en-los-extremos-de-la-vida-dr-segundo-armas-spemac

•BRUSCO, Luis (2017) "Cerebro y musicalidad". Documento extraído de m.veintitres.com.ar/article/details/119018/cerebro. Marzo 2017 en Revista Veintitres

•CALVO MERINO Beatriz, SEL Alejandra (2013) "Neuroarquitectura de la emoción musical" Documento extraído de www.neurologia.

com. Revista Neurológica 2013; 56 (5): 289-297.
•DUQUE Pablo, GEMA SORIA Urios, GARCÍA MORENO José M. (2011) "Música y Cerebro: Fundamentos neurocientíficos y trastornos musicales". Documento extraído de www.neurologia.com. Revista Neurológica 2011; 52 (1): 45-55
•ESTAPÉ Núria (2014) "La música es el lenguaje del cerebro" Documento extraído de http://www.madrimasd.org/canales/salud-biomedicina/tendencias/la-musica-es-el-lenguaje-del-cerebro.
•GOLEMAN Daniel (1996) "La inteligencia emocional" Editorial KAYROS
KOELSCH Stefan (2012) "Musica, emociones & Neurociencias" Documento extraído de https://neurocienciaparapsicologos.com/2012/09/29/musica-emociones-neurociencia/
•KOELSCH Stefan (2015) "Music evoked emotions:principles, brain correlates, and a implications for therapy. Annals of The New York Academy of Sciences"
•KOFFMAN Raúl (2012) "Usar el cerebro. La música es el lenguaje del cerebro". Documento extraído de http://raulkoffman.com/wp-content/uploads/2012/07/Usar-el-cerebro.pdf
•MANES, Facundo (2015). "¿Qué le hace la música a nuestro cerebro?" Diario El País. Ciencia Neurociencia. Buenos Aires.
•PARAMÁ Anabel (2015) "Música y neurociencia se alían en la reducción de trastornos mentales" Documento extraído de http://www.tendencias21.net/Musica-y-neurociencia-se-alian-en-la-reduccion-de-trastornos-mentales_a41023.html
•PERETZ, Isabelle; COLTHEART Max (2003). "Modularity of Music Proccesing. Review Nature Neuroscience" Universidad de Montreal. Documento extraído de http://www.nature.com/natureneuroscience. Volumen 6, July 2003.
•"PSICOLOGÍA DE LA MÚSICA Y EDUCACIÓN MUSICAL" (1999). Madrid. Visor Distribuciones.
SÁEZ, Cristina (2013) "Música, cerebro y emociones" Documento extraído de http://www.lavanguardia.com/musica/20101218/54090264282/musica-para-las-neuronas.html#ixzz2M2CBPWui
•VALLEJO LASO, María Teresa (2015). "El poder de la música sobre las emociones"
•VUILLEUMIER P. & TROST W. (2015). "Music and emotions: from enchantment to entrainment. Annals of The New York Academy of Sciences

¿POR QUÉ HABLAR DE DEGENERACIÓN CORTICOBASAL? PENSANDO MÁS ALLÁ DEL ALZHEIMER

Dr. Marcelo Sampaño
Médico Neurólogo

Las enfermedades neurodegenerativas tienen su diagnóstico definitivo a través de la anatomía patológica. La forma más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer; existe una tendencia a asignar este nombre a todo déficit cognitivo progresivo que aparece más allá de la 5° década.

La Degeneración Corticobasal (DCB) es una de las patologías que llamamos ***taupatía***, las cuales se definen por el acúmulo de la proteína TAU fosforilada. Se incluye en este grupo la demencia frontotemporal (DFT), la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), la enfermedad de Parkinson familiar, la demencia pugilística, el complejo Parkinson-demencia-ELA, la Atrofia Multisistémica, el síndrome de Down entre otras. La proteína TAU alterada también participa en el proceso de la enfermedad de Alzheimer.

La DCBes un cuadro definido por Rebeiz et al en 1968. Había sido mencionado desde principios del siglo XX bajo diferentes denominaciones y con especificaciones insuficientes o mal definidas; esto suele ocurrir en las patologías de baja incidencia y presentación multiforme como la que nos ocupa.

Al definir el cuadro (Rebeiz) centró el diagnóstico en el llamadosindrome corticobasal y se le dio el nombre de Degeneración Corticodentobasal. Descripciones posteriores desecharon la partícula"dento" por la ausencia de lesiones en el núcleo dentado del cerebelo al cual la misma refería.

Recién en 1989, Gibbs et al popularizan e imponen el nombre Degeneración Corticobasal Gangliónica que es el usado en la actualidad; en 1996 la Academia de Neurología de Estados Unidos configura los estándaresdiagnósticosasí como los criterios de inclusión y exclusión.Si bien estos criterios se centran en la descripción de los síntomas y signos que constituyen el llamado complejo o síndrome corticobasal, éste dista de ser la única forma clínica posible de presentación de la enfermedad. Estudios recientes anatomopatológicos sugieren que probablemente ni siquiera sea la más frecuente , dado que en muchas series la expresión predominante es la demencia frontal tipo enfermedad de Pick o en menor medida los cuadros similares a la PSP, las afasias no fluentes progresivas con o sin apraxia verbal y más excepcionalmente la demencia posterior o atrofia posterior .

La DCB se trata de una patología poco común que se calcula en un 0,2 a 0,6 % del total de las demencias con una edad de comienzo de 70 +- 8 años, ligeramente más frecuente en el género masculino y una sobrevida estimada de 6 +-2,3 años.

No se han podido establecer factores de riesgo fehacientes, en parte debido a la rareza del cuadro. La predisposición genética para la DCB no ha sido demostrada a pesar de varios estudios que mencionaban diferentes polimorfismos del gen MAPT codificador de la proteína Tau, pero los resultados no fueron concluyentes.

El diagnóstico recae primordialmente en la clínica,basándose ésta en los cuadros sindromáticos relatados para la patología.

Complejo corticobasal
Parkinsonismo asimétrico de escasa expresión inicial y resistente a la LDopa
Mioclonía espontánea y refleja especialmente en los miembros
Deterioro cognitivo leve al inicio
Síntomas focales corticales en especial de ubicación parietal
Síntomas de desconexión hemisférica mano ajena o similar
Distonía postural de un miembro

Demencia frontal
Rápidapérdida de habilidades sociales y precoz trastorno apráxico

Afasia no fluente progresiva con o sin apraxia verbal

Sindrome tipo demencia frontotemporal
Conductas desapropiadas de tipo social y sexual con relativa indemnidad cognitiva inicial

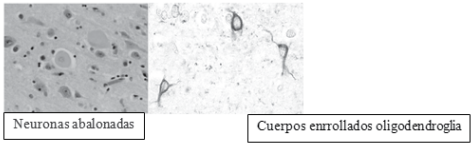
Sindrome de atrofia cortical posterior
Afectaciónde campo visual, síndrome de Ghertsmann incompleto, síndrome de Balint, desatención visual.

Además de la clínica, puede recurrirse a diferentes estudios de imágenes como SPECT, PET, DAT. Todos presentan clásicamente hipometabolismo o hipoperfusión en las partes más anteriores de los lóbulos frontal y parietal con distribución asimétrica.En la RMN se observa atrofia asimétrica en la misma distribución y adelgazamiento del tercio anterior del cuerpo calloso y de la parte frontal del núcleo caudado. En la espectroscopía se verifica disminución de la colina en la convexidad que lo diferencia de la PSP. En LCR aparece aumento de la proteína TAU y de la TAU-fosforilada. Los estudios de isoformas de la proteína que permiten diferenciarlo de otras taupatías se expresan solamente en parénquima encefálico.

El diagnóstico definitivo de la DCB solo es posible con anatomía patológica. Desde el punto de vista macroscópico se observa atrofia marcada asimétrica frontoparietal. Los ca-

sos de afasia progresiva comprometen el área de Broca y en la atrofia posterior las lesiones se concentran en el lóbulo occipital. En los ganglios de la base es habitual el compromisodel estriado y la parte anterolateral del tálamo.El tronco encefálico se encuentra conservado aunque al corte hay despigmentación de Sustancia Nigra.

Desde el punto de vista microscópico la lesión más patognomónica son las neuronas abalonadas, los somas neuronales están edematizados, vacuolados con inclusiones TAU positivas. La degeneración compromete a las prolongaciones neuronales por lo cual difumina el límite entre sustancia gris y blanca. Las regiones más afectadas son las capas 3, 5 y 6 de corteza cerebral, el cíngulo, la amígdala, la corteza insular y el claustro. En estadios avanzados, despoblamiento neuronal y gliosis. Afecta también a la glía en especial a los astrocitos produciendo las placas astrocíticas. También hay inclusiones en la oligodendroglia.



Diagnósticos diferenciales:

•Parálisis Supranuclear Progresiva: desde el punto de vista clínico, la PSP tiende a ser más simétrica, presenta parálisis de la mirada vertical, tiene mayor deterioro cognitivo y trastornos posturales desde el inicio de la enfermedad. No aparecen habitualmente signos de compromiso focal y puede presentar algunos signos de tipo cerebeloso que nunca existen en la DCB.

•Demencia frontotemporal ligada al cromosoma 17: es un parkinsonismo asimétrico al igual que la DCB y similar edad de comienzo, pero en este cuadro hay historia familiar dado que la transmisión es autosómica dominante.No son frecuentes los síntomas focales parietales, los trastornos de conducta son más precoces y el deterioro cognitivo más rápido. Puede realizarse estudio genético molecular.

Enfermedad de Pick: debemos diferenciarlo de la forma frontal de la DCB. En ausencia de otros elementos del complejo corticobasal, es indistinguible y el diagnóstico diferencial sólo es posible por AP.

•Enfermedad de Creuztfeld-Jacob: se asemeja por el mioclono y la presencia de síndrome extrapiramidal de tipo rígido pero el deterioro cognitivo es más rápido, hay compromiso cerebeloso, a veces compromiso de pares craneales, antecedente epidemiológico o familiar (formas genéticas) y contamos con el EEG característico con ritmo mμ y descargas semiperiódicas.

•Demencia de Cuerpos de Lewi: clínicamente son cuadros muy diferentes, ésta se caracteriza por un parkinsonismo leve, deterioro cognitivo fluctuante y alucinaciones visuales vívidas que empeoran con la medicación neuroléptica, la asociación es de tipo anatomopatológico dado que entre el 10-30% de la DCB puede tener inclusiones de cuerpos de Lewi.

Tener presente la existencia del amplio espectro de las taupatías permitirá realizar diagnósticos precisos en el campo de las demencias y también de los movimientos anormales, la DCB participa de ambas cuestiones de manera ostensible. Las investigaciones relacionadas con Tau están dirigidas a identificar mecanismos comunes (o diferentes) del Alzheimer, los trastornos frontotemporales, PSP y DCB, así como biomarcadores que podrían indicar riesgo y progresión de la enfermedad y mejorar el diagnóstico. Estos resultados acelerarían el desarrollo de nuevos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

•Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol 1968; 18: 20-33.

•Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. Brain 1989; 112: 1171-1192.

•Lang AE. Corticobasal degeneration: an update. San Diego: Annual Courses of the American Academy of Neurology. 2000.

•Wadia PM, *Lang*AE. *The many faces of corticobasal degeneration***.** Parkinsonism Relat Disord 2007;13 Suppl 3: S336– 40. 10.

LA ALIMENTACIÓN Y EL VÍNCULO CON EL ALZHEIMER UNA DIETA NO SALUDABLE PODRÍA ACELERAR ESA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

Luis Ignacio Brusco*

Medico Neurologo Y Psiquiatria. Presidente De La Asociacion Alzheimer Argentina

Director De Fundacion Humanas

Presidente De La Asociacion Neuropsiquiatrica Argentina

Director Del Centro Y La Carrera De Especialista En Neurologia Cognitiva Y Neuropsiquiatria

En personas con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, una dieta saludable baja en grasas y azúcares podría convertirse en una intervención preventiva relevante. Así lo reveló un estudio en el que participamos investigadores de Argentina, México y Uruguay, quienes realizaron un estudio experimental con animales de laboratorio en el departamento de Fisiología de la facultad de medicina de la Universidad de Buenos Aires. (Dto. de Fisiología, Fmed., UBA)

Los resultados apoyan la teoría de que la dieta no saludable 'acelera' los mecanismos patogénicos que se disparan en el cerebro en etapas tempranas del Alzheimer y funcionaría como un tercer modulador negativo de la evolución de la enfermedad, después de la edad y la predisposición genética.

Una serie de estudios ya había demostrado que el deterioro cognitivo es más pronunciado en pacientes con Alzheimer que padecen alteraciones metabólicas y vasculares. Ahora, los investigadores echaron luz sobre los mecanismos biológicos que vincularían a esos factores.

Junto a la Dra. Laura Morelli (Instituto Leloir) y el Dr. Reyes Tosso (Dto, de Fisiología, Fmed, UBA) ideamos experimentos con roedores transgénicos que recrean formas tempranas del Alzheimer, cedidos por la Universidad McGill en Montreal, Canadá. Y compararon su evolución con la de otros roedores controles.

La dieta rica en grasas y calorías alteró los mecanismos de defensa de las neuronas

Tal como se describe en la revista "Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease", la mitad de los animales de cada grupo fue alimentada desde el destete hasta los seis meses con una dieta estándar y la otra mitad con una dieta rica en grasas y azúcares, que se conoce como "dieta occidental". Al cabo de ese período, los roedores pasaron por pruebas comportamentales que evalúan memoria y aprendizaje.

Asimismo, los científicos efectuaron estudios moleculares del cerebro, "especialmente del hipocampo, la principal zona afectada en el Alzheimer por la acumulación de la proteína péptido beta- amiloide y dedicada a la memoria", explicó Morelli.

La dieta rica en grasa y calorías alteró los "mecanismos de defensa" de las neuronas de todos los animales y sólo empeoró el aprendizaje y la memoria de muy corto plazo en los que modelan o simulan la enfermedad de Alzheimer.

Observamos la disminución de expresión en hipocampo del gen Sirtuina 1, regulador 'maestro' del metabolismo energético, sobrevida celular y neuroprotección . También comprobamos que el 'apagado' del gen Sirtuina 1 inhibe a otros dos genes que son muy importantes, PGC-1, que promueve la funcionalidad mitocondrial y la actividad antioxidante, y SOD2, que impide la acumulación de especies reactivas del oxígeno dentro de la mitocondria, silenciándose de este modo las vías que protegen al cerebro de situaciones que atentan contra su correcto funcionamiento.

Ya se sabía que una dieta rica en grasas y azúcares se asocia con el riesgo de padecer diabetes y Alzheimer. "Nuestro estudio refuerza el impacto que tiene la dieta no saludable en el metabolismo cerebral del péptido beta-amiloide, incrementando su producción y modifi cándolo patológicamente, y en la resiliencia (capacidad de defensa y recuperación) neuronal, disminuyendo así la habilidad de las neuronas de adaptarse a situaciones de estrés", indicó la investigadora de la FIL.

El trabajo apoya la intervención en la dieta a nivel poblacional como una estrategia no farmacológica relevante, al menos en personas de 45 a 50 años con factores de riesgo genéticos y vasculares para el Alzheimer". Este trabajo ideado en conjunto fue liderado por la Dra.Morelli, quien además es directora del Programa de Medicina Traslacional para Innovaciones en Investigación, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, que cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva y el Conicet.

Del avance también participaron científicos del Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta (Cenecon-UBA), de la Facultad de Medicina de la UBA, de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Universidad de la República, en Uruguay.

BIBLIOGRAFIA

•Albuquerque, M. S., et al., 2015. Regional and sub-regional differences in hippocampal GABAergic neuronal vulnerability in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 7, 30.

•Arnold, S. E., et al., 2014. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. Neurobiol Dis. 67, 79-87.

•Beilharz, J. E., et al., 2014. Short exposure to a diet rich in both fat and sugar or sugar alone impairs place, but not object recognition memory in rats. Brain Behav Immun. 37, 134-41.

•Boirie, Y., 2003. Insulin regulation of mitochondrial proteins and oxidative phosphorylation in human muscle. Trends Endocrinol Metab. 14, 393-4.

•Boitard, C., et al., 2014. Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. Brain Behav Immun. 40, 9-17.

•Brinton, R. D., 2008. Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. Adv Drug Deliv Rev. 60, 1504-11.

•Brunet, A., et al., 2004. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. Science. 303, 2011-5.

•Calon, F., et al., 2004. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. Neuron. 43, 633-45.

•Canto, C., Auwerx, J., 2012. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD(+)? Pharmacol Rev. 64, 166-87.

•Cao, D., et al., 2007. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. J Biol Chem. 282, 36275-82.

•Cole, S. L., Vassar, R., 2007. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. Mol Neurodegener. 2, 22.

•Corpas, R., et al., 2016. SIRT1 Overexpression in Mouse Hippocampus Induces Cognitive Enhancement Through Proteostatic and Neurotrophic Mechanisms.

•Chacko, B. K., et al., 2014. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. Clin Sci (Lond). 127, 367-73.

•Davidson, T. L., et al., 2013. Inter-relationships among diet, obesity and hippocampal-dependent cognitive function. Neuroscience. 253, 110-22.

•Di Paolo, G., et al., 2002. Decreased synaptic vesicle recycling efficiency and cognitive deficits in amphiphysin 1 knockout mice. Neuron. 33, 789-804.

•Farr, S. A., et al., 2008. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. Endocrinology. 149, 2628-36.

•Freund, T. F., Buzsaki, G., 1996. Interneurons of the hippocampus. Hippocampus. 6, 347-470.

•Frost, J. L., et al., 2013. Pyroglutamate-3 amyloid-beta deposition in the brains of humans, non-human primates, canines, and Alzheimer disease-like transgenic mouse models. Am J Pathol. 183, 369-81.

•Galeano, P., et al., 2014. Longitudinal analysis of the behavioral phenotype in a novel transgenic rat model of early stages of Alzheimer's disease. Front Behav Neurosci. 8, 321.

•Gao, J., et al., 2010. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. Nature. 466, 1105-9.

•Granholm, A. C., et al., 2008. Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. J Alzheimers Dis. 14, 133-45.

•Gzielo, K., et al., 2016. Long-Term Consumption of High-Fat Diet in Rats: Effects on Microglial and Astrocytic Morphology and Neuronal Nitric Oxide Synthase Expression. Cell Mol Neurobiol.

•Han, L., et al., 2010. SIRT1 is regulated by a PPAR{gamma}-SIRT1 negative feedback loop associated with senescence. Nucleic Acids Res. 38, 7458-71.

•Hayashida, S., et al., 2010. Fasting promotes the expression of SIRT1, an NAD+ -dependent protein deacetylase, via activation of PPARalpha in mice. Mol Cell Biochem. 339, 285-92.

•Heyward, F. D., et al., 2012. Adult mice maintained on a high-fat diet exhibit object location memory deficits and reduced hippocampal SIRT1 gene expression. Neurobiol Learn Mem. 98, 25-32.

•Hishikawa, N., et al., 2016. Cognitive and affective functions in Alzheimer's disease patients with metabolic syndrome. Eur J Neurol. 23, 339-45.

•Hughes, T. M., Craft, S., 2015. The role of insulin in the vascular contributions to age-related dementia. Biochim Biophys Acta.

•Jawhar, S., et al., 2011. Pyroglutamate amyloid-beta (Abeta): a hatchet man in Alzheimer disease. J Biol Chem. 286, 38825-32.

Julien, C., et al., 2010. High-fat diet aggravates amyloid-beta and tau pathologies in the 3xTg-AD mouse model. Neurobiol Aging. 31, 1516-31.

•Kadish, I., et al., 2009. Hippocampal and cognitive aging across the lifespan: a bioenergetic shift precedes and increased cholesterol trafficking parallels memory impairment. J Neurosci. 29, 1805-16.

•Kalback, W., et al., 2002. APP transgenic mice Tg2576 accumulate Abeta peptides that are distinct from the chemically modified and insoluble peptides deposited in Alzheimer's disease senile plaques. Biochemistry. 41, 922-8.

•Kawarabayashi, T., et al., 2001. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 21, 372-81.

•Kim, D., et al., 2007. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. EMBO J. 26, 3169-79.

•Knight, E. M., et al., 2014. High-fat diet-induced memory impairment in triple-transgenic Alzheimer's disease (3xTgAD) mice is independent of changes in amyloid and tau pathology. Neurobiol Aging. 35, 1821-32.

•Kuperstein, I., et al., 2010. Neurotoxicity of Alzheimer's disease Abeta peptides is induced by small changes in the Abeta42 to Abeta40 ratio. EMBO J. 29, 3408-20.

•Leal, M. C., et al., 2013. Transcriptional Regulation of Insulin-degrading Enzyme Modulates Mitochondrial Amyloid beta (Abeta) Peptide Catabolism and Functionality. J Biol Chem. 288, 12920-31.

•Lee, Y. S., Silva, A. J., 2009. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. Nat Rev Neurosci. 10, 126-40.

•Leon, W. C., et al., 2010. A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellu-

lar amyloid-beta-associated cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 20, 113-26.
•Maesako, M., et al., 2015. High Fat Diet Enhances beta-Site Cleavage of Amyloid Precursor Protein (APP) via Promoting beta-Site APP Cleaving Enzyme 1/Adaptor Protein 2/Clathrin Complex Formation. PLoS One. 10, e0131199.
•Mandler, M., et al., 2012. Detection of peri-synaptic amyloid-beta pyroglutamate aggregates in early stages of Alzheimer's disease and in AbetaPP transgenic mice using a novel monoclonal antibody. J Alzheimers Dis. 28, 783-94.
•Martino Adami, P. V., et al., 2015. Synaptosomal bioenergetic defects are associated with cognitive impairment in a transgenic rat model of early Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab.
•Mehla, J., et al., 2014. Experimental induction of type 2 diabetes in aging-accelerated mice triggered Alzheimer-like pathology and memory deficits. J Alzheimers Dis. 39, 145-62.
•Mellendijk, L., et al., 2015. Impact of Nutrition on Cerebral Circulation and Cognition in the Metabolic Syndrome. Nutrients. 7, 9416-39.
•Michan, S., et al., 2010. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. J Neurosci. 30, 9695-707.
•Min, S. W., et al., 2013. Sirtuins in neurodegenerative diseases: an update on potential mechanisms. Front Aging Neurosci. 5, 53.
•Molteni, R., et al., 2002. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. Neuroscience. 112, 803-14.
•Nicholls, D. G., 2008. Oxidative stress and energy crises in neuronal dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 1147, 53-60.
•Pancani, T., et al., 2013. Effect of high-fat diet on metabolic indices, cognition, and neuronal physiology in aging F344 rats. Neurobiol Aging. 34, 1977-87.
•Parra-Damas, A., et al., 2014. Crtc1 activates a transcriptional program deregulated at early Alzheimer's disease-related stages. J Neurosci. 34, 5776-87.
•Pathak, D., et al., 2015. The role of mitochondrially derived ATP in synaptic vesicle recycling. J Biol Chem. 290, 22325-36.
•Pedros, I., et al., 2014. Early alterations in energy metabolism in the hippocampus of APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 1842, 1556-66.
•Peng, Y., et al., 2016. Mitochondrial dysfunction precedes depression of AMPK/AKT signaling in insulin resistance induced by high glucose in primary cortical neurons. J Neurochem.
•Perez-Garmendia, R., et al., 2014. Identification of N-terminally truncated pyroglutamate amyloid-beta in cholesterol-enriched diet-fed rabbit and AD brain. J Alzheimers Dis. 39, 441-55.
•Petrov, D., et al., 2015. High-fat diet-induced deregulation of hippocampal insulin signaling and mitochondrial homeostasis deficiences contribute to Alzheimer disease pathology in rodents. Biochim Biophys Acta. 1852, 1687-99.
•Picard, F., et al., 2004. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. Nature. 429, 771-6.
•Puigserver, P., et al., 1998. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell. 92, 829-39.
•Qin, W., et al., 2009. PGC-1alpha expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia. Arch Neurol. 66, 352-61.
•Radi, R., 2013. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. J Biol Chem. 288, 26464-72.
•Rodgers, J. T., et al., 2005. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. Nature. 434, 113-8.
Roher, A. E., et al., 2009. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 5, 18-29.
•Ruiz, H. H., et al., 2016. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. Alzheimers Dement. 12, 851-61.
•Saido, T. C., et al., 1995. Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques. Neuron. 14, 457-66.
•Sallam, H. S., et al., 2015. Peripheral adipose tissue insulin resistance alters lipid composition and function of hippocampal synapses. J Neurochem. 133, 125-33.
•Sambamurti, K., et al., 2004. Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. Curr Drug Targets. 5, 517-28.
•Schilling, S., et al., 2008. Glutaminyl cyclase inhibition attenuates pyroglutamate Abeta and Alzheimer's disease- like pathology. Nat Med. 14, 1106-11.
•Schoonjans, K., et al., 1996. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res. 37, 907-25.
•Setkowicz, Z., et al., 2015. Does Long-Term High Fat Diet Always Lead to Smaller Hippocampi Volumes, Metabolite Concentrations, and Worse Learning and Memory? A Magnetic Resonance and Behavioral Study in Wistar Rats. PLoS One. 10, e0139987.
•Sik, A., et al., 1995. Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study. J Neurosci. 15, 6651-65.
•Silva, M. C., et al., 2005. Transitory gliosis in the CA3 hippocampal region in rats fed on a ketogenic diet. NutrNeurosci. 8, 259-64.
•Sparks, L. M., et al., 2005. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle. Diabetes. 54, 1926-33.
•Stranahan, A. M., et al., 2008. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. Hippocampus. 18, 1085-8.
•Thirumangalakudi, L., et al., 2008. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. J Neurochem. 106, 475-85.
•Van der Harg, J. M., et al., 2015. Neuroinflammation is not a Prerequisite for Diabetes-induced Tau Phosphorylation. Front Neurosci. 9, 432.
•Van Dijk, G., et al., 2015. Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration. Front Neurosci. 9, 173.
•Vaziri, H., et al., 2001. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. Cell. 107, 149-59.
•Whishaw, I. Q., et al., 2001. Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal. Dev Psychobiol. 39, 151-70.

•White, C. L., et al., 2009. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet. Neurobiol Dis. 35, 3-13.
•White, M. F., 2014. IRS2 integrates insulin/IGF1 signalling with metabolism, neurodegeneration and longevity. Diabetes Obes Metab. 16 Suppl 1, 4-15.
•Wilson, E. N., et al., 2016. Intraneuronal Amyloid Beta Accumulation Disrupts Hippocampal CRTC1-Dependent Gene Expression and Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer Disease. Cereb Cortex.
•Winocur, G., Greenwood, C. E., 2005. Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in a rat model. Neurobiol Aging. 26 Suppl 1, 46-9.
•Xu, B. L., et al., 2015. Effects of Caloric Intake on Learning and Memory Function in Juvenile C57BL/6J Mice. Biomed Res Int. 2015, 759803.
•Zhao, L., et al., 2004a. Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer's disease intervention. J Neurosci. 24, 11120-6.
•Zhao, Q., et al., 2004b. Detrimental effects of the ketogenic diet on cognitive function in rats. Pediatr Res. 55, 498-506.

EN BUSQUEDA DE LA "FIRMA GENÉTICA Y MOLECULAR " DEL ALZHEIMER

Luis Ignacio Brusco*

Medico Neurologo Y Psiquiatria. Presidente De La Asociacion Alzheimer Argentina

Director De Fundacion Humanas

Presidente De La Asociacion Neuropsiquiatrica Argentina

Director Del Centro Y La Carrera De Especialista En Neurologia Cognitiva Y Neuropsiquiatria

Pocas enfermedades como el Alzheimer transforman tanto a las personas. Esta enfermedad comienza afectando la memoria de las cuestiones recientes, pero además ocurren problemas conductuales relacionados con un cambio de personalidad. Empieza con falta de motivación, generándose apatía ya en el comienzo de la enfermedad. Afecta luego la mayoría de las funciones intelectuales, produciendo un gran desconcierto y angustia en los familiares del que padece este problema. Muchos trabajos y protocolos farmacológicos para la enfermedad de Alzheimer han fracasado, debido quizás a algunos conceptos erróneos acerca del origen de la enfermedad (fisiopatología). Hasta ahora, dos fueron las líneas centrales de investigación: una, sobre el tratamiento farmacológico para que este tenga un efecto paliativo o, mejor aún, para que sea capaz de detener la enfermedad; otra, sobre el diagnóstico cierto y precoz de esta dolencia (antes de que se exprese clínicamente). Estos últimos han marcado un claro adelanto en cuanto a la prevención primaria, ya que se obtuvieron diversos estudios que permitieron no sólo acercarse al diagnóstico de certeza, sino también poder sospechar en forma preclínica la existencia de la enfermedad. Los estudios genéticos permiten observar genes de riesgo para padecer la enfermedad que –se sabe– presentan una predisposición que aumenta el riesgo de padecerla. Pero esto no sucede en forma terminante, sino que existen otros factores que intervienen. Por eso, este tipo de herencia es llamada "multifactorial". Es decir, son genes que se expresan pero que deben ir de la mano con otros factores para que se desencadene la patología. Entonces, el diagnóstico de riesgo preclínico es clave para poder cambiar factores de riesgo modificables, pues se puede seleccionar a la población de riesgo y priorizar la prevención de los fenómenos que impliquen precisamente un aumento de ese riesgo (por ejemplo, trastornos comunes como presión arterial, colesterol y glucemia o traumatismo de cráneo, que incrementa el riesgo de presentar esta demencia degenerativa). Es por estas razones que hoy la genética demuestra la importancia del detectar el riesgo muy precozmente: para poder generar prevención primaria (se considera que los primeros fenómenos fisiopatológicos suceden treinta años antes de que comiencen los síntomas clínicos). Nuestro grupo del programa de Alzheimer (Pronadial-UBA) ha detectado hace tiempo la característica de la población Argentina. Se conoce que casi un 50% de los pacientes con Alzheimer presentan un gen predisponente llamado "ApoE4" (apolipoproteína E4). Actualmente, nuestro equipo se encuentra abocado al estudio de otros genes de riesgo para padecer Alzheimer en la población argentina.

Hasta la fecha, se han realizado estudios del perfil genético de pacientes con enfermedad de Alzheimer en América del Norte y Europa. Ahora, una red de científicos y médicos de Argentina se encamina a lograr el mismo objetivo en el país, lo cual podría favorecer estrategias de detección y terapéutica.

Los investigadores pertenecen al Instituto Leloir, el Centro de Neuropsiquiatría y Neurología Cognitiva de la UBA, el Hospital Eva Perón (de San Martín) y el Instituto Mercedes y Martín Ferreyra, en Córdoba, y cuentan con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva y el Conicet.

Sus investigaciones buscan revelar la "firma molecular", la colección de genes y otras moléculas alteradas que se presentan en el ADN del afectado por esta enfermedad neurodegenerativa.

"Estamos interesados en determinar la firma molecular de nuestra población analizando pacientes con Alzheimer provenientes de diversas regiones del país", dijo la directora del Programa de Medicina Traslacional para Innovaciones en Investigación, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, la doctora Laura Morelli, investigadora del Conicet en el Laboratorio de Amiloidosis y Neurodegeneración del Instituto Leloir, "De este modo, apuntamos a generar diagnósticos y tratamientos personalizados y más efectivos".

En la actualidad, el consorcio de científicos y médicos está reclutando, en diferentes provincias, 1.000 personas mayores de 65 años: 500 pacientes con diagnóstico clínico de Alzheimer probable y 500 controles sin deterioro cognitivo. En todos los casos, se analizan las muestras de saliva.

Según explicó Morelli, los análisis genéticos que emprenderán aportarán información novedosa respecto a los estudios realizados en la población europea y de América del Norte y servirán para predecir el riesgo de contraer la enfermedad. "Para fin de año, esperamos contar con los primeros resultados", indicaron Morelli y el doctor Luis Brusco, director del Centro de Neurología Cognitiva del Hospital de Clínicas de la UBA (CENECON-UBA) y presidente de Alzheimer Argentina.

El programa también impulsa estudios, liderados por el Instituto Mercedes y Martín Ferreyra, que buscan usar células de la piel reprogramadas para desarrollar un modelo experimental que ilumine sobre nuevos aspectos celulares y moleculares de la enfermedad. En conjunto estos estudios abren una nueva posibilidad para identificar nuevos biomarcadores (gen, proteína u otra sustancia) y parámetros celulares que sirvan para predecir el riesgo y definir blancos terapéuticos para nuevos tratamientos. Por ahora, no existen métodos de diagnóstico temprano ni tratamientos efectivos para prevenir, detener o enlentecer su progresión.

Por ahora, pareciera que se ha modificado el camino de investigación, ya que se ha está empezando a investigar sobre genes y otras proteínas y no sólo sobre la beta-amiloide, que hasta ahora no ha dado resultados beneficiosos. Existe otra posibilidad que es una proteína llamada "tau", propia de la neurona y que, al fosforilarse erróneamente, se pliega en forma patológica generando este característico ovillo. Esta misma proteína ocasiona un proceso evolutivo característico donde se va plegando con una secuencia que sigue la anatomía cerebral y clínica de esta enfermedad. Es así que se ha planteado que podríamos haber estado investigando por el camino equivocado, y ya se están comenzando a estudiar desde marcadores cerebrales para esta proteína hasta fármacos que inhibirían su producción anormal. Se sabe además que si retrasáramos cinco años el comienzo de la enfermedad, se disminuiría a la mitad la cantidad de personas que la padecen, considerando que el otro gran factor de riesgo es la vejez. Es clave entonces poder disminuir la prevalencia de esta enfermedad teniendo en cuenta el problema individual, social y económico que ella representa, debido a que es la más discapacitante de las enfermedades crónicas.

BIBLIOGRAFÍA

•Abbott A. Dementia: a problem for our age. Nature 2011; 475(7355): S2-4.

•Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, Machnicki G, Serrano C, Taragano FE et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. International psychogeriatrics / IPA 2007; 19(4): 705-18.

•Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. The Mount Sinai journal of medicine, New York 2010; 77(1): 32-42.

•Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. Journal of geriatric psychiatry and neurology 2010; 23(4): 213-27.

•Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997; 278(16): 1349-56.

•Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med 1998; 338(8): 506-11.

•Xiong C, Roe CM, Buckles V, Fagan A, Holtzman D, Balota D et al. Role of family history for Alzheimer biomarker abnormalities in the adult children study. Arch Neurol 2011; 68(10): 1313-9.

•Morelli L, Leoni J, Castano EM, Mangone CA, Lambierto A. Apolipoprotein E polymorphism and late onset Alzheimer's disease in Argentina. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61(4): 426-7.

•Belbin O, Carrasquillo MM, Crump M, Culley OJ, Hunter TA, Ma L et al. Investigation of 15 of the top candidate genes for late-onset Alzheimer's disease. Hum Genet 2011; 129(3): 273-82.

•Avena S, Via M, Ziv E, Perez-Stable EJ, Gignoux CR, Dejean C et al. Heterogeneity in genetic admixture across different regions of Argentina. PLoS One 2012; 7(4): e34695.

•Guo Y, He J, Zhao S, Wu H, Zhong X, Sheng Q et al. Illumina human exome genotyping array clustering and quality control. Nat Protoc 2014; 9(11): 2643-62.

•Diaz-Uriarte R, Alvarez de Andres S. Gene selection and classification of microarray data using random forest. BMC bioinformatics 2006; 7: 3.

•Motsinger-Reif AA, Zhu H, Kling MA, Matson W, Sharma S, Fiehn O et al. Comparing metabolomics and pathologic biomarkers alone and in combination for discriminating Alzheimer's disease from normal cognitive aging. Acta neuropathologica communications 2013; 1: 28.

ALZHEIMER
ARGENTINA

XX CONGRESO ARGENTINO
de la Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos

5 JUNIO 2017

Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Auspician:

CENECON
Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires

PRONADIAL
www.pronadial.org.ar
Programa Nacional de Datos, Docencia e Investigación en Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos
Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires

INFORMES E INSCRIPCION
5627-5187
www.alzheimer.org.ar
info@alzheimer.org.ar
alzheimerargentina@gmail.com

IdeoGroup
Mobile: +54 11 6660 3965
ideogroup@hotmail.com
info@ideogroup.com.ar
www.ideogroup.com.ar

ALZHEIMER ARGENTINA

XX CONGRESO ARGENTINO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS

AULA MAGNA - Facultad de Medicina	
"Importancia de la Medicina Traslacional en la Enfermedad de Alzheimer" **Disertante: Dr Luis Ignacio Brusco**	**9:00 - 9:20**
"Fracaso del Tratamiento anti amiloide, efecto Solanezumab. ¿Donde vamos ahora? " **Dr.Carlos Mangone**	**9:20 - 9:40**
"La cronodisrupción como agravante del vínculo del síndrome metabólico y Enfermedad de Alzheimer" **Dr. Daniel Cardinali**	**9:40 - 10:00**
"Defectos del transporte axonal, patología temprana en la enfermedad de Alzheimer" **Dr. Tomás Falzone**	**10:00 - 10:20**
" PRONADIAL-Programa Nacional de datos, docencia e investigación en Enfermedad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos: 7 años de trabajo" **Lic. Sandra Germani**	**10:20 - 10:40**
RECESO	
"La restricción dietaria como estrategia terapéutica en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer" **Dr. Juan Beauquis**	**11:00 - 11:20**
"Plan Estratégico Nacional Pami para un Cerebro Saludable, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias" **Dr. Julian Bustin**	**11:20 - 11:40**
"El síndrome metabólico como factor agravante de la enfermedad de Alzheimer. Enfoque fisiopatológico" **Dr. Carlos Reyes Toso**	**11:40 - 12:00**
"Vías de eliminación de beta amiloide cerebral y Enfermedad de Alzheimer" **Dra. Carolina Muchnik**	**12:00 - 12:20**
Implicancia de la inflamación en estadios tempranos de la enfermedad de Alzheimer empleando un modelo de ratón transgénico **Dra. Flavia Saravia**	**12:20 - 12:40**

“Biomarcadores de Alzheimer a 5 años de uso clínico” **Dr. Ricardo Allegri**	**12:40 - 13:00**
RECESO	
"Actualización en Demencia Vascular" **Dra. Cecilia Serrano**	**14:00 - 14:20**
"Actualización en diagnostico de Enfermedad con Cuerpos de Lewy" **Dr. Angél Golimstok**	**14:20 - 14:40**
"Demencias: típicas, atípicas, variantes y fenocopias" **Dr. Juan Ollari**	**14:40 - 15:00**
"Papel de la corteza retroesplenial en el procesamiento de memorias" **Dr. Jorge Medina**	**15:00 - 15:20**
"Demencias de Etiología Mixta: Optimizando su Detección y Manejo" **Dr. Ignacio Demey**	**15:20 - 15:40**
“La Enfermedad de Alzheimer: Un problema de delivery” **Dr. Gustavo Pigino**	**15:40 - 16:00**
RECESO	
Angiopatia amiloide inflamatoria en un paciente con historia familiar de enfermedad de Alzheimer: primer caso reportado en argentina de la mutacion APP A713T- **Dra. Griselda Russo- Dr. Fernandez Suarez**	**16:15 - 16:45**
“Sobreproducción de amiloide BETA y alteración de la comunicación entre organelas: posibles mecanismos vinculados con neurodegeneración” **Dra. Pamela Martino Adami**	**16:45 - 17:05**
“ Innovación Genómica para el Diagnóstico de las Demencias” **Dr. Hernán Dopaso**	**17:05 - 17:25**
“Aspectos Genéticos en Enfermedad de Alzheimer” **Dra. Claudia Peraldone**	**17:25 - 17:45**
“ Mitos y Realidades del Diagnóstico Precoz” **Dr. Fernando Taragano**	**17:45 - 18:05**
“ Resonancia de Encéfalo y Volumen hipocampal” **Dra. Fiorella, Pasquini**	**18:05 - 18:20**
CIERRE DEL CONGRESO	**18:20 - 18:30**

ANA

ASOCIACION NEUROPSIQUIATRICA ARGENTINA

CURSOS ANUALES

- Curso Superior En Clinica Y Tratamiento Del Estrés Y Otros Trastornos De Ansiedad.
- Curso Superior En Trastornos Del Sueño.
- Curso Superior En Sexologia Clinica
- Curso Superior En Psico Oncologia
- Curso Superior En Psicosociorehabilitacion.
- Curso Superior En Neuropsicologia Aplicada
- Curso Superior En Trastornos Psicoticos Y Esquizofrenia-
- Curso Superior En Auditoria En Salud Mental-
- Curso Superior En Neurorehabilitacion Cognitiva-
- Curso Superior En Psicofarmacologia-
- Curso Superior En Psicologia Cognitiva-
- Curso Superior En Psiquiatria Y La Ley-
- Curso Superior En Trastornos De Personalidad Y Psicopatias-
- Curso Superior En Neuroeducacion E Intervenciones Educativo Terapeutica
- Curso Superior Neuropsicologia Infanto Juvenil-
- Fellow En Neuropsiquiatria Y Neurociencias-
- Curso Superior En Terapia Cognitivo Conductual Infantojuvenil-
- Curso Superior En Neuroanatomia Y Neuroimagenes-
- Curso Superior En La Construccion Del Diagnostico En Salud Mental-
- Curso Superior En Epilepsia Y Psiquiatria
- Fellow En Demencias Y Enfermedad De Alzheimer
- Curso Superior En Neuroinmunoendocrinologia
- Curso De Postgrado En Psicogeriatria Y Gerontopsiquiatria
- Curso Superior En Psiquiatria De Enlace-
- Curso Superior En Adicciones- Enfoque Biopsicosocial
- Curso Superior En Emergencias Psiquiatricas
- Curso Superior En Neuropsicologia Del Lenguaje
- Curso Superior Interfase Psicoanálisis y Neurociencias

INFORMES E INSCRIPCION

INSTITUTO DE POSTGRADO ANA

INSCRIBIENDOSE A DOS CURSOS- EL SEGUNGO TIENE UNA REDUCCION DEL 50% EN SU VALOR

E-mail: posgradoana@gmail.com
Tel. +54 11 4553 4095/ + 5411 4554 9145
www.neuropsiquiatria.org.ar

Frente a los primeros síntomas de demencia

Cebrocal®

Donepecilo

5 mg
10 mg

Indicado en el deterioro funcional y cognitivo

- Al año de tratamiento, en pacientes con Alzheimer leve a moderado, demostró una disminución del riesgo de deterioro de las actividades diarias.
- Mejoría significativa en las escalas de evaluación de Alzheimer (ADAS-COG) aún en los estadíos tempranos de la enfermedad.

Presentaciones:
Cebrocal 5 y 10 mg
Envases conteniendo
30 comp. recub. ranurados.

pami · IOMA · Recetario Solidario

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

AKATINOL®
Memantina

EFICACIA COMPROBADA
A DOSIS DE MANTENIMIENTO DE
20 mg una vez al día[3]

EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:[4]

- **AKATINOL®** Retrasa la progresión de los síntomas cognitivos, conductuales y funcionales.[1-2]
- **AKATINOL®** Mejora la independencia del paciente.[5]
- **AKATINOL®** Reduce la carga del cuidador.[5]
- **AKATINOL®** Retrasa el tiempo para la institucionalización.[6]

MERZ **AKATINOL®** Más y mejor tiempo juntos

BIOPAS LABORATOIRES

Referencias bibliográficas

1. Pomara N, et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analyses From a Placebo-controlled Randomized Trial. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007;21:60-64. 2. Gauthier S, et al. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2008;23:537-545. 3. Reisberg B et al. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's disease. Arch Neurol 2006;63:49-54. 4. Doody R, et al. Specific Functional Effects of Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer´s Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18:227-232. 5. López Arrieta JM Revisión sistemática de memantina en actividades de la vida diaria. Rev Esp geriatr Gerontol 2006;41 (3): 183-9. 6. Winbad B, Gauthier S, Astrom D Stender K, Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging 2010 Nov; 14(9):770-4. 7. Información para prescribir Akatinol Certificado Nº 43.895

Akatinol®20 mg - Memantina 20 mg. Comprimidos recubiertos Ranurados. Industria Alemana- Venta bajo receta

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene: Memantina Clorhidrato 20mg. Excipientes: celulosa microcristalina 263,500 mg, croscarmelosa sódica 13,500 mg, Sílica coloidal anhidra 1,500mg, estearato de magnesio 1,500 mg, opadry rosa consistente en: hipromelosa 7,500 mg, dióxido de titanio 3,3984mg, macrogol 400 0,750mg, óxido de hierro amarillo 0,1512 mg, óxido de hierro rojo 0,2004mg. Estos comprimidos tienen un color rosa y son fusiformes con el numero "20" impreso en una cara y "MEM" en la otra. **Acción terapéutica:** Nootrópico Neuroprotector. Neutraliza el daño neuronal por aminoácidos excitatorios. **Indicaciones:** Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Precauciones y Advertencias:** Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-Daspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas [principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central (SNC)] pueden ser más frecuentes o más intensas. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de buffers gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del genero Proteus. En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Akatinol®20 mg - Memantina 20 mg. Comprimidos recubiertos Ranurados. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 43.895 **Elaborado por:** Merz Pharmaceuticals GmbH, D-60318 Frankfurt / Main - Alemania. **Representante e Importador:** Laboratorio Andratx Pharma S.A., Magallanes 1039 (C1166ADC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina. Directora Técnica: Mónica Roberto - Farmacéutica. Fecha de última revisión: 27 de noviembre de 2012.

Indicado en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

Precel

Memantine 20 mg

Preserva la función cognitiva

- Mejora las actividades de la vida diaria del paciente y sus cuidadores.
- Excelente tolerabilidad y bajo perfil de interacciones medicamentosas.
- Perfil de seguridad comparable con placebo.

Incluye práctico pastillero

Presentación:
Precel 20 mg
x 30 comp. recub. tri-ranurados.

Comprimidos **tri-ranurados**

que facilitan la titulación.

Frente a los primeros síntomas de demencia

Cebrocal®

Donepecilo

5 mg
10 mg

- Al año de tratamiento, en pacientes con Alzheimer leve a modrado, demostró una disminución del riesgo de deterioro de las actividades diarias.
- Mejoría significativa en las escalas de evaluación de Alzheimer (ADAS-COG) aún en los estadíos tempranos de la enfermedad.

Presentaciones:
Cebrocal 5 y 10 mg
Envases conteniendo 30 comp. recub. ranurados.

DESCUENTO pami DESCUENTO IOMA RECETARIO SOLIDARIO

TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

nuevo

Alzetix®

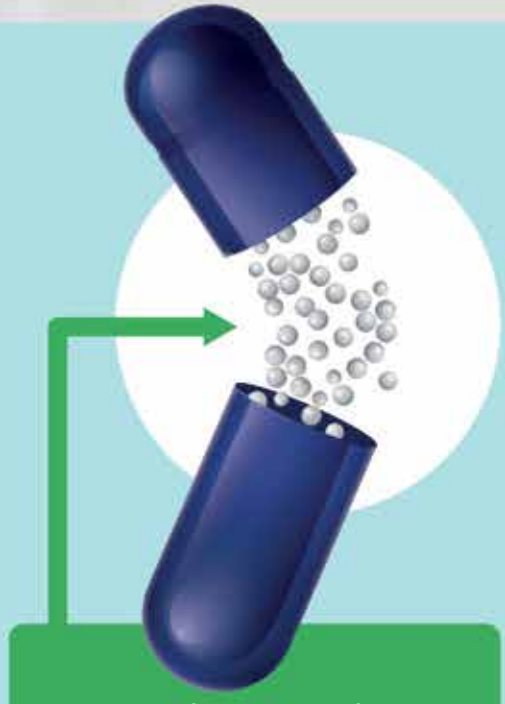
MEMANTINA XR + DONEPEZILO

Juntos somos Uno

Suma Beneficios

Más acción, menos tomas.

- Régimen de tratamiento simplificado (una cápsula-una vez al día).*
- Incrementa la adherencia y persistencia al tratamiento.*
- Reduce la cantidad de cápsulas/comprimidos diarios *(Pill burden)*.*
- Disminuye la carga del cuidador.*
- Permite espolvorear el contenido de las cápsulas en puré de manzanas. *



TECNOLOGÍA EN MICROGRÁNULOS
QUE COMBINA LA ACCIÓN DE
MEMANTINA XR + DONEPEZILO
EN UNA SOLA CÁPSULA

2 CONCENTRACIONES:

Alzetix® 14/10 mg x 30 cápsulas y **Alzetix®** 28/10 mg x 30 cápsulas

(*) Deardorff W and Grossberg G. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. Drug Design, Development and Therapy 2016; 10: 3267–3279.

Gador en SNC

ALZETIX® 14/10 – 28/10: envases con 30 cápsulas conteniendo microgránulos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar al 0800-220-2273 (CARE) o también en **www.gador.com.ar.** Fecha de última revisión ANMAT: Ago-2016.

RECETARIO SOLIDARIO

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar