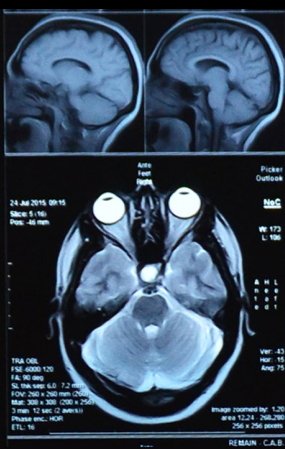
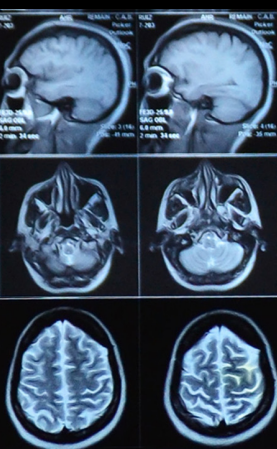


Investigación en **NEUROCIENCIAS** *y sistemas complejos*

SILVIA KOCHEN, LUCIANA D'ALESSIO Y PAULA N. GONZÁLEZ

Compiladoras



Kochen, Silvia

Investigación en neurociencias y sistemas complejos / Silvia Kochen ;
compilado por Luciana D'Alessio ; Paula González N. - 2a ed. - Florencio Varela :
Universidad Nacional Arturo Jauretche, 2018.
Libro digital, PDF - (Cuadernos de Investigación)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3679-23-0

1. Neurociencias. I. D'Alessio, Luciana, comp. II. González N., Paula, comp. III. Título.
CDD 616.89



Universidad Nacional Arturo Jauretche

Rector: **Lic. Ernesto Fernando Villanueva**

Directora del Centro de Política Educativa: Lic. María Gabriela Peirano

Coordinadora de la Unidad de Gestión de la Investigación: Mg. Dolores Chiappe

Coordinación editorial: Gabriela Ruiz

Diseño de tapa y maquetación: Editorial UNAJ

Correctora: Victoria Piñera

© 2018, UNAJ

Av. Calchaquí 6200 (CP1888)

Florencio Varela Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 11 4275-6100

editorial@unaj.edu.ar

www.unaj.edu.ar

Este libro fue seleccionado, con referato externo, en la Convocatoria de Publicaciones de Obras inéditas 2017, realizada por la UNAJ.

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723

Impreso en argentina

Universidad Nacional Arturo Jauretche

Investigación en **NEUROCIENCIAS** *y sistemas complejos*

SILVIA KOCHEN,
LUCIANA D'ALESSIO
PAULA N. GONZÁLEZ
Compiladoras



Presentación	9
---------------------------	----------

Introducción	11
---------------------------	-----------

Capítulo 1. La influencia de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro: apuntes de una investigación basada en modelos experimentales y neuroimágenes. <i>Jimena Barbeito Andrés, Paula N. González y Valeria Bernal</i>	25
--	-----------

Capítulo 2. Mejorando nuestras memorias durante la vigilia y el sueño. <i>Cecilia Forcato y Julia Carbone</i>	41
--	-----------

Capítulo 3. Reconocimiento emocional auditivo y visual en pacientes con epilepsia: protocolo de estudio y resultados preliminares en una población normal autóctona. <i>Mónica Fernández Lima, Laura Scévola, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Patricia Solís, Silvia Kochen, Luciana D'Alessio</i>	61
---	-----------

Capítulo 4. Correlatos neuronales de la percepción y la memoria visual. Registro de neuronas individuales corticales en humanos. <i>Belén Gori, Hernán Rey, Santiago Collavini, Claudia Múnera, Fernando Chaure, Mónica Fernandez Lima, Pablo Seoane, Eduardo Seoane, Rodrigo Quián Quiroga y Silvia Kochen</i>	81
--	-----------

Capítulo 5. Plasticidad cerebral en epilepsia: ¿Qué podemos aprender mediante el estudio del procesamiento de la prosodia emocional? <i>Lucía Alba-Ferrara, Luciana D'Alessio y Silvia Kochen</i>	101
--	------------

Capítulo 6. Procesamiento del lenguaje en el hemisferio derecho. Análisis del discurso en epilepsia del lóbulo temporal. <i>Carolina Lomlomdjian, Verónica Terpiluk, Romina Prestupa, Claudia Múnera, Patricia Solís y Silvia Kochen</i>	119
---	------------

Capítulo 7. Envejecimiento y cognición. Diagnóstico precoz orientado a la prevención del deterioro cognitivo. <i>Julieta Liso, Zulma Sevillano, Nancy Medel, Patricia Solís y Silvia Kochen</i>	139
Bibliografía	148
Anexo I	150
Anexo II	157
Sobre los autores	168

Como Rector de la Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ) me enorgullece presentar la colección de libros “Cuadernos de investigación”, compuesta por obras producidas íntegramente por docentes-investigadores de nuestra casa de estudio. En tal sentido, estos libros son producto del trabajo colectivo llevado adelante por distintos equipos de investigación en el marco de las actividades realizadas en Proyectos, Programas y Unidades Ejecutoras.

Los dos primeros títulos publicados en esta colección fueron producto de la primera convocatoria para la publicación de obras inéditas, que nuestra Universidad realizó con el fin de promover la divulgación científica.

El principal objetivo de esta colección es divulgar las actividades científicas que se llevan adelante en la UNAJ, contribuyendo a promover la comunicación de aquellos avances y resultados obtenidos por distintos actores de nuestra Universidad. Así, estos libros no solo materializan el producto de las distintas investigaciones realizadas en nuestro ámbito académico, sino que además promueven su socialización, haciéndolos circular dentro y fuera de nuestra universidad. Y con ello, logran habilitar nuevos debates.

Como resultado de esta convocatoria fueron aprobadas para su publicación las obras “Disputas por el Bicentenario en Argentina: memorias colectivas, festejos oficiales y alternativos” e “Investigación en Neurociencias y Sistemas Complejos”. Esta última que aquí presentamos, expone las principales líneas de investigación que se están llevando a cabo en la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas (ENyS), la cual pertenece al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Universidad Nacional Arturo Jauretche

(UNAJ) y el Hospital El Cruce “Dr. Néstor Carlos Kirchner” (HEC). Las neurociencias comprenden todas las disciplinas dedicadas al estudio de la estructura y función del cerebro y de los factores que subyacen a la variación tanto normal como patológica. Dada la complejidad de las funciones del cerebro su estudio requiere de un abordaje multidisciplinar, que incluye a la neurología, psiquiatría, psicología, biología, antropología, física, ingeniería y matemática, entre otras áreas. Estos constituyen ámbitos estratégicos para el desarrollo de investigaciones en neurociencias y sistemas biológicos complejos en los que la formación de recursos humanos, la tecnología disponible y la práctica clínica, articulan y potencian la producción de conocimientos, la generación de aplicaciones socialmente valiosas y la transferencia a problemáticas biomédicas.

Junto a la docencia y la vinculación, la investigación es uno de los pilares fundamentales sobre los cuales la UNAJ cimienta su desarrollo. Y por lo tanto celebramos con esta publicación, los avances y resultados obtenidos por nuestros investigadores, que esperamos alienten a las nuevas generaciones a volcarse a la producción y divulgación de la ciencia.

Las neurociencias comprenden el estudio de la estructura y función del cerebro y sistema nervioso, y de los factores genéticos y ambientales que subyacen a la variación tanto normal como patológica. Los sistemas biológicos complejos con los que trata requieren de un abordaje multidisciplinar que incluye a la neurología, psiquiatría, psicología, biología, antropología, física, ingeniería, y matemática, entre otras disciplinas. La proliferación mundial de centros y grupos de investigación abocados a las neurociencias se vincula, entre otras cosas, al impacto social y económico que presentan varios de los desórdenes neurológicos que afectan actualmente a las poblaciones, así como a la relevancia que el sistema nervioso y el desarrollo cognitivo tiene para la evolución humana. Sin embargo, a nivel nacional, los estudios en neurociencias se han focalizado principalmente en análisis a escala celular-molecular y de los procesos cognitivos, de lo que se verifica un escaso desarrollo de estudios que empleen aproximaciones integrales combinando el análisis de los aspectos fisiológicos y anatómicos derivados de la investigación básica y aplicada. En este sentido, la Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ) y el Hospital El Cruce “Dr. Néstor Carlos Kirchner” (HEC) resultan ámbitos estratégicos para el desarrollo de investigaciones en neurociencias en los que la formación de recursos humanos, la tecnología disponible y la práctica clínica articulan y potencian la producción de conocimientos, la generación de aplicaciones socialmente valiosas y la transferencia al sector productivo.

Desde su creación en el año 2009, la UNAJ experimentó un crecimiento sostenido en lo académico e institucional sobre la base de promover políticas educativas inclusivas sustentadas en la generación, transmisión y transferencia de conocimientos. En este sentido, las actividades de investigación constituyeron un foco de particular interés. Asimismo, la

oferta académica de grado de la Universidad se expandió incluyendo las carreras de Ingeniería Informática y Bioingeniería, las que, a lo largo del tiempo, han dado sustento a la investigación básica y aplicada en neurociencias mediante el desarrollo de aproximaciones computacionales para el modelado del funcionamiento del cerebro.

Paralelamente, el HEC, centro de alta complejidad de referencia regional y nacional, ha promovido e incentivado desde su inicio la investigación, tanto clínica como básica, al considerarla uno de los ejes centrales de sumisión. Posee infraestructura y equipamiento únicos en el país, lo que ha permitido mejorar la caracterización diagnóstica, a la vez que significa un aporte importante a la formación de excelencia de los residentes. Por ello, el HEC constituye un espacio favorable para el desarrollo de tareas de investigación; especialmente, en el área de diagnóstico por imágenes, ya que cuenta con equipamiento de avanzada para la obtención de imágenes mediante resonancia magnética estructural y funcional, imágenes con tensor de difusión (DTI), tomografía computada y ecografía, entre otros estudios. En particular, el HEC, ha puesto especial énfasis en la investigación traslacional con el objeto de facilitar la articulación entre líneas de investigación básica y clínicas que redunden en beneficios para la salud. Recientemente, un conjunto de investigadores con capacidades para dar respuestas innovadoras y eficaces a los complejos problemas que abordan las neurociencias se incorporó al equipo con una misión doble: por un lado, atender a pacientes con epilepsia resistente a la medicación y, por otro, desarrollar estudios en las áreas de memoria, cognición, análisis de neuroimágenes y señales, conciencia y sueño.

En este contexto, en el año 2015 se creó la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS), dependiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la UNAJ y el HEC. Es una unidad de investigación transdisciplinaria cuya misión es promover el estudio de los procesos y mecanismos que subyacen el comportamiento de sistemas biológicos complejos con especial énfasis en el cerebro. Los integrantes de esta unidad ejecutora desarrollan una amplia gama de estudios que pueden

agruparse en tres grandes áreas que, a su vez, incluyen las siguientes líneas de investigación:

1. Medicina
 - a. Epilepsia clínica
 - b. Aspectos neurobiológicos y conductuales en la población con epilepsia
 - c. Neuropsicología clínica y cognición
 - d. Modelos experimentales de epilepsia
2. Ingeniería
 - a. Procesamiento de señales biomédicas en neurociencias
 - b. Caracterización de fuentes de actividad cerebral
 - c. Análisis y cuantificación de imágenes biomédicas
3. Biología Evolutiva y del Desarrollo
 - a. Desarrollo y plasticidad del cerebro
 - b. Evolución de las estructuras cerebrales
 - c. Variación poblacional en caracteres fenotípicos del cerebro

En los siguientes apartados, se describen los programas y proyectos de que desarrollan los investigadores de la Unidad Ejecutora ENyS.

Análisis de la red epileptógena y procesos cognitivos por medio del registro de neuronas individuales

Recientemente, la Unidad ENyS ha comenzado el registro de la actividad eléctrica de neuronas individuales en pacientes implantados con electrodos intracerebrales. En esta línea de investigación, la población estudiada es un grupo particular de pacientes con epilepsia que no responde al tratamiento farmacológico. En estos casos, la información obtenida con métodos no invasivos no es suficiente para delimitar la zona donde comienza la crisis epiléptica (zona epileptógena), por lo cual se realiza una

exploración mediante electrodos intracerebrales en áreas específicas del cerebro que varían según el paciente. Así, por razones clínicas, existe la oportunidad única de realizar un registro directo de la actividad cerebral en humanos, tanto de grandes grupos de neuronas como de neuronas individuales. La mencionada técnica permite registrar y diferenciar la actividad eléctrica de una neurona específica de la de otras, en lugar de registrar la actividad de millones de neuronas, como ocurre hasta el momento con los electrodos de superficie y los macroelectrodos intracerebrales. Esto permitirá comprender el sustrato fisiológico o fisiopatológico de la actividad cerebral a diferentes escalas espaciales y temporales.

El mayor riesgo de la epilepsia es que no se puede predecir la aparición de las crisis, lo cual configura un factor de incertidumbre para los pacientes. A pesar de que clínicamente las crisis parecen surgir sin previo aviso, existe evidencia de que la red neuronal comienza a prepararse antes de lo que el sujeto percibe. Por lo tanto, la posibilidad de hacer este tipo de registros permitirá obtener, aplicando algoritmos de predicción, mejor información acerca de cómo se prepara la red epileptógena y, posiblemente en el futuro, desarrollar tratamientos que eviten el advenimiento de las crisis.

A su vez, este procedimiento permitirá investigar las bases neurofisiológicas de los diferentes procesos cognitivos, principalmente la percepción y la memoria, el procesamiento de emociones y la actividad motora. Asimismo, la información obtenida a través del registro intracerebral brindará información acerca de las redes y circuitos neuronales involucrados durante el inicio y la propagación de la crisis epiléptica. Dicha información permitirá estudiar la existencia de patrones clínico-eléctricos en los diferentes tipos de crisis focales.

Epilepsia y sueño

Los ritmos biológicos son propios de todos los sistemas vivos, originados dentro de cada organismo y modulados por estímulos ambientales. Se ha reportado que la alteración en estos circuitos, por ejemplo,

la disminución en el sistema inhibitorio gabaérgico, produce una disminución en el umbral epileptogénico del sistema nervioso central. A pesar de las controversias en la literatura sobre la relación entre epilepsia y sueño, existe evidencia para asumir que el sueño actuaría como un protector natural de la epilepsia. Con la hipótesis que los ritmos biológicos centrales en esta población están alterados, estudiamos las características clínicas y electroencefalográficas, la calidad subjetiva y la arquitectura del sueño nocturno en pacientes que presentan únicamente crisis durante el sueño.

Conectividad, modelización y localización de fuentes de actividad cerebral

Poder modelizar, localizar y caracterizar las conexiones de las poblaciones neuronales relacionadas a las funciones fisiológicas y fisiopatológicas es uno de los objetivos principales en el estudio del funcionamiento del cerebro humano. A partir de señales de electroencefalografía (EEG), EEG intracraneal e imágenes de resonancia magnética (IRM), potenciales de campo local (LFP) y registro de neuronas individuales se desarrollarán métodos y algoritmos para lograr este objetivo. Las aplicaciones se enfocan tanto en la caracterización de fuentes en epilepsia, así como también en el estudio del cerebro normal, por medio del uso de potenciales evocados. Los resultados obtenidos son contrastados con los obtenidos por otras técnicas como IRM funcional (IRMf), imágenes con tensor de difusión (DTI), correlación clínica de las crisis (video-EEG) y, en los casos factibles, con datos provenientes de estimulación eléctrica cortical y cirugía resectiva.

Se plantean distintas técnicas de localización de fuentes que permiten resolver el problema inverso. Se utilizaron modelos realistas de conductividad eléctrica obtenidos por medio de modelos de elementos finitos y de contorno. Los modelos de fuentes planteados son tanto de tipo puntual (o dipolar), así como distribuido dependiendo de la aplicación en particular.

Para obtener un grado de realismo mayor, se hace uso de los modelos de poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles. Esto brinda una perspectiva distinta al modelado de las fuentes de actividad cerebral, considerando tanto la dinámica no lineal del comportamiento neuronal, así como también la compleja red de conexiones entre poblaciones neuronales. Estos modelos permiten una descripción detallada de las fuentes epileptógenas, controlando, entre otros parámetros, la conectividad entre las poblaciones epileptógenas y no epileptógenas. Para el estudio de conectividad de fuentes se plantea el uso de modelos lineales y no lineales, que permitan el análisis en el dominio temporal y frecuencial.

Epilepsia y conciencia

El concepto de conciencia se lo puede abordar desde diferentes disciplinas. Se lo define como la capacidad de la persona de mantener el estado de alerta, atención y conocimiento de sí mismo y del medio. En base a diferentes investigaciones, se desprende que depende de la normal actividad de una red neuronal cortical, en particular amplias zonas corticales de asociación localizadas a nivel fronto-parietal, y su modulación, de un sistema subcortical ubicado a nivel del tronco encefálico y diencefalo.

Las crisis de epilepsia se expresan por cambios súbitos de la conducta de corta duración (de 1 a 3 minutos), que la mayoría de las veces presenta una alteración de la conciencia. Este uno de los aspectos que más afecta la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de las diferentes investigaciones realizadas tanto a nivel experimental como clínico, no existe una clara explicación de por qué ocurre esto. La comprensión de los mecanismos subyacentes de la conciencia permitiría modificar los tratamientos con el fin de evitar dicha alteración durante las crisis. Para este fin, evaluamos las variables demográficas, las características de la alteración de conciencia, el registro electroencefalográfico de superficie e intracerebral y las imágenes por resonancia magnética cerebrales.

Neuropsicología clínica y cognición

La neuropsicología, como parte de la psicología y como disciplina científica, trata de comprender las relaciones entre el cerebro y el comportamiento, entendiendo este desde lo conductual, afectivo, emocional y, especialmente, cognitivo.

El énfasis sobre lo cognitivo se explica por el interés sobre los procesos básicos como la atención, la memoria, las gnosias, las praxias, el lenguaje y las funciones ejecutivas.

La evaluación neuropsicológica (ENP), además de definir las funciones de los pacientes en términos funcionalmente relevantes, ha demostrado tener capacidad para asociar funciones a determinadas áreas. Esta capacidad para detectar tejido dañado resulta especialmente útil en la cirugía de la epilepsia, y conforma la base de las funciones que el neuropsicólogo clínico cubre en dicha cirugía. La potencia de la ENP permite colaborar en la localización del daño estructural y funcional en el tejido. Esta es, por tanto, otra función del neuropsicólogo clínico en la cirugía: determinar la lateralización y localización de las áreas cerebrales disfuncionales.

No obstante, se debe resaltar que la función diagnóstica no ha de contemplarse en términos absolutos, sino de aportación y complementación con otras técnicas diagnósticas funcionales y de imagen, hoy por hoy más precisas en la localización de áreas funcionales afectadas.

Esta línea de investigación se puede subdividir en los siguientes proyectos:

1. Estudio de la persistencia de la memoria de largo plazo antes y después de la hipocampectomía, mediante tareas de memoria de rostros, memoria de melodías musicales y memoria emocional.
2. Características y persistencia de la memoria autobiográfica en pacientes con epilepsia refractaria, antes y después de la cirugía.

3. Funciones de hemisferio dominante y no dominante: determinación de los distintos aspectos lógicos y sociales del lenguaje y la comunicación, su valor lateralizador en la localización de la zona epileptógena y relación con las habilidades comunicativas de las personas.
4. Cognición social: estudio de la capacidad de reconocimiento emocional a través de la expresión facial, corporal y prosódica y musical, teoría de la mente y capacidades de interacción social.
5. Estudio de los efectos cognitivos de las drogas antiepilépticas.

Aspectos neurobiológicos y conductuales en la población con epilepsia

Los pacientes con epilepsia refractaria presentan una alta prevalencia de alteraciones conductuales (depresión y psicosis). Desde el punto de vista fisiopatogénico, se ha demostrado que durante la epileptogénesis se inducen alteraciones neuroquímicas en diferentes sistemas (factores neurotróficos, neurotransmisores, neuropéptidos, etc.) y cambios en la neuroplasticidad cerebral (neurogénesis anómala y migración neuronal aberrante). Las alteraciones mencionadas promueven la formación de conexiones anómalas que favorecerían la recurrencia de las crisis de epilepsia y el desarrollo de alteraciones conductuales (depresión y psicosis) y cognitivas (memoria).

Se estudia el tejido cerebral reseado en la cirugía de la epilepsia, con el objetivo de determinar la presencia de alteraciones neuroquímicas y de la neuroplasticidad cerebral. Asimismo, se determina la prevalencia de los principales trastornos conductuales codificados de acuerdo al *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, antes y después de la cirugía. Hasta la fecha, existen muy pocos trabajos realizados en tejido cerebral humano, de los que se cuentan solo con información de los modelos experimentales de epilepsia aguda. La epilepsia constituye un excelente modelo para entender las bases fisiopato-

lógicas de la conducta humana. El alcance de los objetivos propuestos contribuirá significativamente en la investigación en salud mental, uno de los temas vacantes en la investigación de la salud humana.

Los proyectos de investigación, en este caso, corresponden a los temas:

1. Aspectos neurobiológicos y neuroplásticos de la epilepsia. Determinación de marcadores bioquímicos relacionados con la neuroplasticidad cerebral en los pacientes con tratamiento quirúrgico: estudio histológico y neuroquímico del tejido extirpado durante la cirugía.
2. Aspectos conductuales. Investigación sobre las características conductuales que afectan la calidad de vida del paciente. Determinación de la presencia de trastornos plausibles de tratamiento por equipo interdisciplinario de Salud Mental: comorbilidad con trastornos del ánimo, ansiedad, abuso de sustancias y psicosis, y trastornos de la personalidad. Evaluación del paciente con epilepsia quirúrgica.
3. Análisis de la prevalencia de CNE-P (crisis no epilépticas de origen psicógeno). Cambios paroxísticos en la conducta, en la sensorpercepción o en la actividad cognitiva, que simulan crisis epilépticas generalizadas o parciales, pero que no obedecen a una descarga neuronal anómala, y se vinculan con trastornos psiquiátricos.

Variación poblacional en características fenotípicas estructurales y funcionales del cerebro

El cerebro es una estructura compleja que exhibe variación individual, tanto en las características anatómico-estructurales de los elementos que lo componen como en las conexiones establecidas entre sí. Esta variación es el resultado de múltiples factores, entre los cuales se destaca la constitución genética particular de cada individuo y el am-

biente al que estuvieron expuestos durante el desarrollo pre y posnatal. Si bien el estudio de la variación a escala poblacional aún no ha sido abordado de forma sistemática, diversas investigaciones basadas en el empleo de imágenes de resonancia magnética (IRM) han establecido la existencia de diferencias en la morfología del cerebro entre poblaciones de diverso origen geográfico. Hasta el presente, los análisis efectuados se han centrado en muestras procedentes de Europa, Norteamérica y Asia, que presentan *backgrounds* genéticos y ambientales particulares. Por el contrario, en Latinoamérica aún son muy escasos los estudios poblacionales basados en neuroimágenes. Esta línea de investigación se orienta a cuantificar la variación en forma y volumen global del cerebro y de subestructuras anatómicas particulares en poblaciones de distinto origen geográfico.

Plasticidad del desarrollo cerebral bajo condiciones de estrés nutricional

La organización estructural y funcional del cerebro se origina durante el crecimiento prenatal temprano. Los estímulos ambientales recibidos contribuyen a modular, a través de respuestas altamente plásticas, la conformación del cerebro. Entre los factores ambientales, la malnutrición causada por la ingesta de una cantidad insuficiente de macro y micronutrientes posee la mayor influencia sobre el desarrollo cerebral. Los estudios experimentales con modelos animales contribuyen a estudiar la influencia de perturbaciones ambientales en el crecimiento pre y posnatal temprana sobre el desarrollo del cerebro.

Procesamiento de señales biomédicas en neurociencias

Hoy día es posible extraer, por medio de diferentes técnicas de captura, información sobre el funcionamiento del cerebro. El EEC permite obtener de forma precisa información en diferentes ubicaciones, ya que registra la actividad bioeléctrica cerebral en diferentes condiciones.

Asimismo, es posible estudiar la reacción del cerebro ante diferentes estímulos en el tiempo. Este tipo de estudios produce grandes cantidades de información, las cuales deben ser interpretadas en relación con los estímulos correspondientes.

También, es posible digitalizar estas señales y utilizar técnicas de procesamiento para identificar comportamientos y correlaciones entre las diferentes señales. Este procesamiento permite la manipulación matemática de señales de información para ser modificada o analizada de forma cuantitativa y repetitiva. El estudio de diferentes tipos de bioseñales, su relación con diferentes enfermedades y eventos permitirá mejorar el diagnóstico de enfermedades neuronales, el seguimiento de pacientes y su respuesta a diferentes tratamientos farmacológicos o quirúrgicos, el estudio del funcionamiento del cerebro y sus enfermedades, y el desarrollo de equipamientos que permitan su estudio, entre otros.

Análisis y cuantificación de neuroimagen de anatomía y funcional

Las técnicas más utilizadas para el estudio del cerebro son la imagen por resonancia magnética (IRM) y sus variantes: la tomografía computada (TAC) y la tomografía por emisión de positrones (PET). La resonancia magnética tiene dos importantes ventajas: da una imagen de gran calidad y es totalmente inocua al no utilizar radiaciones, por lo que se puede repetir muchas veces. La TAC es una técnica alternativa que se utiliza generalmente como complemento a la resonancia. La PET es una prueba más funcional, que valora el funcionamiento del cerebro, pero no así su estructura. Existe una gran cantidad de aspectos que pueden ser evaluados a partir de este tipo de imágenes. Por ejemplo, en el campo de las enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer, valorar el volumen del cerebro es importante, ya que la pérdida del volumen es uno de los signos representativos de la patología y, dependiendo de donde esté ubicada esa pérdida, podemos especificar el tipo de enfermedad que estamos estudiando. Adicionalmente, dentro de las técnicas funcionales con IRM, la más utilizada es

la perfusión, que permite medir de forma indirecta la función cerebral. También, se realizan otros estudios funcionales como los de conectividad y de actividad, que permiten observar cómo funciona el cerebro para realizar tareas concretas o cómo diferentes regiones están conectadas entre sí.

Las más nuevas técnicas de imagen médica proveen grandes volúmenes de información que son difíciles de analizar sin herramientas adecuadas. El uso de técnicas de análisis y cuantificación de imagen son herramientas que permiten analizar estas imágenes. De esta forma, es posible realizar estudios anteriormente inalcanzables, de forma reproducible y cuantificable. La cuantificación de parámetros estructurales y volumetría a partir de imágenes de diferentes modalidades es fundamental en el estudio avanzado de enfermedades neurodegenerativas.

De forma equivalente, el estudio de la neuroimagen funcional por imágenes con tensor de difusión (DTI) provee valiosa información para entender el funcionamiento del cerebro. La imagen de DTI es una técnica de resonancia magnética que permite mapear el proceso de difusión de moléculas de agua en un tejido biológico y de forma no invasiva. Los patrones de difusión de estas moléculas pueden revelar detalles microscópicos sobre la arquitectura del tejido, tanto en condiciones normales como en diferentes enfermedades.

La imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) es un procedimiento de neuroimagen funcional, también basado en tecnología de resonancia magnética que mide la actividad cerebral mediante la detección de los cambios asociados en el flujo de sangre. Esta técnica se basa en el hecho de que el flujo sanguíneo cerebral y la activación neuronal están acoplados. Cuando un área del cerebro está en uso, el flujo de sangre a esa región también aumenta.

Por sí mismas, estas técnicas solo proveen información cualitativa, su objetivo es obtener medidas cuantitativas y mensurables de anatomía, procesos biológicos y función a partir de esta información.

Con el objetivo de difundir y divulgar aspectos científicos de interés y transferir el conocimiento que resulta de los avances preliminares de nuestras investigaciones, tanto para estudiantes y profesionales de otras disciplinas como para la comunidad general, a continuación, presentamos las principales líneas de investigación que se encuentran en funcionamiento en este momento en la ENyS-CONICET.

La influencia de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro: apuntes de una investigación basada en modelos experimentales y neuroimágenes

JIMENA BARBEITO ANDRÉS, PAULA N. GONZÁLEZ Y VALERIA BERNAL

Resumen

La restricción nutricional está entre los factores ambientales más influyentes en el desarrollo cerebral. A continuación, nos enfocamos en las preguntas: ¿cómo afecta la malnutrición materna crónica al desarrollo del cerebro durante las etapas tempranas de la vida?, ¿en qué medida distintas regiones del cerebro son sensibles a los efectos de esta restricción nutricional? Para responder estas cuestiones presentamos un diseño de investigación basado en un modelo experimental e imágenes de alta resolución. Nuestros resultados muestran que el crecimiento del cerebro bajo condiciones de estrés nutricional está menos afectado que el crecimiento corporal y que las distintas estructuras del cerebro responden de manera diferencial ante este factor.

Palabras clave: restricción nutricional crónica, imágenes por resonancia magnética, tomografía computada, corteza cerebral.

Desarrollo del sistema nervioso central y ambiente: el factor nutricional

Durante la vida intrauterina o prenatal, las estructuras que van a dar origen a nuestro cerebro comienzan a formarse en la tercera semana de

gestación para continuar, a través de una secuencia precisa de pasos, que se extiende, incluso, hasta la adolescencia. A lo largo de este amplio lapso temporal, los procesos del desarrollo traducen las instrucciones contenidas en los genes de cada individuo en estructuras con morfologías y funciones específicas. Mientras tienen lugar estos procesos del desarrollo, el medio ambiente –tanto el materno como el exterior– aporta estímulos que afectan en distinta magnitud.

Es durante lo que llamamos “períodos críticos del desarrollo” cuando las condiciones ambientales tienen mayores efectos, ya que en esos momentos tienen lugar eventos que, por la naturaleza secuencial y programada del desarrollo, no pueden ser revertidos ni ocurrir en un período posterior (Morgane et al., 1993). Por ejemplo, la neurogénesis embrionaria, es decir, el proceso por el cual nacen nuevas neuronas que, luego, migran para poblar las distintas estructuras de nuestro cerebro, está acotada temporalmente y ocurre solo en un lapso de tiempo particular que termina poco después del nacimiento.

Dentro de los factores ambientales, la malnutrición causada por la ingesta de una cantidad insuficiente de macro y micronutrientes constituye la mayor influencia sobre el desarrollo cerebral (Isaacs, 2013; Morgane, 2002; Walker, 2005). El cerebro es uno de los órganos más costosos en términos metabólicos: en humanos adultos, aun cuando representa tan solo un 2% de la masa corporal, el consumo energético de los tejidos cerebrales es de aproximadamente el 20% de la tasa metabólica basal, es decir, del gasto energético total que el cuerpo realiza precisa para funcionar (Isler y Van Schaik, 2006; Mink, Blumenshine y Adams, 1981). Aunque esta cifra pueda parecer elevada, es aún más sorprendente si consideramos cuál es el consumo energético del cerebro durante las primeras etapas de vida: en un recién nacido cerca de un 74% de la energía total consumida es utilizada para sostener metabólicamente el cerebro. Pero, además de la elevada demanda energética, el cerebro en desarrollo requiere una serie de componentes estructurales para su formación y funcionamiento (Cunnane y Crawford, 2014). Es decir que no solo se debe proveer el “combustible”, sino también los “ladrillos” necesarios para su formación. Un ejemplo de esto último es el consumo en la dieta

de algunos ácidos grasos esenciales para la síntesis de compuestos que forman las membranas de las células nerviosas.

De lo anterior se desprende que el cerebro sería un órgano vulnerable en contextos ambientales desfavorables en los que los aportes nutricionales no están garantizados. Ya fue observado hace varias décadas que cuando se produce un retraso del crecimiento durante la gestación, debido al aporte deficiente de oxígeno y nutrientes por insuficiencia placentaria o malnutrición materna, el peso corporal al nacimiento es relativamente bajo en comparación con el diámetro de la cabeza (Cohen, Baerts y Van Bel, 2015; Miller, Huppi y Mallard, 2015). Es decir que el crecimiento del cuerpo, en general, está más afectado que el de la cabeza y, especialmente, que el del cerebro. Distintos estudios mostraron que ante una insuficiencia en la recepción de oxígeno por parte del feto, se producen cambios en los vasos sanguíneos y en la placenta que incrementan el transporte de sangre oxigenada y rica en nutrientes de la madre a su hijo. También se ha observado que en el feto se produce un aumento del flujo en los vasos que conducen la sangre a la cabeza en detrimento de otras regiones del cuerpo (Miller, Huppi y Mallard, 2015). Estas respuestas mostrarían que el crecimiento de nuestro cerebro está relativamente “protegido” ante condiciones adversas (Kramer et al., 1989). Sin embargo, es muy probable que este mecanismo tenga limitaciones y que, ante ciertas situaciones, no sea posible amortiguar los efectos de la restricción de crecimiento. De hecho, existe una extensa literatura que documenta la vinculación entre la deficiencia nutricional temprana con alteraciones en el desempeño de funciones cognitivas, lo que indica que el cerebro puede ser especialmente afectado en períodos claves de la vida (Dewey y Begum, 2011; Kar, Shobini y Chandramouli, 2008; Noble et al., 2015; Nyaradi et al., 2013).

En síntesis, las preguntas de investigación que guían nuestro trabajo pueden ser resumidas de la siguiente forma: ¿cómo afecta la restricción nutricional el desarrollo del cerebro durante las etapas tempranas de la vida?, ¿en qué medida distintas regiones del cerebro son sensibles a los efectos de la restricción nutricional?

Modelos experimentales para estudiar la influencia de factores ambientales sobre el cerebro

Para abordar la pregunta sobre cómo impacta la restricción nutricional en el desarrollo, realizar un estudio basado en datos obtenidos de poblaciones humanas presenta ciertas limitaciones. El efecto específico de factores nutricionales resulta difícil de aislar de otras variables socioambientales (como el acceso a servicios de salud) que podrían también influir en el desarrollo del cerebro. Además, existen limitaciones para el análisis de modificaciones a nivel celular que solo pueden ser abordadas mediante el empleo de técnicas invasivas cuyo uso en humanos está restringido a estudios *postmortem*. En tal sentido, los estudios experimentales con animales modelo ofrecen una alternativa para estudiar de manera controlada el efecto específico de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro a distintos niveles. Si bien este tipo de diseño de investigación resuelve parcialmente los problemas que mencionamos antes, la pregunta que sobreviene es cuán informativo es un trabajo realizado con animales de laboratorio sobre lo que ocurre en nuestro cerebro ante situaciones similares. En los siguientes párrafos, nos detenemos en este punto, ya que es un aspecto fundamental de los estudios experimentales.

Desde los comienzos de la neurociencia experimental, se han utilizado distintos tipos de animales modelo. Se trata de especies de las cuales se conoce con altísimo nivel de detalle su composición genética, las condiciones en las que pueden vivir y reproducirse, su comportamiento y su anatomía, entre otros muchos aspectos. Dentro de los animales modelo más usados se encuentran algunos roedores y, en particular, el ratón doméstico (*Mus musculus*). Al comparar el cerebro de un humano y el de un ratón, surgen, en una primera observación muchas diferencias, de las cuales probablemente la más evidente es la diferencia de tamaño: mientras que el volumen del cerebro humano adulto es en promedio de 1330 cm³, el cerebro de un ratón de laboratorio es de cerca de 500 mm³, es decir, un 0,04% del de un humano. Sin embargo, este tipo de comparaciones tienen poco sentido si no se considera el tamaño corporal. Al analizarlo de ese modo, la diferencia

se reduce considerablemente, ya que la parte del peso corporal que corresponde al peso del cerebro en humanos es solo siete veces más grande que el de un ratón. Además de las diferencias de tamaño globales, ambas especies presentan diferencias en regiones particulares del cerebro, tanto en su tamaño como en otras características (Fig. 1). Por ejemplo, al observar la forma de las cortezas cerebrales en ambas especies, se evidencia que mientras el ratón es lisencéfalo, es decir, no presenta circunvoluciones; la corteza de nuestra especie, como la de muchos otros mamíferos, sí las presenta (Fig. 1).

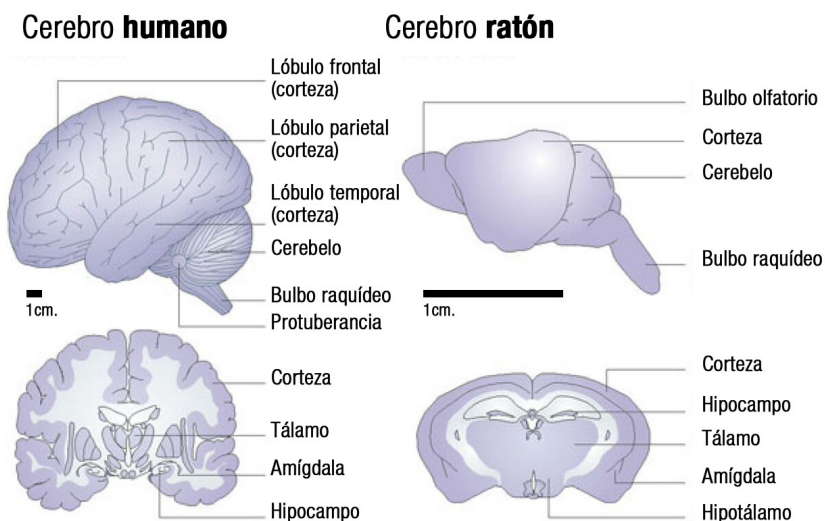


Figura 1. Comparación de la anatomía del cerebro humano y de ratón.

Se indican algunas regiones, incluyendo la corteza donde se evidencian los pliegues y circunvoluciones en el humano, que no están presentes en el del ratón. *Fuente: Adaptada de Cryan y Holmes (2005)*

Ahora bien, si lo primero que surge de una comparación rápida son tantas diferencias, ¿por qué utilizaríamos una especie como el ratón para conocer cómo se desarrolla nuestro cerebro? Ocurre que aunque existen diferencias anatómicas y funcionales conspicuas entre los cerebros de los mamíferos, numerosos aspectos compartidos por todos

los grupos justifican el empleo de roedores como modelo. Entre ellos, se destaca que los eventos clave del desarrollo cerebral y los patrones de expresión génica son altamente conservados entre los mamíferos (Chen et al., 2011; Finlay, Hersman y Darlington, 1998; Semple et al., 2013; Strand et al., 2007).

Algunos estudios mostraron que la expresión de los genes en el tejido cerebral tiene patrones muy similares en todos los vertebrados, es decir que el período y la región en que la información codificada en distintos genes se expresa es muy similar en nuestro cerebro y el de otros grupos como los roedores (Strand et al., 2007; Chen et al., 2011). Más importante, tal vez para el tema que aquí nos ocupa, es que las etapas de desarrollo del cerebro desde que se forman las primeras estructuras del sistema nervioso central presentan importantes similitudes entre los mamíferos, es decir que todos los mamíferos pasamos por etapas muy parecidas, en un orden también muy similar, aunque la duración de cada una puede diferir (Finlay, Hersman y Darlington, 1998). Finalmente, cabe destacar que, desde el punto de vista metabólico, tanto los primates como los roedores presentan un fuerte compromiso energético vinculado al desarrollo y funcionamiento del cerebro, aunque la magnitud particular de la demanda difiere entre especies (Mink, Blumenschine y Adams, 1981).

Todo esto nos lleva a concluir que, aunque es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en un experimento realizado con animales modelo no son directamente extrapolables a otras especies, un diseño cuidadoso en el que las interpretaciones de los resultados tengan en cuenta esas diferencias, será sumamente valioso.

Neuroimágenes: una ventana al cerebro de pequeños animales

En las últimas décadas, los avances en las distintas técnicas de imágenes médicas han sido significativos. Mientras que hace unos 40 años las radiografías tradicionales eran prácticamente el único medio

utilizado para obtener una fotografía de lo que ocurría en el interior de nuestro cuerpo, hoy contamos con sofisticadas herramientas que permiten describir con un nivel de definición muy alto los distintos tejidos e, incluso, obtener información de su funcionamiento. Aunque desarrolladas originalmente con fines médicos, estas herramientas de imágenes están siendo aplicadas con gran éxito a la investigación científica para el estudio de pequeños animales.

Una de las técnicas de imágenes más usadas es la tomografía computada (TC), la cual se basa en principios muy parecidos a los de las radiografías tradicionales, pero permite realizar reconstrucciones tridimensionales de las estructuras anatómicas. Esto es posible ya que con la TC se obtienen imágenes de cortes consecutivos de la estructura que se pretende visualizar. En general, es usada para el estudio de tejidos duros, como el hueso, aunque también ha mostrado su utilidad para analizar algunos tejidos blandos. En pequeños animales, debido a su tamaño, suele hacerse en equipos que llegan a una resolución mucho más alta que los que se usan en humanos (alrededor de los 50-100 μm) (Fig. 2).

Otra técnica que tiene gran valor para el estudio del cerebro son las imágenes de resonancia magnética (IRM). A diferencia de la TC, esta técnica permite analizar la composición e, incluso, algunos aspectos de la fisiología de los tejidos blandos. Las IRM se obtienen en equipos complejos en los cuales uno de los principales elementos es un imán muy potente. Cuando cualquier material biológico es colocado en un resonador, el campo magnético de este imán alinea en un mismo sentido todos sus átomos de hidrógeno. Luego, esos núcleos de hidrógeno son desestabilizados mediante señales de radiofrecuencia y lo que se mide luego es la manera en que los distintos tejidos responden a este efecto de las señales (Fig. 3).

En neurociencia experimental, las IRM abrieron una ventana muy promisorio para conocer el cerebro, lo cual complementa los tradicionales estudios de histología. Estos últimos se basan en análisis de las células y otros elementos del tejido a escala microscópica mediante la

realización de cortes muy finos del tejido y su observación en el microscopio. Si bien las técnicas histológicas brindan un acercamiento irremplazable, presentan algunas limitaciones que pueden ser superadas mediante el empleo de neuroimágenes. En particular, la IRM al ser una técnica no destructiva ofrece la posibilidad de obtener una visión integral de toda la estructura (incluso todo el organismo) que estemos analizando con un nivel de definición muy informativo, al tiempo que preserva la ubicación espacial de los elementos que la componen.

Los efectos de la desnutrición materna crónica sobre el desarrollo del cerebro: algunos resultados

Para estudiar de qué manera la malnutrición afecta el desarrollo del cerebro en general, así como de las distintas regiones que lo componen, empleamos un modelo experimental de restricción nutricional materna y evaluamos sus consecuencias mediante análisis basados en imágenes de alta resolución (TC e IRM).

En primer lugar, evaluamos si en etapas prenatales se observa el efecto previamente descrito en niños, es decir, si en situaciones de restricción del crecimiento, el cerebro es preservado en relación a otros tejidos. Si bien esto ha sido documentado en niños recién nacidos, los factores que pueden estar involucrados en casos de poblaciones humanas son múltiples y difíciles de aislar. De manera que un enfoque experimental nos permitió conocer específicamente el rol de la malnutrición materna crónica y determinar en qué momento del desarrollo se hace evidente este efecto.

Para ello, comparamos dos grupos experimentales: un grupo control, en el cual hembras de ratones de la cepa C57BL/6 fueron alimentadas con la dieta de uso corriente o estándar, y un grupo hipoproteico, en el que a las hembras se les proveyó un alimento que tenía la misma cantidad de calorías, pero que contenía solo un tercio de las

proteínas del alimento estándar. Las hembras de los dos grupos fueron preñadas, y se analizó posteriormente la morfología del cerebro y el cráneo de sus crías en diferentes momentos de la gestación mediante imágenes de alta resolución (Gonzalez et al., 2016).

A partir de imágenes de TC, observamos que el momento más temprano en que se evidencia una reducción de tamaño del cerebro y el cráneo en las crías cuyas madres recibieron dieta hipoproteica es el día 18,5 de vida gestacional, lo cual corresponde a un estadio muy avanzado de vida intrauterina. En momentos previos, los tejidos de la madre e, incluso, los de la placenta presentan modificaciones importantes como consecuencia de la malnutrición, aunque el cerebro de las crías continúa su crecimiento normal. Entonces, para determinar si a pesar del efecto adverso observado al día mencionado de gestación, el cerebro está menos afectado que otros órganos del cuerpo, estimamos cuál sería el tamaño de la cabeza que se espera para el peso que efectivamente presenta cada cría del grupo hipoproteico. Luego, calculamos la diferencia entre el tamaño de la cabeza observado en las crías frente al esperado para su peso. En el gráfico de la Figura 2, se puede ver que al día 18,5 el tamaño de la cabeza de la mayoría de las crías es superior al esperado. Puede observarse también que en el día previo de gestación (17,5) no se observa la misma tendencia, lo cual demuestra la velocidad con que los cambios morfológicos ocurren en etapas tempranas.

La primera conclusión que puede extraerse de este estudio, entonces, es que la restricción severa de proteínas en la etapa prenatal produce un efecto de retardo de crecimiento que afecta al cerebro, aunque con una magnitud menor que la que sufren otros órganos y tejidos. En conjunto, los resultados obtenidos indican que el efecto de preservación del crecimiento del cerebro se evidencia también en casos donde el único factor limitante es la nutrición.

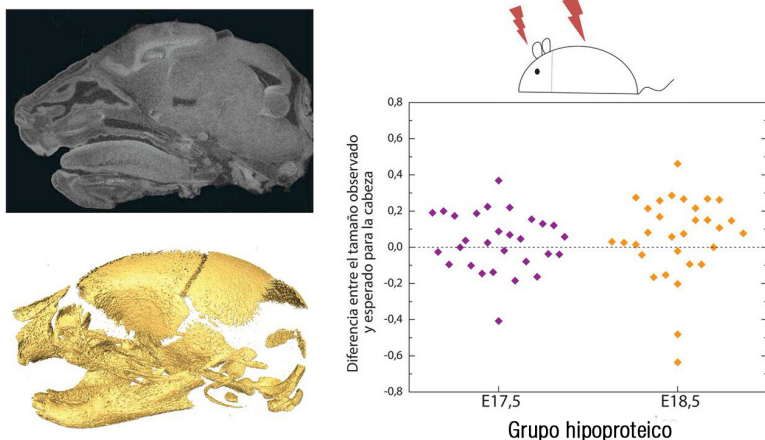


Figura 2. Mediante imágenes de TC (izquierda) se estimó el tamaño del cerebro (arriba izquierda) y el cráneo (derecha izquierda) de fetos en distintos estadios del desarrollo. Hacia el día 18,5 de gestación se observó que en los fetos de madres con restricción nutricional el tamaño de la cabeza se reduce, aunque esta tiene un tamaño mayor que el que se espera para su peso. Como puede observarse en el gráfico, la mayoría de los puntos que representan cada espécimen de edad E18,5 se ubican hacia el extremo positivo (derecha). *Fuente: Elaboración propia.*

Partiendo de los resultados comentados previamente, nos propusimos conocer cuál es el efecto cuando la malnutrición crónica se extiende durante la lactancia y, además, si distintas regiones del cerebro son afectadas con la misma magnitud. Para ello, extendimos la restricción nutricional de las hembras no solo a la preñez, sino a la lactancia y, una vez que las crías alcanzaron la edad adulta, realizamos IRM para analizar cambios en el volumen total del cerebro, así como en regiones particulares. De acuerdo a nuestros análisis, el cerebro del grupo hipoproteico presenta un volumen total en promedio 22% menor que el grupo control. Para determinar si este efecto era homogéneo, calculamos el volumen absoluto de distintas estructuras cerebrales y, luego, el volumen relativo, entendiendo este como el cociente entre volumen de la región y el volumen total del cerebro. En otras palabras, el volumen relativo representa la proporción del cerebro que corresponde a determinada estructura. Analizado de esta manera, la corteza presenta un volumen absoluto alrededor de un 7% más pequeño

en el grupo de restricción nutricional (Fig. 3). Sin embargo, cuando analizamos su tamaño relativo, observamos que la corteza presenta un volumen mayor en el grupo hipoproteico. Es decir que frente a la malnutrición crónica durante el desarrollo, la corteza se reduce menos que otras regiones del cerebro e, independientemente del tamaño absoluto, representa una proporción mayor del volumen total del cerebro en especímenes que han sufrido esa restricción nutricional. Un efecto diferente es observado en los bulbos olfatorios, los cuales muestran un tamaño menor en el grupo hipoproteico tanto en su volumen absoluto como relativo (Fig. 3). En resumen, todo indicaría que los efectos de la malnutrición materna crónica se evidencian en los especímenes adultos que han sufrido ese estrés durante el desarrollo prenatal y la etapa de lactancia y, además, que las distintas estructuras del cerebro responden diferencialmente en cuanto a la magnitud con que su crecimiento es afectado.

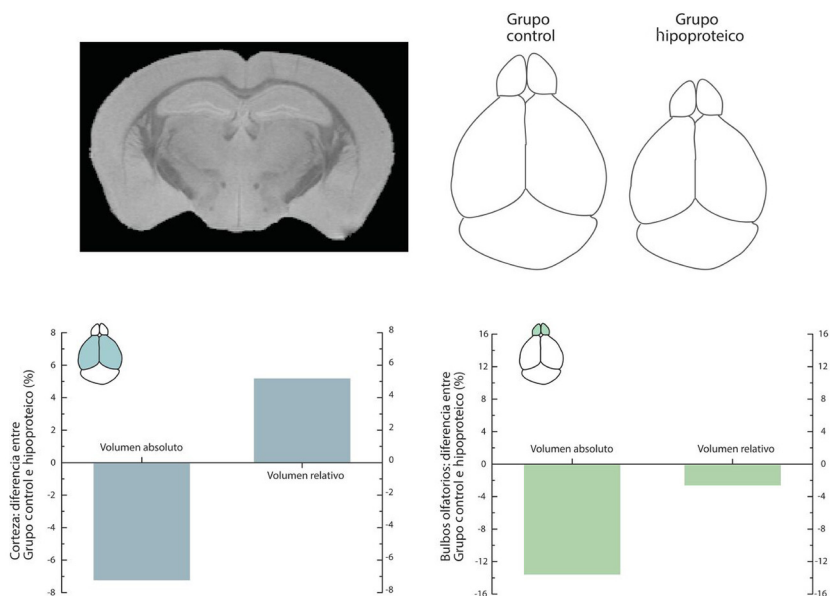


Figura 3. Variación en tamaño del cerebro en el modelo de malnutrición materna. A través de IRM (arriba izquierda) observamos las diferencias en el volumen total del cerebro (arriba derecha) y en regiones particulares como la corteza y los bulbos olfatorios (abajo) entre el grupo control y el hipoproteico. *Fuente: Elaboración propia.*

Conclusiones

Analizamos el efecto de la malnutrición materna crónica sobre el desarrollo del cerebro utilizando un modelo experimental e imágenes de alta resolución. Los resultados nos llevan a concluir que el crecimiento del cerebro está menos afectado que el crecimiento corporal, aunque hacia el fin de la gestación se ve una reducción de tamaño del cerebro producto de la restricción nutricional.

Dentro del cerebro, el crecimiento de las distintas regiones responde de manera diferencial ante el estrés nutricional. La magnitud con que las estructuras del cerebro son afectadas podría depender de cómo es el crecimiento normal de éstas. Por ejemplo, una estructura cuyo crecimiento se extiende por más tiempo, podría ser más susceptible ante una situación de malnutrición crónica. En este sentido, los períodos críticos de desarrollo para cada una de las estructuras o regiones del cerebro se relacionan con su susceptibilidad a las condiciones ambientales adversas.

Un hallazgo importante de este estudio es que el volumen de algunas regiones del cerebro, como la corteza, se encuentra menos afectado a pesar de ser regiones con un crecimiento extendido y tardío. Esto sugiere que, ante la restricción de nutrientes, se activarían mecanismos adaptativos que tienden a proteger ciertas áreas del cerebro. En este sentido, se han observado cambios en la vascularización durante la gestación, los que permiten incrementar el flujo sanguíneo a algunas regiones que, por lo tanto, reciben una cantidad relativamente mayor de oxígeno y nutrientes. Esto podría explicar por qué el volumen de la corteza exhibió una menor reducción en comparación con otras estructuras.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación plantean nuevos interrogantes a abordar. En particular, resta determinar si ante situaciones de estrés nutricional durante el desarrollo el cerebro amortigua su crecimiento a expensas de otros órganos vitales y qué mecanismos específicos están involucrados en el crecimiento diferencial en cada una de las estructuras cerebrales cuando el acceso a los nutrientes es insuficiente.

- Chen, C.; Panizzon, M. S.; Eyler, L. T.; Jernigan, T. L.; Thompson, W.; Fennema-Notestine, C. y Jak, A. J., ...(2011). "Report genetic influences on cortical regionalization in the human brain". *Neuron*, 72 (4), noviembre, pp. 537-44.
- Cohen, E.; Baerts, W. y Van Bel, F. (2015). "Brain-sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist". *Neonatology*, 108 (4), agosto, pp. 269-76.
- Cryan, JF.; Holmes, A. (2005). "The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety". *Nature Review Drug Discovery*, 4 (9):775-90.
- Cunnane, S. y Crawford, M. (2014). "Energetic and nutritional constraints on infant brain development: implications for brain expansion during human evolution". *Journal of Human Evolution*, 77, diciembre, pp. 88-98.
- Dewey, K. G. y Begum, K. (2011). "Long-term consequences of stunting in early life". *Maternal & Child Nutrition*, 7(3), octubre, pp. 5-18.
- Finlay, B. L.; Hersman, M. N. y Darlington, R. B. (1998). "Patterns of vertebrate neurogenesis and the path of vertebrate evolution". *Brain, Behavior and Evolution*, 52(4-5), pp. 232-242.
- González, P. N.; Gasperowicz, M.; Barbeito Andrés, J.; Klenin, N.; Cross, J. C. y Hallgrímsson, B. (2016). "Chronic protein restriction in mice impacts placental function and maternal body weight before fetal growth". *PloS One*, marzo, pp. 1-18.

- Isaacs, E. B. (2013). "Neuroimaging, a new tool for investigating the effects of early diet on cognitive and brain development". *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, agosto, pp. 1-12.
- Isler, K. y Van Schaik, Carel P. (2006). "Metabolic costs of brain size evolution". *Biology Letters*, 2(4), diciembre pp. 557-60.
- Kar, B. R.; Shobini, L. R. y Chandramouli, B. (2008). "Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition". *Behavioral and Brain Functions*, 4 (31), julio, pp. 1-12.
- Kramer, M. S.; McLean, F. H.; Olivier, M.; Willis, D. M. y Usher, R. H. (1989). "Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal". *Pediatrics*, 84(4), octubre, pp. 717-23.
- Miller, S., Huppi, P. y Mallard, C. (2015). "The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome". *The Journal of Physiology*, 594(4), febrero, pp. 1-17.
- Mink, J. W.; Blumenshine, R. J. y Adams, D. B. (1981). "Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: its constancy and functional basis". *The American Journal of Physiology*, 241(3), septiembre, pp. 203-212.
- Morgane, P.; Austin-LaFrance, R.; Bronzino, J.; Tonkiss, J.; Sofía Díaz-Cintra; Cintra, L.; Kemper, T. y Galler, J. R. (1993) "Prenatal Malnutrition and development of the brain". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 17(1), enero, pp. 91-128.
- Morgane, P. J., Mokler, D. J.; Galler, J. R. (2002). "Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2(4), junio, pp. 471-483.
- Noble, K. G.; Houston, S. M.; Brito, N. H.; Bartsch, H.; Kan, E.; Kuperman, J. M.; Akshoomoff, N., ... (2015). "Family income,

parental education and brain structure in children and adolescents”. *Nature Neuroscience*, 18 (5), mayo, pp. 773-778.

Nyaradi, A.; Li, J.; Siobhan, H.; Foster, J. y Oddy, W. H. (2013). “The role of nutrition in children’s neurocognitive development, from pregnancy through childhood”. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, marzo, pp. 1-16.

Semple, B.; Blomgren, K.; Gimlin, K.; Ferriero, D., Noble-Haeusslein, L. J. (2013). “Brain development in rodents and humans: identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species”. *Progress in Neurobiology*, 106-107, julio-agosto, pp. 1-16.

Strand, A.; Aragaki, A.; Baquet, Z., Hodges, A., Cunningham, P.; Holmans, P.; Jones, K.; Jones, L.; Kooperberg, C. y Olson, J. (2007). “Conservation of regional gene expression in mouse and human brain”. *PLoSGenetics*, 3(4), abril, pp. 572-583.

Walker, C. D. (2005). “Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life”. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), diciembre, pp. 1249-1263.

Mejorando nuestras memorias durante la vigilia y el sueño

CECILIA FORCATO Y JULIA CARBONE

Resumen

¿Alguna vez te preguntaste cómo se forman las memorias, si memorias almacenadas pueden modificarse, cómo pueden perjudicarse o incluso mejorarse? Abriremos las puertas de la memoria, para comenzar a comprender cómo nace, cómo se almacena y cómo memorias viejas pueden abrirse (labilizarse) y modificarse mientras estamos despiertos o durmiendo. Este último proceso de apertura y modificación de un recuerdo, parece haber salido de una película de ciencia ficción, sin embargo, hoy en día se estudia en el laboratorio y puede ser utilizado como herramienta para mejorar la calidad de vida de personas que sufren, por ejemplo, desórdenes de ansiedad como estrés postraumático y fobias.

Palabras clave: labilización/reconsolidación, memoria, reforzamiento, sueño, vigilia.

¿Qué es la memoria?

Comenzaremos preguntándonos qué es la memoria; lo cual, si bien parece una pregunta que fácilmente podemos responder, muchas veces pasa inadvertida la importancia y el alcance de su respuesta. Así, una manera simple de intentar contestar esta pregunta, es imaginarnos cómo sería un día de nuestra vida sin esta capacidad cognitiva. Podríamos su-

poner que hoy despertamos en nuestra habitación sin memorias. No sabríamos en dónde estamos ni qué día es, pues tampoco tendríamos la noción de “días”. No reconoceríamos los diferentes elementos que hay en ella como cortinas, cama, mesa de luz, etc. No sabríamos qué hacemos allí, ni quién somos. Tal vez, orientaríamos nuestra vista hacia las diferentes fuentes de sonido presentes en el lugar (gato maullando en la calle, timbre en la puerta, personas hablando a lo lejos), pero no sabríamos qué son, qué significan. Es posible que, en ese momento, intentemos tocarlas o acercarnos a ellas, pero, sin embargo, hasta el hecho de aproximarnos sería imposible, dado que algo tan simple como caminar también forma parte de nuestro repertorio de memorias. En algún momento de nuestra historia personal, también aprendimos a desplazarnos con nuestros pies y esa información está almacenada en nuestro cerebro. Si continuamos recreando el escenario, nos haremos una idea de la importancia que tienen nuestras memorias en nuestra vida cotidiana, dado que esta capacidad participa en actos tan simples como preparar una taza de té hasta en actos tan complejos como saber quiénes somos o recordar los planes que teníamos programados para el día de hoy.

De esta sencilla visualización podemos ir construyendo una definición de memoria. Tomemos el ejemplo de caminar, actividad que aprendimos en algún momento, a través de la experiencia. Así, podemos definir a la memoria como un cambio en el comportamiento debido a una experiencia anterior. En la actualidad, las neurociencias definen a la memoria como una representación interna de información adquirida a través de aprendizaje, que se halla codificada espacio-temporalmente en circuitos neuronales, mediante cambios graduales en las propiedades reactivas de las neuronas y en las conexiones entre ellas (Kandel, 2000).

En otras palabras, la neurociencia plantea que la información que adquirimos se almacena en nuestro cerebro a través de cambios en las conexiones entre las neuronas. Cabe aclarar que, si bien se denomina memoria a todos los cambios en el comportamiento producto de la experiencia, no todo comportamiento es memoria. Hay comportamientos guiados por circuitos heredables que no sufren cambios por la experien-

cia, que, si bien no serán tratados aquí, existen y se denominan “patrones fijos de comportamiento”.

Clasificando la memoria

La formación de una memoria no es inmediata, sino que sigue una determinada dinámica temporal. Dado que a los científicos clasificamos, nombramos, desmenuzamos para poder realizar estudios detallados sobre diferentes procesos, podemos descomponer a la memoria en fases.

Llamamos “adquisición” a la primera fase de la memoria, la cual podemos pensar como su inicio o nacimiento. Es la codificación de información (por ejemplo, sensorial) en circuitos neuroquímicos. En esta etapa, la memoria se encuentra en un estado lábil, vulnerable, es decir, la información codificada puede perderse; para que persista en el tiempo, tiene que estabilizarse.

La segunda fase de la memoria se denomina “consolidación”, y consiste en el pasaje de un estado lábil a uno estable. Esta etapa corresponde al almacenamiento de la información y es dependiente de síntesis proteica y expresión génica en los circuitos implicados en el aprendizaje de dicha información (Dudai y Morris, 2000). Esta estabilización no es inmediata, sino que puede durar horas. Así, durante la ventana temporal en la cual la memoria aún se encuentra lábil, puede perjudicarse o, incluso, mejorarse con el uso de tratamientos específicos, pero una vez consolidada (estabilizada), ya no es susceptible a estos tratamientos. Por ejemplo, si se les enseña a roedores a asociar la presentación de un sonido con un choque eléctrico suave en sus patas, en pocos ensayos los roedores aprenden a predecir esta aparición, y frente a la presentación del sonido, en lugar de explorar el lugar, como comúnmente hacen, se quedan quietos esperando la llegada del choque (respuesta de congelación o *freezing*). Si luego de este aprendizaje, se les inyecta un inhibidor de síntesis proteica, cuando se evalúa la memoria al otro día, se observa que el grupo de roedores que recibieron el inhibidor luego del aprendizaje muestra mayor exploración que el grupo que no lo recibió

(Schafe et al., 1999). Es decir, el inhibidor de síntesis proteica interfirió la consolidación (almacenamiento) de la memoria, por lo tanto, cuando evaluamos los animales, estos en lugar de quedarse quietos frente a la presentación del tono, exploran el lugar como si lo estuviesen viendo por primera vez (Fig. 1).

La tercera fase, conocida como “evocación”, representa la recuperación de la información previamente almacenada.

Interfiriendo la consolidación de la memoria

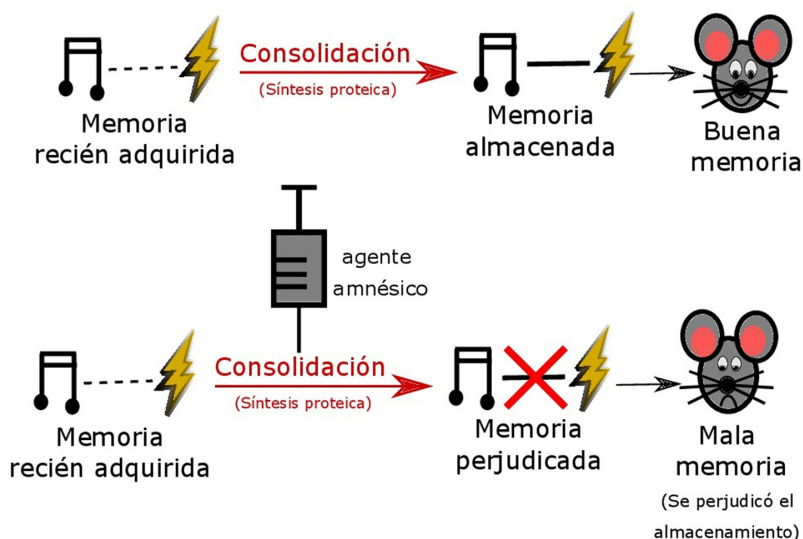


Figura 1. Ejemplo ilustrativo de la interferencia en la consolidación de la memoria con un agente amnésico (inhibidor de síntesis proteica) en roedores. En el primer caso, los animales adquieren la información (asociación entre sonido y choque eléctrico suave) (día 1), la memoria se consolida y, en el día 2, cuando los animales son evaluados se observa una buena memoria. En el segundo caso, los animales adquieren la información y, durante el proceso de consolidación, reciben el agente amnésico.

Al día 2, la memoria se encuentra perjudicada porque el inhibidor perjudicó con consolidación de esa memoria. *Fuente: Elaboración propia.*

¿Nuestras memorias pueden ser modificadas?

Hasta principios del 2000, se sostenía que la memoria, una vez consolidada, permanecía en un estado “fijo/estable” y no podía modificarse, ningún agente amnésico podía tener un efecto deletéreo. Sin embargo, Nader, Schafe y Le Doux (2000) observaron que si las ratas, que previamente habían aprendido a asociar el sonido con la presentación del choque eléctrico (siguiendo el ejemplo anterior), eran reexpuestas otro día al mismo sonido y, luego de esta reexposición, se les inyectaba el inhibidor de síntesis proteica en la amígdala (área del cerebro importante para los aprendizajes de miedo), cuando se evaluaba la memoria al día siguiente, estas ratas se mostraban amnésicas: no recordaban la asociación entre el sonido y el choque. Sin embargo, si el inhibidor se aplicaba en ausencia de la clave sonora, no se observaba ningún efecto negativo sobre la memoria. Es decir, la reexposición de los animales a claves asociadas al aprendizaje inicial (recordatorios), hacía que memorias consolidadas pudieran ser reactivadas, volviendo a un nuevo estado de labilidad, seguido por un proceso de reestabilización, también dependiente de síntesis proteica y expresión génica. En este caso, el sonido presentado en el día 2 reactivó a la memoria de miedo, desestabilizándola y el inhibidor de síntesis proteica perjudicó la reestabilización de la memoria, observándose amnesia en el momento de la evaluación. A estas fases de la memoria se las denominó “labilización” (desestabilización de la memoria) y “reconsolidación” (reestabilización de la memoria) (Fig. 2).

Estos descubrimientos fueron de vital importancia, no solo para las neurociencias en su conjunto, sino también para el campo clínico, ya que mostraban que viejas memorias podían atravesar un nuevo período de labilidad en el cual podían ser modificadas. A partir de aquí, comenzó el auge en el estudio de la labilización/reconsolidación, dado su potencial uso en el tratamiento de memorias maladaptativas y disfuncionales, ya que se abrían nuevos caminos para el diseño de herramientas terapéuticas para mejorar la calidad de vida de pacientes que sufrieran diferentes trastornos de ansiedad, como el estrés postraumático, así como también dolor crónico, adicciones, entre otros. Poco tiempo después, se demostró la existencia de labilización/reconsolidación de la memoria en diferentes modelos ani-

males, desde cangrejos hasta humanos y en diferentes tipos de memoria, evidenciando que la reconsolidación es un proceso conservado evolutivamente, que tiene un rol fundamental en la modificación de la información almacenada (Forcato, Fernández y Pedreira, 2014 y Nader et al., 2013).

Reactivando la memoria almacenada



Figura 2. Luego de la adquisición la memoria atraviesa un período de labilidad seguido por uno de estabilización (consolidación). A su vez, memorias consolidadas (estables), pueden volver a atravesar un período de labilidad seguido por un proceso de reestabilización (reconsolidación) cuando se presentan recordatorios de la memoria original. *Fuente: Elaboración propia.*

¿Cómo podemos estudiar la reconsolidación en el laboratorio?

En el 2007, Forcato et al. demostraron que, memorias declarativas, aquellas que requieren una recolección consciente y son consideradas propias del hombre (Dudai y Morris, 2000), también podían atravesar el proceso de reconsolidación (Forcato et al., 2007). Para estos estudios, diseñamos una tarea sencilla de aprendizaje, que consistía en asociar cinco pares de sílabas sin sentido (sílabas clave/sílabas respuesta) que se presentaban en el monitor de una computadora (Fig. 3A). A su vez, las sílabas se encontra-

ban asociadas a una combinación de luz (todo el cuarto se iluminaba de un color, por ejemplo, verde), una imagen de un paisaje que aparecía en el monitor y una música a través de auriculares (Fig. 3B). Los experimentos se separaron, generalmente, en tres días. En el día 1, los participantes veían una vez la lista de sílabas acompañada por el contexto (luz, imagen y música) y, luego, cada vez que aparecía una sílaba-clave debían completar con su correspondiente sílaba-respuesta asociada. Así, debían completar la lista un total de nueve veces y siempre que se confundían de respuesta o no escribían nada, la computadora les mostraba la respuesta correcta. En el día 2, los participantes recibieron un recordatorio de la tarea original, que consistía en la presentación de la luz, imagen y música más una sílaba-clave. Después de dos segundos, el ensayo se interrumpía sin permitir a los participantes completar con la correspondiente sílaba respuesta (desde aquí en adelante a este tipo de recordatorio lo llamaremos “recordatorio incompleto”). Seguido a este ensayo, los participantes debían aprender una segunda tarea similar a la primera, pero formada por una combinación diferente de luz, imagen y música, y diferentes pares de sílabas. Esta segunda tarea tiene la función de ser un agente interferente o amnésico, al igual que el inhibidor de síntesis proteica en el ejemplo anterior. Sin embargo, esta tarea no inhibe la síntesis proteica, pero sí compite por el sustrato neuronal, perjudicando la reestabilización de la memoria labilizada. En el día 3 se evaluaba cuántos pares de sílabas de la tarea original recordaban.

Básicamente, lo que se observó fue que el grupo de participantes que recibió recordatorio en el día 2, labilizó la memoria adquirida 24 horas antes, y que el segundo aprendizaje interrumpió la reestabilización de la memoria, dado que para que este último pudiese consolidarse, compitió por los recursos que la primera memoria necesitaba para restablecerse. Es decir, el segundo aprendizaje actuó como un agente amnésico solo en el grupo que recibió el recordatorio seguido por la segunda tarea, y no cuando la tarea era aprendida sola sin reactivar previamente a la memoria original. A su vez, observamos que el proceso de reestabilización duraba 6 horas, es decir, si se presentaba un agente amnésico antes de las 6 horas la memoria original podía perjudicarse, pero si se presentaba después de ese período de tiempo, no era afectada, ya que se encontraba reestabilizada (Forcato et al., 2007).

Estudiando la reconsolidación en el laboratorio

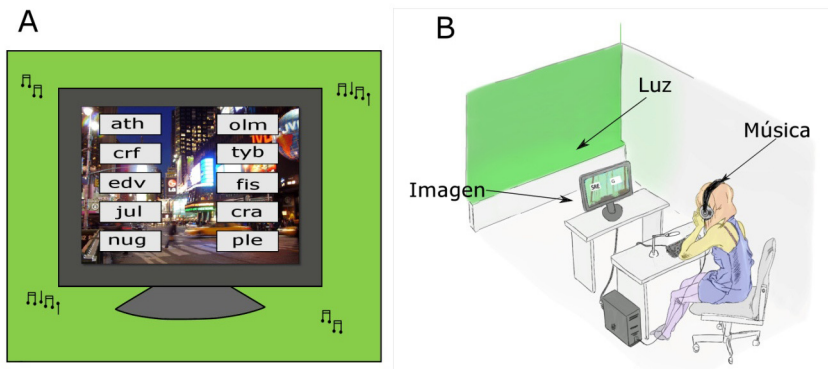


Figura 3A. Tarea de sílabas. La lista de sílabas era presentada en una asociación específica de luz, imagen y música. La lista estaba formada por cinco pares de sílabas, cada una de ellas consistía en una sílaba clave (izquierda) y una sílaba respuesta (derecha).

Figura 3B. Cuarto experimental. La luz era proyectada en el fondo del cuarto; la imagen, en el monitor y la música era presentada a través de auriculares. Los sujetos respondían por medio del teclado y las respuestas eran guardadas en la computadora. *Fuente: Ilustración Martín Carbó-Tano.*

¿Siempre que evocamos una memoria hay labilización?

A la luz de los resultados anteriores, uno podría cuestionarse si el solo hecho de recordar el pasado sería capaz de labilizar (“abrir”) nuestras memorias, lo cual pondría en peligro nuestro repertorio mnésico. Si esto realmente ocurriese en nuestra vida cotidiana, sería a un verdadero desastre. Sin embargo, nosotros observamos que no cualquier recordatorio desencadena el proceso de labilización/reestabilización (Forcato, et al., 2009).

En el caso de los experimentos ilustrados aquí, si se presentaba como recordatorio el contexto, una sílaba clave de la lista y se permitía a los participantes completar con la correspondiente sílaba respuesta (recordatorio completo), el proceso de labilización quedaba anulado, de ma-

nera que la segunda tarea no tenía un efecto amnésico sobre la primera. Así, no siempre que evocamos una memoria (recordamos), ponemos en peligro su contenido. Por el contrario, para labilizar la información almacenada, debe existir un error en la predicción que hace el sujeto (persona/animal) respecto a lo que espera que ocurra y lo que realmente pasa en el momento de la evocación (Forcato, et al., 2009).

En este caso, los participantes esperaban poder escribir la sílaba respuesta correspondiente cuando aparecía la sílaba clave en el día 2, pero al interrumpirse el ensayo (recordatorio incompleto), se generó una incongruencia entre lo que ellos esperaban y lo que realmente estaba ocurriendo. Este error en la predicción es detectado por el cerebro, al indicar que ese trazo de memoria necesita ser modificado, es decir, la información tal cual está almacenada no es del todo útil, algo nuevo está pasando y necesita registrarse, disparándose así el proceso de labilización/reconsolidación. Por el contrario, si se les permite completar una sílaba (recordatorio completo), no se genera error en la predicción y la memoria no se labiliza. Es decir, no pasa nada nuevo, lo que esperaba el sujeto (completar la sílaba) es lo que ocurrió, por lo tanto no hace falta modificar la información que estaba almacenada (Forcato et al., 2009) (Figura 4).

Tipos de recordatorio



Figura 4. El recordatorio incompleto estaba formado por la luz, imagen y música, seguido por la presentación de una sílaba clave. El ensayo era interrumpido sin permitir a los sujetos completar con la correspondiente sílaba respuesta. Esto generaba un error en la predicción, desencadenando el proceso de labilización/reconsolidación. El recordatorio completo era igual al anterior, pero se les permitía completar a los sujetos con la correspondiente sílaba respuesta. Este recordatorio no desencadenaba la labilización/reconsolidación.
Fuente: Elaboración propia.

¿Qué ventajas adaptativas puede tener el proceso de reconsolidación?

Una de las funciones que se suponía ligada al proceso de reconsolidación desde el momento en que comenzaron a surgir los primeros trabajos en el tema fue el reforzamiento o mejora de la memoria. En otras palabras, la idea principal era que a medida que la memoria se labilizara y restabilizara, el trazo mnésico se haría más fuerte. En el 2011, publicamos el primer trabajo en humanos que demostraba que, a través de sucesivas reactivaciones de la memoria en vigilia, esta podía mejorarse (Forcato, Rodríguez y Pedreira, 2011; Forcato, Fernández y Pedreira, 2013; 2014). Se entrenó a los participantes, en el día 1, en la tarea de sílabas; en el día 2, se les presentó uno, dos, cuatro o ningún recordatorio incompleto, y, en el día 3, fueron evaluados (Fig. 5). Lo que observamos, es que los grupos que recibieron al menos dos recordatorios tenían un mayor número de respuestas correctas en el día 3 que los grupos que no recibieron ningún recordatorio o solo recibieron uno.

Mejora de la memoria

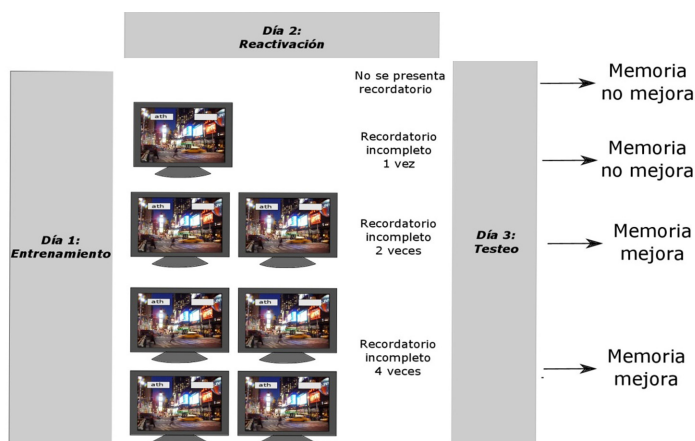


Figura 5. Dependiendo del número de recordatorios incompletos presentados en el día 2, la memoria puede o no mejorarse en el día 3. Presentar uno o ningún recordatorio incompleto tiene el mismo efecto al día 3. Presentar dos o cuatro recordatorios incompletos consecutivos produce una mejora en la memoria. *Fuente: Elaboración propia.*

A su vez, dado que todas las respuestas que escribían los sujetos estaban registradas en la computadora, pudimos clasificar los errores cometidos. Así, pudimos separar en cuatro tipos de errores:

1) Intralista: cuando los participantes escribían una sílaba-respuesta que pertenecía a la lista, pero estaba asociada a otra sílaba-clave.

2) Intrusión: cuando escribían una sílaba-respuesta que pertenecía a la lista aprendida en el día 2 (lista usada como interferencia).

3) Confusión: cuando escribían una sílaba que no existía en las listas o una sílaba formada por las mismas letras que la sílaba-respuesta correcta, pero en otro orden.

4) En blanco: cuando no escribían ninguna sílaba.

Los grupos que recibieron dos o cuatro recordatorios incompletos mostraron una disminución en el error de confusión cuando se los comparó con los grupos que recibieron uno o ningún recordatorio. De esta forma, presentar al menos dos recordatorios incompletos sucesivos mejoraba la memoria, lo cual era evidenciado a través de un aumento en las respuestas correctas en el día 3 y en un aumento en la precisión de la memoria (disminución de errores de confusión).

Asimismo, observamos que la memoria solo se mejoraba si los dos recordatorios producían la labilización y solo si el segundo era presentado dentro de la ventana temporal de la reconsolidación desencadenada por el primero. Simplificando, si en el día 2 se producía la labilización de la memoria y durante el período en que esta se encontraba desestabilizada se volvía a inducir la labilización/reconsolidación, la memoria mejoraba. Es decir, si el segundo recordatorio era presentado inmediatamente después del primero o dos horas después la memoria mejoraba, pero si era presentado 24 horas más tarde no había mejora (Fig. 6). También, si se evocaba repetidas veces la memoria sin labilizarla (recordatorio completo), no se reforzaba (Forcato, Rodríguez y Pedreira, 2011). Si bien aún no se conocen las bases moleculares

de este tipo de reforzamiento, podemos suponer que, al desencadenar dos reconsolidaciones sucesivas, la maquinaria molecular reclutada por ambas reactivaciones se suma, lo cual da como resultado un trazo mnésico más fuerte.

Condiciones necesarias para mejorar la memoria

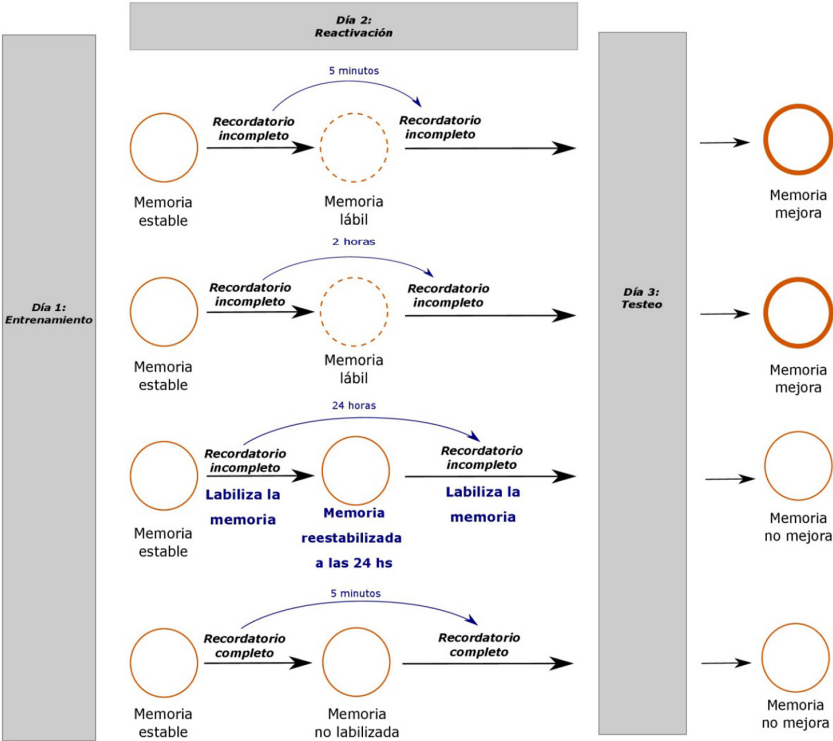


Figura 6. Para que se produzca la mejora en la memoria, los dos recordatorios tienen que desencadenar la labilización/reconsolidación, y el segundo debe presentarse mientras la memoria se encuentra labilizada por el primero. Presentar el recordatorio 24 horas después no tiene efecto reforzador al día 3. Evocar la memoria dos veces consecutivas (sin labilizarla), tampoco tiene ningún efecto reforzador. *Fuente: Elaboración propia.*

Anteriormente vimos que la presentación de un solo recordatorio en el día 2 no tiene un efecto reforzador que se pueda observar en el día 3 (presentar uno o ningún recordatorio en el día 2 tiene el mismo efecto comportamental en el día 3). Si corremos el momento en que la memoria es evaluada, por ejemplo, ahora en el día 7, podemos observar que, con solo una única reexposición de los participantes al recordatorio incompleto (en el día 2), ya es suficiente para que la memoria persista por más tiempo. Es decir, desencadenar al menos una vez la reconsolidación hace que la memoria dure más en el tiempo (Forcato, Rodríguez y Pedreira 2011; Forcato, Fernández y Pedreira, 2013).

Sueño y memoria

En la primera parte, nos dedicamos a describir procesos de memoria que pueden ser llevados a cabo por nuestro cerebro durante la vigilia, es decir durante tres cuartos de un día de nuestra vida. ¿Qué hacemos durante el otro cuarto del día? Dormimos. Pero, ¿simplemente dormimos? Trataremos de introducirlos en una de las funciones fundamentales del sueño: su rol en la formación y modificación de memorias.

Para comenzar, podemos decir que el sueño es un comportamiento caracterizado por ser un estado de reposo reversible. La respuesta a estímulos externos se encuentra disminuida y, en mamíferos, se caracteriza por una ocurrencia cíclica de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño no-MOR. Este último incluye al sueño de ondas lentas (SOL) (fase 3 y 4) y al sueño ligero (fase 1 y 2). Si registramos la actividad eléctrica del cerebro mientras estamos durmiendo (estudio de sueño, polisomnografía), podemos diferenciar patrones específicos de actividad en el SOL y el MOR.

Desde fines del siglo XIX, se postula que el sueño juega un rol central en la formación de memorias: dormir luego del aprendizaje, típicamente lleva a un mejor desempeño en la evocación posterior comparado con un período igual de vigilia. Sin ir más lejos, cualquiera de

nosotros ha experimentado alguna vez que el hecho de aprender algo antes de ir a dormir hace que al levantarnos “mágicamente” tengamos la sensación de saber bien eso que aprendimos previamente. En realidad, no es magia. Hoy en día, se conocen muchos de los mecanismos que ocurren mientras dormimos que hacen que nuestras memorias se almacenen mejor.

Hipótesis de la consolidación activa de la memoria durante el sueño

Durante varias décadas, se consideró el sueño como un protector pasivo de las nuevas memorias, debido a que durante este se reducía la capacidad de responder a estímulos externos, lo que protegía así las memorias contra las posibles interferencias de la vigilia, entre ellas sucesivas rondas de adquisición de nueva información. Hoy en día, una de las hipótesis más importantes que explica cuál es el rol del sueño en la mejora de memorias es la hipótesis de la consolidación activa de la memoria durante el sueño (Born y Wilhelm, 2012; Diekelmann y Born, 2010). Postula que, durante el sueño de ondas lentas, las memorias se reactivan espontáneamente y la información adquirida en vigilia comienza a transferirse y redistribuirse desde el hipocampo a la corteza cerebral. El hipocampo se ubica en el lóbulo temporal y se lo considera un centro de almacenaje transitorio y de aprendizaje rápido. Asimismo, la corteza aprendería de forma lenta, pero la información sería almacenada allí de forma permanente. Así, durante el sueño de ondas lentas, en el cual la corteza oscila entre un estado de máxima actividad (toda la corteza “habla”) a uno de mínima actividad (toda la corteza “se silencia”), orquestaría el diálogo entre el hipocampo y la corteza. Podríamos, entonces, pensar que las ondas lentas son el director de orquesta que dirige el diálogo entre hipocampo y la corteza, coordinando el flujo de información desde un centro de almacenaje temporario a uno permanente. Por lo tanto, el sueño ya no tendría un papel pasivo como protector contra interferencias, sino que ocuparía un rol activo en el almacenamiento e integración de nueva información adquirida durante la vigilia.

Trabajos que revolucionaron la investigación en el área del sueño y la memoria

Hay dos trabajos que merecen ser mencionados, ya que según nuestra opinión, han dado un giro completo a cómo se venían abordando las investigaciones de sueño y memoria.

Cómo mencionamos anteriormente, existen reactivaciones espontáneas de las memorias durante el sueño, un fenómeno conocido como “*replay*”. Sin embargo, hace pocos años, Ji y Wilson (2007), evidenciaron cómo la activación de una secuencia de neuronas mientras las ratas recorrían un laberinto en ocho se repetía cuando luego las ratas dormían en sueño de ondas lentas. En el experimento, las ratas recorrían un laberinto en ocho durante la vigilia, mientras los experimentadores registraban la actividad de neuronas hipocámpales, que se activan frente a lugares específicos del espacio (*place cells*) y neuronas corticales (del área visual primaria en donde no hay *place cells*). Luego, registraban la actividad de las mismas neuronas mientras las ratas dormían. Lo que observaron fue que la secuencia de disparo de las neuronas hipocámpales durante el sueño de ondas lentas era similar al observado durante vigilia cuando las ratas recorrían el laberinto. De la misma forma, las neuronas de la corteza visual disparaban, durante el sueño de ondas lentas, con el mismo patrón que durante la vigilia cuando se enfrentaban a las distintas claves visuales que había en el laberinto. Es decir, durante el sueño se estaba reactivando la experiencia vivida en la vigilia. Lo más llamativo fue que cada vez que disparaban las neuronas del hipocampo relacionadas con la experiencia, también lo hacían, a su vez, las neuronas de la corteza, lo cual evidencia el diálogo entre estas dos regiones cerebrales durante el sueño.

Si bien el resultado anterior fue revolucionario en el campo de las neurociencias, ya que demostraba el *replay* de memorias durante el sueño, no estudiaba qué efecto tenía este en el comportamiento posterior del animal. Este punto fue tratado en Rasch et al. (2007). Ellos realizaron un estudio elegante y detallado en humanos, pero no estudiando reactivaciones espontáneas, sino induciendo reactivaciones durante el

sueño a través de la presentación de claves ligadas al aprendizaje previo (recordatorios). Así, entrenaron participantes en una tarea de localización de objetos en el espacio, presentados a través de cartas en la computadora, lo que nosotros conocemos como “memotest”. A la noche, antes de dormir, se les colocaron electrodos en el cuero cabelludo a los participantes para registrar la actividad eléctrica del cerebro mientras dormiesen. Luego, aprendieron la localización de los objetos en presencia de un olor a rosas. Los participantes durmieron durante ocho horas y durante las primeras fases de sueño de ondas lentas recibieron el olor a rosas (recordatorio) o solución fisiológica (Fig. 7). Por la mañana, se despertó a los participantes y, luego, se los evaluó para determinar cuántas posiciones de objetos recordaban correctamente. Lo que observaron fue que el grupo que recibió el olor a rosas durante el entrenamiento y durante el sueño de ondas lentas recordó significativamente más posiciones correctas que el grupo que recibió solución fisiológica. Podría pensarse que el olor a rosas por sí solo, presentado durante el sueño de ondas lentas podría mejorar la memoria; sin embargo, demostraron que esto no era así. El olor debía estar ligado a la tarea de aprendizaje y, a su vez, ser presentado durante el sueño de ondas lentas. Si los participantes aprendían la tarea sin olor, el aroma a rosas no producía ninguna mejora en la memoria cuando era presentado después durante el sueño. También observaron que presentarlo en otra fase de sueño, como en sueño MOR, no tenía efecto reforzador, tampoco si era presentado inmediatamente antes de ir a dormir. Estos resultados fueron unos de los primeros en indicar que la mejora en la memoria observada luego de dormir era el producto de que la información adquirida recientemente había sido reactivada durante el sueño facilitando así su consolidación.

Las memorias pueden mejorarse durante la vigilia y, a la vez, durante el sueño; sin embargo, se desconocen las diferencias en los procesos de labilización/reconsolidación en estos dos estados. En este punto, cabe recalcar que, hasta el momento, solo fue publicado un trabajo que demuestra que las reactivaciones que ocurren durante el sueño desencadenan una labilización transitoria seguido por un proceso de reestabilización que puede ser interrumpido por inhibidores de la síntesis proteica, al igual que ocurre durante la vigilia (Rolls et al., 2013). Conocer estos

procesos es de fundamental importancia para el desarrollo de herramientas que permitan mejorar la memoria en pacientes con déficits mnésicos, al igual que modificar aquellas memorias maladaptativas y disfuncionales que perjudican la vida de pacientes que sufren trastornos de ansiedad.

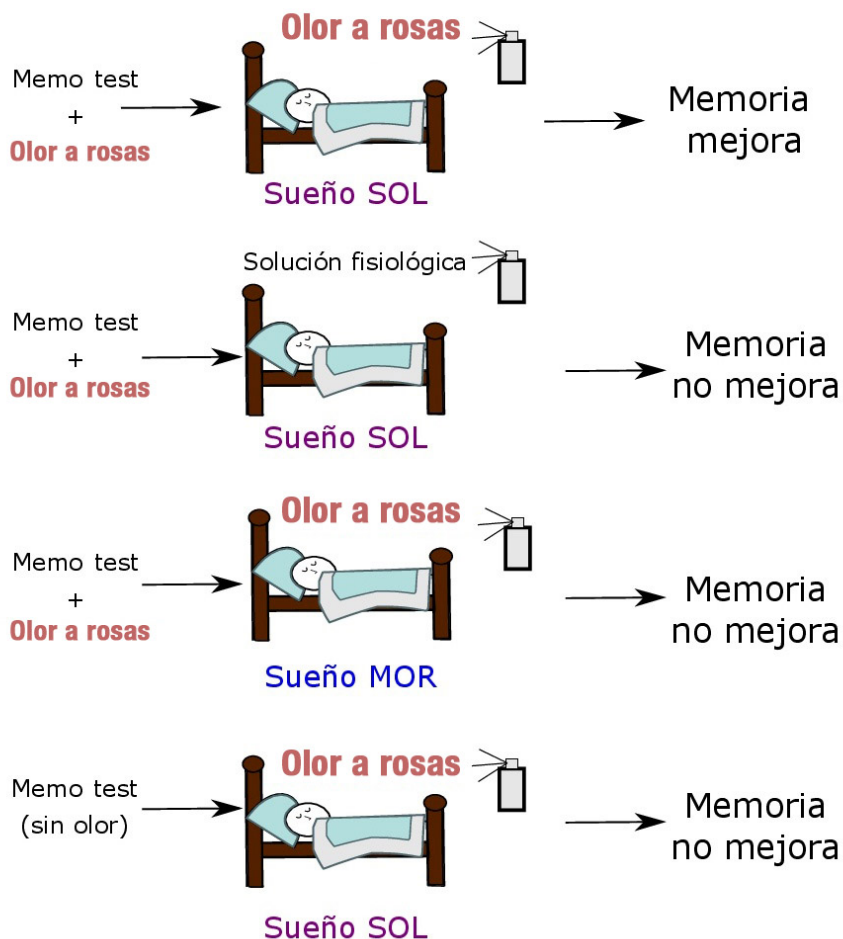


Figura 7. Reactivaciones inducidas por el olor durante el sueño de ondas lentas benefician la consolidación de la memoria declarativa. *Fuente: Elaboración propia.*

Conclusiones

Actualmente, nos encontramos investigando, en la Unidad Ejecutora en Sistemas Complejos (ENyS) del Hospital El Cruce “Dr. Néstor Kirchner”, los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a los procesos de labilización/reconsolidación durante el sueño y la vigilia; caracterizando las diferencias y similitudes de los procesos de labilización/reconsolidación durante el sueño y la vigilia; y estudiando cómo los trazos de memoria pueden ser modificados manipulando externamente los procesos de labilización/reconsolidación.

Consideramos que la memoria es uno de los procesos cognitivos más desafiantes para las neurociencias. Así, teniendo en cuenta que la memoria no solo nos permite conservar nuestro pasado y organizar el presente, sino que, a su vez, también posibilita predecir el futuro dando sentido a la continuidad de nuestra vida, conocer los mecanismos que gobiernan su formación y modificación, nos permitirá desarrollar nuevas herramientas para mejorar la calidad de vida del ser humano.

- Born, J. y Wilhelm, I. (2012). "System consolidation of memory during sleep". *Psychological Research*, 76, pp. 192-203.
- Diekelmann, S. y Born, J. (2010). "The memory function of sleep". *Nature Review Neuroscience*; 11, pp. 114-126.
- Dudai, Y. y Morris, R. G. (2000). "In brain, perception, and memory advances in cognitive sciences. To consolidate or not to consolidate: what are the questions?". Oxford: Bolhous J, pp. 149-162.
- Forcato, C.; Argibay, P. F.; Pedreira, M. E. y Maldonado, H. (2009). "Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: the relevance of the reminder structure". *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(1), pp. 50-57.
- Forcato, C.; Burgos, V.L.; Argibay, P. F.; Molina, V.A.; Pedreira, M. E. y Maldonado, H. (2007). "Reconsolidation of declarative memory in humans". *Learning & Memory*, 14, pp. 295-303.
- Forcato, C., Rodríguez M.L.C, Pedreira, M.E. (2011). "Repeated labilization-reconsolidation processes strengthen declarative memory in humans". *PloS One*, 6(8).
- Forcato, C., Fernández, R.S., Pedreira, M.E. (2013). "The role and dynamic of strengthening in the reconsolidation process in a human declarative memory: what decides the fate of recent and older memories?". *PloS One*, 8(4).
- Forcato, C., Fernández, R.S., Pedreira, M.E. (2014). "Strengthening

- aconsolidated memory: The key role of the reconsolidation process”. *Journal of Physiology-Paris*, 108, pp. 323-333.
- Ji, D. y Wilson, M. A. (2007). “Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep”. *Nature Neuroscience*, 10, pp. 100-107.
- Kandel, E. (2000). “The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses”. *Science*, 294, pp. 1030-1038.
- Goelet, P.; Castellucci, V. F.; Schacher, S. y Kandel, E. (1986). “The long and the short of long-term memory—a molecular framework”. *Nature*, 322, pp. 419-422.
- Nader, K.; Hardt, O.; Einarsson, E. Ö. y Finnies, P. S. B. (2013). “The Dynamic Nature of Memory”. En C. M. Alberini. (Ed.), *Memory reconsolidation* (pp. 15-41). California: Academic Press.
- Nader, K.; Schafe, G. E. y Le Doux, J. E. (2000). “Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval”. *Nature*, 406, pp. 722–726.
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., Born, J. (2007). “Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation”. *Science*, 315, pp. 1426–1429
- Rolls, A.; Makam, M.; Kroeger, D.; Colas, D., De Lecea, L., Heller, H. C. (2013). “Sleep to forget: interference of fear memories during sleep”. *Molecular Psychiatry*, 18, pp. 1166-70.
- Schafe, G.E.; Nadel, N. V.; Sullivan, G.M.; Harris, A. y LeDoux, J. E. (1999). “Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA, and MAP kinase”. *Learning & Memory*, 2, pp. 97-110.

Reconocimiento emocional auditivo y visual en pacientes con epilepsia: protocolo de estudio y resultados preliminares en una población normal autóctona

MÓNICA FERNÁNDEZ LIMA, LAURA SCÉVOLA, SILVIA ODDO, BRENDA GIAGANTE, PATRICIA SOLÍS, SILVIA KOCHEN, LUCIANA D'ALESSIO

Resumen

El reconocimiento emocional (RE) cumple un rol esencial en la conducta y en la cognición social, y el complejo hipocampo-amigdalino ha sido involucrado en esta función. La epilepsia de lóbulo temporal, forma más frecuente de epilepsia, compromete estas estructuras, lo cual puede afectar el RE. El objetivo de este estudio es determinar el rendimiento en el RE en una población autóctona como primera etapa, para luego comparar, a modo de grupo control, con una población de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente al tratamiento farmacológico (ELTR).

Se determinó el RE mediante estímulos visuales tomados del set “Fotografías de emociones faciales” (Ekman&Friesen, 1976) y estímulos auditivos tomados del set “Montreal Affective Voices” (Belin, Fillion-Bilodeau, & Gosselin, 2008). En ambos casos, las categorías emocionales de los estímulos presentados fueron: felicidad, enojo, tristeza, miedo, asco, sorpresa, neutro. Los análisis estadísticos efectuados fueron a prueba de normalidad y el análisis de frecuencias. Se incluyeron 24 controles sanos (13 mujeres, 11 hombres; edad media: 37,21 +/- 13 años). El porcentaje de aciertos fue similar tanto con estímulos auditivos como visuales,

excepto para la sorpresa, que fue reconocida mejor con los estímulos visuales, y para la tristeza y el neutro, que fueron reconocidos mejor con los auditivos. En este trabajo se presentan resultados del reconocimiento emocional en población autóctona de la República Argentina. El estudio de estas alteraciones en los pacientes con ELTR nos permitirá determinar la existencia de una correlación con las alteraciones en la conducta y en la cognición social observadas en estos pacientes.

Palabras clave: reconocimiento emocional, estímulos visuales, auditivos, epilepsia.

Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta al 0.5-1% de la población mundial, y se caracteriza por la presencia de crisis paroxísticas recurrentes (crisis epilépticas) (D'Alessio et al., 2014; Giagante et al., 2003). Las crisis epilépticas obedecen a una hiperexcitabilidad neuronal. En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), forma más frecuente de epilepsia, el 30% de los pacientes no responde al tratamiento con fármacos antiepilépticos (epilepsia resistente) y la cirugía de la epilepsia (lobectomía temporal anterior estándar que reseca hipocampo, amígdala y corteza temporal adyacente) (Oddo y cols., 2003) constituye la única alternativa terapéutica de elección (Eliashiv y cols., 1997; Oddo y cols., 2005).

El lóbulo temporal y el complejo hipocampo-amígdala (HA), estructuras afectadas en la ELT, juegan un rol central en el reconocimiento de las emociones (Cammarota et al., 2008). En especies altamente sociales como la especie humana, los rostros han evolucionado para transmitir valiosa información para las interacciones sociales. Se ha demostrado que los circuitos neurales que estarían involucrados en la expresión, la regulación emocional y el reconocimiento de las emociones incluyen la amígdala, el cíngulo anterior, la corteza orbitofrontal, la ínsula, el hipotálamo y el estriado ventral (Adolphs, 2001). Durante la crisis de epilepsia, las manifestaciones emocionales como el miedo ictal se han asociado a la disfunción de circuitos frontotemporales, mientras que la

sensación consciente de miedo se considera un síntoma típico del lóbulo temporal mesial (Maillard et al., 2004). Otras manifestaciones emocionales como la sonrisa, la euforia, las sensaciones placenteras han sido asociadas al lóbulo temporal en especial hemisferio derecho (Stefan y cols., 2004). La lesión de la amígdala en humanos se asocia a déficits en la percepción o experiencia subjetiva de la emoción y en memoria emocional y el daño bilateral amigdalino afecta el reconocimiento de las emociones displacenteras, el miedo en las expresiones faciales (Adolphs, Baron-Cohen, & Tranel, 2002a) y el reconocimiento del miedo a partir de estímulos auditivos (interjecciones, música) (Fried, MacDonald, & Wilson, 1997; Gosselin et al., 2005). Se postula que la amígdala sería una estructura relacionada con el reconocimiento emocional en forma multimodal, es decir, vinculada en el reconocimiento de emociones, tanto displacenteras como placenteras, a partir de estímulos visuales o auditivos. En la ELT, están involucradas las estructuras mencionadas, por lo mismo constituye un excelente modelo para estudiar los aspectos conductuales y el procesamiento emocional antes y después de la cirugía de la epilepsia.

El reconocimiento emocional cumple un rol esencial en la conducta humana y en la habilidad de inferir los estados mentales de los otros, lo que se ha denominado “cognición social” o “teoría de la mente” (ToM) (Stone et al., 2003). La capacidad de reconocer correctamente las emociones en expresiones faciales juega un papel esencial en la comunicación social y, evolutivamente, es importante para la (Darwin, 1872). La base neural del procesamiento de la emoción facial incluye una red de estructuras corticales y subcorticales, centradas en la amígdala (Adolphs, Baron-Cohen, & Tranel, 2002b; Morris, Ohman, & Dolan, 1999) and (Quirk y cols., 1995). Algunas investigaciones encontraron, en pacientes con ELT, déficits en el reconocimiento emocional con afectación multimodal (en más de una modalidad sensorial, tanto a partir de estímulos visuales como auditivos) (Bonora et al., 2011; S Meletti et al., 2003; Stefano Meletti et al., 2009, 2012). Algunos autores jerarquizan la edad de inicio de la epilepsia como el factor determinante en el déficit en el reconocimiento emocional asociado (S Meletti et al., 2003; Stefano Meletti et al., 2009, 2012) y otros hallaron influencia de la lateralidad (afectación

de estructura amigdalina derecha)(McClelland et al., 2006). De Vecchi y cols. realizaron un estudio en pacientes con ELT comparando a un grupo control, grupo prequirúrgico y grupo posquirúrgico, y encontraron que los pacientes con ELT presentaban un rendimiento significativamente peor en el reconocimiento emocional. Asimismo, describieron que la remoción quirúrgica del foco epiléptico promovió una mejora en dicha función, además de mejorar la frecuencia de crisis. A futuro, la dirección de nuestra línea de trabajo contempla como objetivo preliminar, describir los resultados de la evaluación del RE en una población autóctona como primera etapa, para luego comparar con una población de pacientes con ELT resistente al tratamiento farmacológico (ELTR).

Materiales y metodología

Estudio de la población

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán a todos los pacientes mayores de 15 años y menores 70 años de edad, con diagnóstico de ELT confirmado por el video-EEG diagnosticados por el equipo de profesionales del CE-ENyS-UNAJ.

Se excluirán a los pacientes que no hayan cumplido con todos los pasos diagnósticos requeridos, o que no hayan firmado el consentimiento informado para participar en este estudio. Pacientes con epilepsia extra-temporal y que presenten otras enfermedades neurológicas asociadas; presencia de crisis no epilépticas de origen psicógeno confirmadas durante el video-EEG, o retraso mental ($CI < 70$ en el test WAIS (Weschler, 2003) o antecedente de concurrencia a una escuela especial.

Grupo control

Se incluirá un subgrupo de sujetos control sin patología neurológica ni psiquiátrica con el objetivo de testear las pruebas de reconocimien-

to emocional en una población local, ya que dichas evaluaciones han sido validadas y cuentan con baremos solo internacionales. Se calcula un número de 30 a 40 sujetos que conformarán el grupo control, con características sociodemográficas similares al grupo de los pacientes con ELTR.

Se incluirán a sujetos mayores de 15 años y menores 70 años de edad, de similares características sociodemográficas, al grupo de los pacientes con ELT que no presenten diagnóstico de epilepsia u otros trastornos neurológicos o algún diagnóstico psiquiátrico.

A los fines de asegurar el cumplimiento de estos criterios, los sujetos serán evaluados neurológica y psiquiátricamente.

Protocolo del CE para arribar al diagnóstico de ELTR

Todos los pacientes que se incluirán en el estudio ingresarán al protocolo del paciente con epilepsia resistente del ENyS. Dicho protocolo implica la valoración de la epilepsia a través de un algoritmo diagnóstico que tiene como objetivo confirmar la zona epileptógena (ZE) y determinar si el paciente es candidato a la cirugía de la epilepsia. La evaluación incluye:

a) Evaluación clínica: historia clínica, evaluación neurológica, semio-
logía de las crisis y farmacoterapia. Esta última variable será tomada en
cuenta al evaluar las alteraciones cognitivas que puedan ser inducidas
por el uso de drogas antiepilépticas.

b) Estudios diagnósticos para localización de la ZE: electroencefalogramas (EEG), video-EEG, RMN y exploración cerebral con electrodos intracerebrales profundos en aquellos pacientes en los que las instancias diagnósticas previamente indicadas resultaron insuficientes para delimitar la ZE.

c) Evaluaciones neuropsicológicas pre y postcirugía: funciones neuropsicológicas generales (atención, lenguaje, percepción y funciones ejecutivas), estudio de la memoria (consolidación y persistencia mediante test auditivo-melodías y test visual-rostros y memoria afectiva-emocional).

Evaluación de la conducta

Protocolo de evaluación psiquiátrica

a) Se administrarán dentro de los seis meses previos a la cirugía de la epilepsia, las entrevistas estructuradas SCID-I y SCID-II del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ta edición (DSM – IV TR por sus siglas en inglés) (First y cols. 1999; APA 2002) para el diagnóstico actual y/o detección de antecedentes de patologías según el diagnóstico multiaxial planteado en el mencionado manual, que contempla en el eje I a los síndromes clínicos psiquiátricos primarios, en el eje II los trastornos de la personalidad y la discapacidad intelectual, en el eje III las enfermedades médicas, en el eje IV los problemas psicosociales y ambientales y en el eje V la evaluación de la actividad global en el funcionamiento del paciente.

b) Se utilizarán las siguientes escalas cuantitativas (todas ellas validadas al español):

1. Escala de Beck para depresión (Beck Depression Inventory) (Beck y cols., 2006).
2. Escala de Hamilton para la ansiedad (Hamilton 1999).
3. Cuestionario PANSS para síntomas positivos y negativos de esquizofrenia (Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia Rating Scale –PANSS-) (Kay y cols., 1987).

Evaluación del reconocimiento emocional

Se llevarán a cabo dos experimentos de reconocimiento emocional, uno con estímulos visuales y otro con estímulos auditivos, ambos pre-

cedidos por una fase de entrenamiento para comprobar si el sujeto comprendió las indicaciones y consignas de cómo debe proceder. En ambos procedimientos, el modo de registro de la respuesta del sujeto será mediante un *joystick* con conexión USB a una computadora.¹ Los experimentos se ejecutarán en PsychoToolbox, un paquete de herramientas para Matlab, específicamente diseñado para experimentos de psicofísica, con un control preciso de los tiempos de presentación de imágenes y sonidos, captura de respuestas por medio de *joysticks*, teclado, etc. Matlab es un programa ampliamente utilizado en el ámbito de la ingeniería, principalmente en el procesamiento de señales.

Prueba de reconocimiento emocional ante estímulos visuales

Se utilizarán 70 fotografías de rostros tomadas del test Imágenes de afecto facial (Ekman & Friesen, 1976) y 10 imágenes de control con fase randomizada (estímulos en la misma escala de grises que las fotografías) (Ver Fig. 1).

Se dividirá en dos etapas, la primera de entrenamiento (una prueba de 16 estímulos) para comprobar si el sujeto comprendió las indicaciones dadas y una segunda experimental (1 o 6 pruebas de 80 estímulos cada una, según se trate de pacientes con exploración con electrodos profundos o no). Esta consiste en presentarle al paciente diferentes fotografías de rostros con variadas expresiones emocionales (7 categorías: felicidad, tristeza, miedo, enojo, asco, sorpresa y neutralidad; 10 estímulos de cada clase), más una serie de 10 estímulos de control con fase randomizada con el fin de evaluar su desempeño en la identificación y discriminación. Los 80 estímulos son presentados en orden randomizado/aleatorio, en una computadora² que se situará a 50 centímetros del paciente, a la altura de su línea visual.

1 Se utilizó un joystickgamepad de 12 botones con conectividad tipo USB para PC marca Havit.

2 La computadora es una DELLInspiron con pantalla de 14 pulgadas, de 1366 x 768 píxeles de resolución.

Se repetirá según se trate de pacientes con ELT que requieran o no la exploración con electrodos profundos intracerebrales. Dado que en este último grupo se estudiará la actividad eléctrica cerebral en las estructuras hipocampo-amígdala y lóbulo temporal a través del análisis de registros de neuronas individuales (NI), potenciales evocados y potenciales locales, se requiere repetir el experimento en la fase prequirúrgica (seis pruebas).

Set POFA (Ekman y Friesen, 1976)

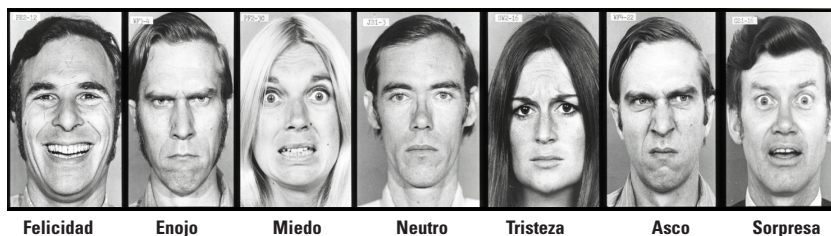


Figura 1. Set de fotografías de afecto facial. Se ilustra con una foto de cada categoría emocional. *Fuente: Ekman y Friesen, 1976*

Prueba de reconocimiento emocional ante estímulos auditivos (interjecciones)

Se dividirá en dos etapas, la primera de entrenamiento (una prueba de 16 estímulos) para comprobar si el sujeto comprendió las indicaciones dadas y el segundo es el experimento (1 o 6 pruebas de 80 estímulos cada uno, según se trate de pacientes con exploración con electrodos profundos o no).

Se realizará con interjecciones vocales tomadas del test Montreal Affective Voices (MAV) (Belin, Fillion-Bilodeau y Gosselin, 2008). Consiste en presentarle al paciente diferentes interjecciones vocales con variadas expresiones emocionales (7 categorías: felicidad, tristeza, miedo, enojo, asco, sorpresa y neutralidad; 10 estímulos de cada clase) más

una serie de 10 estímulos de control con fase randomizada facilitadas por el autor con el fin de evaluar su desempeño en la identificación y discriminación. Los 80 estímulos son presentados en orden randomizado/aleatorio. Para ello, se utilizan auriculares que permiten balancear los estímulos en cuanto a categoría y género del modelo.³

Se repetirá según se trate de pacientes con ELT que requieran o no la exploración con electrodos profundos intracerebrales. Dado que en este último grupo se estudiará la actividad eléctrica cerebral en las estructuras hipocampo-amígdala y lóbulo temporal a través del análisis de registros de neuronas individuales (NI), potenciales evocados y potenciales locales, se requiere repetir el experimento en la fase prequirúrgica (seis pruebas).

Análisis estadístico

Se utilizarán diferentes recursos estadísticos: frecuencias, porcentajes, rangos y medidas de dispersión. Se utilizará el test de Student para comparar las variables cuantitativas y el chi cuadrado (o test de Fisher), y la regresión logística binaria, para comparar las variables cualitativas y determinar factores de riesgo. En caso de que los resultados no tengan una distribución normal de acuerdo a las pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnova o Shapiro-Wilk, se utilizará la Prueba U de Mann-Whitney. Para realizar el análisis estadístico, se utilizará el programa de SPSS para Windows.

Consideraciones éticas

Cada paciente y cada sujeto control firmará un consentimiento informado para participar en este estudio. El proyecto cuenta con la aprobación de la Comisión de Bioética del Hospital Ramos Mejía y del Hospital El Cruce. El documento está basado en la Declaración de Helsinki y

3 Los auriculares utilizados son Sennheiser HD 180.

sus enmiendas (Tokio, 1975; Venecia, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset West, 1996; Edimburgo, 2000; Washington, 2002; Tokio, 2004 y Seúl, 2008); los Preceptos de la Buena Práctica Médica para Investigadores de la Organización Mundial de la Salud (OMS); las recomendaciones establecidas en el Informe Belmont, por la ICH y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); la Resolución N° 1125/2003 y 1914/2003 del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA) y la Ley Básica de Salud de la Ciudad de Buenos Aires (Ley N° 153/99).

Resultados

En este análisis preliminar, se describen los resultados obtenidos en una población control autóctona sin patología psiquiátrica ni neurológica.

Se incluyeron 24 sujetos sanos (13 mujeres, 11 hombres); con una edad media: 37,21 +/- 13 años y con años de educación formal media: 15 +/- 5,32 años. (Tabla 1). Respecto a su lugar de residencia: el 46 % reside en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA); el 37 %, en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA) y 17 %, en el resto del país. (Gráfico 1).

Se determinó el rendimiento en el RE tanto con estímulos auditivos como visuales en las categorías emocionales: felicidad, enojo, miedo, asco, sorpresa, tristeza y neutro.

El porcentaje de acierto para la felicidad, el enojo y el miedo fue similar tanto con estímulos auditivos como visuales. Hubo diferencias estadísticamente significativas en las otras categorías: la sorpresa fue reconocida significativamente mejor con los estímulos visuales ($p < 0.01$), mientras que el asco, la tristeza y el neutro fueron mejor reconocidos con los estímulos auditivos ($p < 0.05$). (Gráfico 2).

Al subdividir por género a los sujetos, los resultados en el porcentaje de acierto fueron similares en ambos sexos; sin embargo, en esta

casuística, el porcentaje de aciertos fue significativamente menor en las mujeres en la categoría miedo con el test visual y en la categoría tristeza con el test auditivo ($p<0.05$). (Gráficos 3 y 4).

Tabla 1. Características sociodemográficas del grupo control. Edad y años de educación formal

		Media	Desvío estándar
Edad actual (años)	Total (n=24)	37,21	13
	Hombres (n=11)	30,73	10,93
	Mujeres (n=13)	42,69	12,60
Educación formal (años)	Total (n=24)	15	5,32
	Hombres (n=11)	17,09	5,34
	Mujeres (n=13)	13,23	4,80

Gráfico 1. Lugar de residencia de los sujetos pertenecientes al grupo control.
(Referecias: CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires).

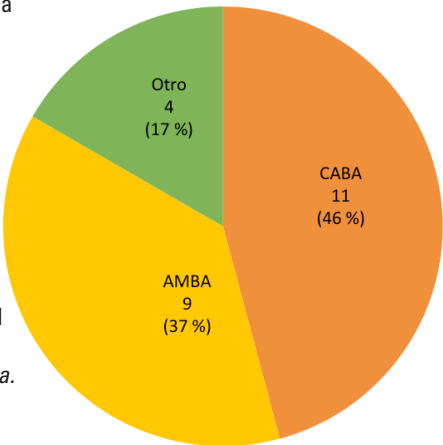


Gráfico 2.
Rendimiento del reconocimiento emocional en un grupo de sujetos sanos (n=24) en ambas modalidades del testeo (visual y auditivo).
Fuente: Elaboración propia.

Test Visual

= $p < 0.05$; * = $p < 0.0$

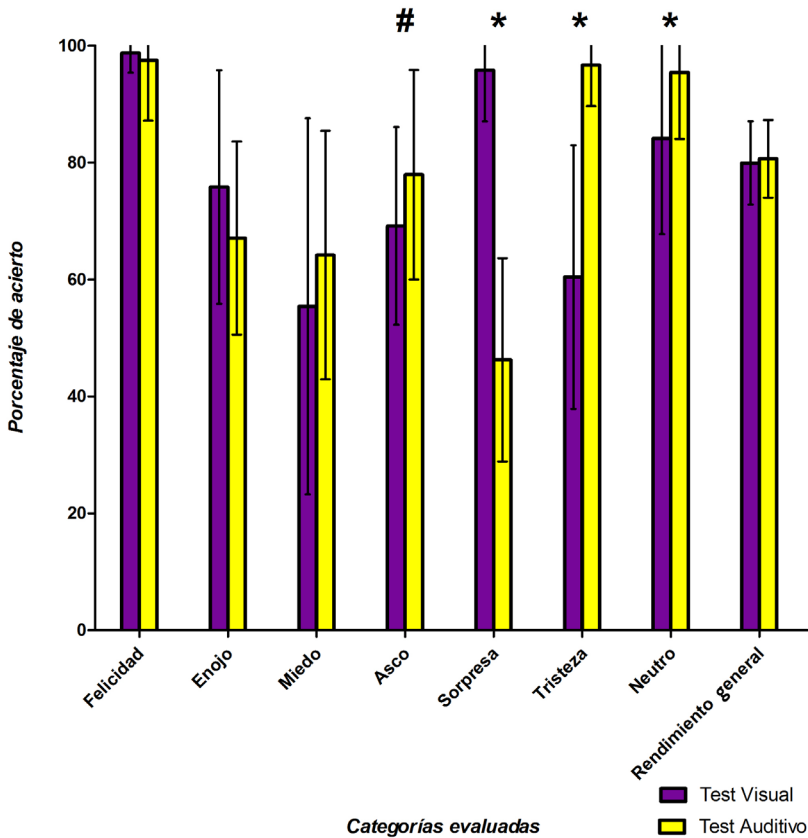


Gráfico 3. Rendimiento del reconocimiento emocional en un grupo de sujetos sanos (n=24), agrupados según género en el test con estímulos visuales.
Fuente: Elaboración propia.

Test auditivo

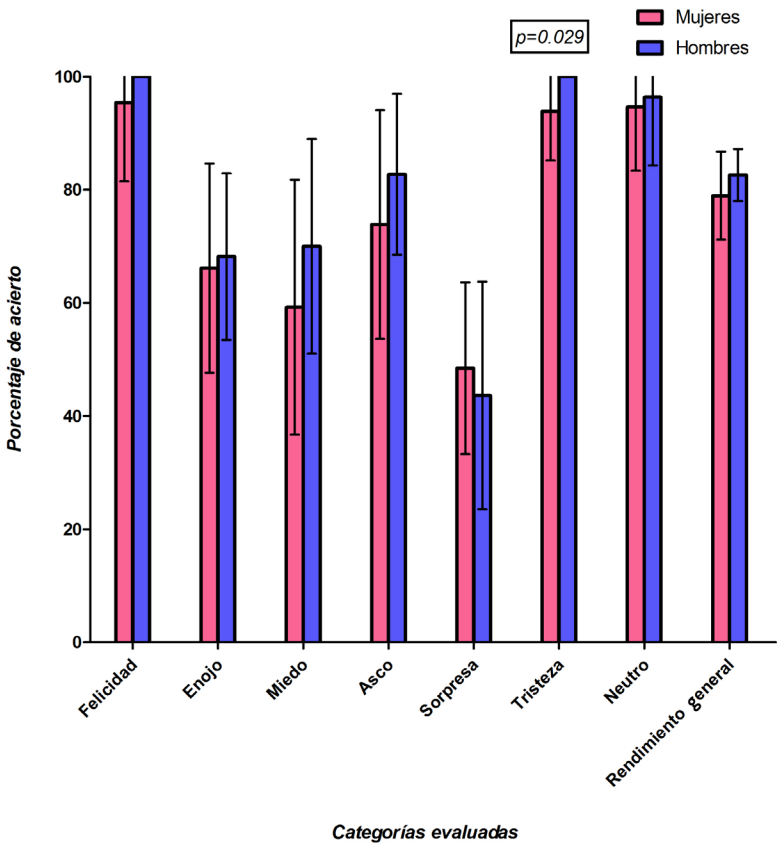


Gráfico 4. Rendimiento del reconocimiento emocional en un grupo de sujetos sanos (n=24), agrupados según género en el test con estímulos auditivos.
Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones

El presente proyecto de investigación forma parte de un proyecto de tesis doctoral en curso, se han presentado los resultados preliminares obtenidos en una población control sana (sin patología neurológica ni psiquiátrica) y autóctona de la población argentina. Se prevé a futuro incorporar los resultados obtenidos a partir del estudio de una población con epilepsia temporal resistente.

La importancia de estudiar el RE en estos pacientes radica en que las estructuras cerebrales involucradas en esta función mental compleja, que incluyen la participación de la amígdala y otras estructuras cerebrales mesiales del lóbulo temporal, están frecuentemente afectadas por las descargas epilépticas en la epilepsia del lóbulo temporal.

El funcionamiento normal de la amígdala cerebral se considera crucial en el procesamiento de estímulos relacionados con amenazas y en el procesamiento del miedo (Anderson et al., 2003), aunque en los últimos años algunos investigadores sugieren un rol mas amplio, que abarca otras funciones. Lesiones amigdalinas perjudican la habilidad en la búsqueda de la mirada y en hacer uso de la información de la región de los ojos (región más prominente para el reconocimiento del miedo), resultando en una deficiente detección de este. El daño amigdalino parece establecer una propensión a fijar la atención en la región de la boca en los rostros, en vez de hacerlo en la región de los ojos (Adolphs, 2008).

Asimismo, un correcto RE es fundamental para las funciones mentales que involucran interacciones sociales, y se han descripto varias áreas cerebrales involucradas en este procesamiento: sectores de la corteza parieto-temporal derecha, la ínsula, el estriado ventral, la amígdala. La ínsula emerge especialmente importante para el reconocimiento del asco (en expresiones faciales, en el sentido del gusto y, también, relacionado al aspecto moral) (Adolphs, 2008). Lesiones del estriado ventral puede perjudicar el reconocimiento del enojo, la corteza orbitofrontal está involucrada en el procesamiento de amenaza en expresiones faciales, particularmente de enojo (Blair et al., 2004).

En relación al rol de la amígdala en el reconocimiento de otras emociones, además del miedo y a la especificidad en el procesamiento de expresiones faciales, existe discrepancia en la bibliografía (Britton, Taylor, Sudheimer, & Liberzon, 2006).

Se describieron los resultados obtenidos en dos pruebas de reconocimiento emocional (RE) en una población control autóctona sin patología psiquiátrica ni neurológica, actual o pasada. De acuerdo a estos resultados preliminares, el porcentaje de acierto en población sana, para las emociones felicidad, enojo y miedo fue similar tanto con estímulos auditivos como visuales; sin embargo, la sorpresa fue reconocida significativamente mejor con los estímulos visuales mientras que el asco, la tristeza y el neutro fueron mejor reconocidos con los estímulo auditivos. Al subdividir por género a los sujetos, los resultados en el porcentaje de acierto fueron similares en ambos sexos; sin embargo, en esta casuística, el porcentaje de aciertos fue significativamente menor en las mujeres en la categoría miedo con el test visual y en la categoría tristeza con el test auditivo. De todos modos, consideramos estos resultados preliminares y se prevé continuar con la incorporación de un mayor numero de sujetos sanos para confirmar estos resultados.

- Adolphs, R. (2001). "The neurobiology of social cognition". *Curr Opin Neurobiology*, 11(2), pp. 231-9.
- Adolphs, R. (2008). Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 18 (2), 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.06.006>
- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002a). Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1264–1274. <https://doi.org/10.1162/089892902760807258>
- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002b). Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1264–74. <https://doi.org/10.1162/089892902760807258>
- American Psychichiatric Association (APA). (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson.
- Anderson, A. K.; Christoff, K.; Panitz, D.; De Rosa, E. y Gabrieli, J. D. E. (2003). "Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals". *Journal of Neuroscience*, 23: pp. 5627-5633.
- Beck, A.T.; Steer, R.A. y Brown, G.K. (2006). *Inventario de Depresión de Beck: BDI-II [Beck Depression Inventory: BDI-II]*. Buenos Aires: Paidós.

- Belin, P., Fillion-Bilodeau, S., & Gosselin, F. (2008). The Montreal Affective Voices: A validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing. *Behavior Research Methods*, 40(2), 531–539. <https://doi.org/10.3758/BRM.40.2.531>
- Blair, R. J. R., Mitchell, D. G. V., Peschardt, K. S., Colledge, E., Leonard, R. a., Shine, J. H., ... Perrett, D. I. (2004). Reduced sensitivity to others' fearful expressions in psychopathic individuals. *Personality and Individual Differences*, 37(6), 1111–1122. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2003.10.008>
- Bonora, A., Benuzzi, F., Monti, G., Mirandola, L., Pugnaghi, M., Nichelli, P., & Meletti, S. (2011). Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 20(4), 648–54. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.01.027>
- Britton, J. C., Taylor, S. F., Sudheimer, K. D., & Liberzon, I. (2006). Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *NeuroImage*, 31(2), 906–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.050>
- Cammarota, M., Bevilacqua, L. R., Rossato, J. I., Lima, R. H., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2008). Parallel memory processing by the CA1 region of the dorsal hippocampus and the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(30), 10279–84. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805284105>
- D'Alessio, L., Scévola, L., Fernandez Lima, M., Oddo, S., Solís, P., Seoane, E., & Kochen, S. (2014). Psychiatric outcome of epilepsy surgery in patients with psychosis and temporal lobe drug-resistant epilepsy: A prospective case series. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 37C, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.002>
- Darwin, C. (1872/1998). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*, 3rd edn. New York: Oxford University Press.

- De Vecchi Machado, L.; Frank, J. E. y Tomaz, C. (2010). "Emotional declarative memory assessment of patients with mesial temporal lobe epilepsy and patients submitted to mesial temporal lobectomy". *Arq Neuropsiquiatr*, 68(5), pp. 737-43.
- Ekman, P. y Friesen, W. (1976). *Pictures of facial affect*. California: Consulting Psychologists Press.
- Eliashiv, S.D.; Dewar, S.; Wainwright, I.; Engel, J. J. y Fried, I. (1997). "Long-term follow-up after temporal lobe resection for lesions associated with chronic seizures". *Neurology*, 48(3), pp. 621-6.
- First, M. (1999). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID – I y II: versión clínica*. España: Elsevier.
- Fried, I., MacDonald, K. a, & Wilson, C. L. (1997). Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron*, 18(5), 753–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9182800>
- Giagante, B., Oddo, S., Silva, W., Consalvo, D., Centurion, E., D'Alessio, L., ... Kochen, S. (2003). Clinical-electroencephalogram patterns at seizure onset in patients with hippocampal sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 114(12), 2286–2293. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00284-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00284-0)
- Gosselin, N., Peretz, I., Noulhiane, M., Hasboun, D., Beckett, C., Baulac, M., & Samson, S. (2005). Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 3), 628–40. <https://doi.org/10.1093/brain/awh420>
- Hamilton, M. (1959). "The assessment of anxiety states by rating". *British Journal of Medical Psychology*, 32: pp. 50-55.
- Kay, S. R.; Fiszbein, A. y Opler, L. A. (1987). "The positive and negative

- syndrome scale (PANSS) for schizophrenia”. *Schizophr Bull*, 13 (2), pp. 261-76.
- Maillard, L.; Vignal, J. P.; Gavaret, M.; Guye, M.; Biraben, A.; McGonigal, A.; Chauvel, P. y Bartolomei, F. (2004). “Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes”. *Epilepsia*, 45(12), pp. 1590-9.
- McClelland, S., Garcia, R. E., Peraza, D. M., Shih, T. T., Hirsch, L. J., Hirsch, J., & Goodman, R. R. (2006). Facial emotion recognition after curative nondominant temporal lobectomy in patients with mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 47(8), 1337–42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00557.x>
- Meletti, S., Benuzzi, F., Cantalupo, G., Rubboli, G., Tassinari, C. A., & Nichelli, P. (2009). Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50(6), 1547–59. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01978.x>
- Meletti, S., Benuzzi, F., Rubboli, G., Cantalupo, G., Stanzani Maserati, M., Nichelli, P., & Tassinari, C. a. (2003). Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 60(3), 426–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578923>
- Meletti, S., Cantalupo, G., Benuzzi, F., Mai, R., Tassi, L., Gasparini, E., ... Nichelli, P. (2012). Fear and happiness in the eyes: an intracerebral event-related potential study from the human amygdala. *Neuropsychologia*, 50(1), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.020>
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(4), 1680–1685. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.4.1680>

- Oddo, S. (2005). *Características de las funciones cognitivas en los diferentes síndromes epilépticos*. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
- Oddo, S.; Solís, P.; Consalvo, D.; Giagante, B.; Silva, W.; D'Alessio, L.; Centurión, E., Saidón, P. y Kochen, S. (2003). "Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients". *Epilepsy Behav*, 4(6), pp. 717-22.
- Stefan, H.; Schulze-Bonhage, A.; Pauli, E.; Platsch, G.; Quiske, A.; Buchfelder, M. y Romstöck, J. (2004). "Ictal pleasant sensations: cerebral localization and lateralization". *Epilepsia*, 45(1), pp. 35-40.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S.; Calder, A.; Keane, J. y Young, A. (2003). "Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions". *Neuropsychologia*, 41(2), pp. 209-20.
- Quirk, G. J.; Repa, C. y LeDoux, J. E.(1995). "Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat". *Neuron*, 15(5), pp. 1029-39.
- Wechsler, D. (2003). *Wechsler intelligence scale for children-fifth edition*. Bloomington, MN: Pearson.

Correlatos neuronales de la percepción y la memoria visual. Registro de neuronas individuales corticales en humanos

BELÉN GORI, HERNÁN REY, SANTIAGO COLLAVINI, CLAUDIA MÚNERA, FERNANDO CHAURE, MÓNICA FERNANDEZ LIMA, PABLO SEOANE, EDUARDO SEOANE, RODRIGO QUIAN QUIROGA Y SILVIA KOCHEN

Resumen

En el 2005, se anunció un descubrimiento de enorme repercusión: neuronas que representan conceptos y participan de la formación de memorias, llamadas “neuronas de Jennifer Aniston”, porque en el experimento se utilizaron imágenes de la actriz. En los pacientes con epilepsia refractaria a fármacos, está indicado el tratamiento quirúrgico, situación que ofrece una excepcional oportunidad para investigar las funciones cognitivas en el cerebro humano y, al mismo tiempo, estudiar cómo influye el proceso epileptógeno sobre dichas funciones.

A continuación, se evalúa el modo en el cual la percepción y la memoria visual son procesadas por poblaciones de neuronas individuales a nivel de la corteza cerebral. Empleando microelectrodos intracerebrales implantados en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, se registra la actividad eléctrica de múltiples neuronas individuales (NI) en forma simultánea a los potenciales de campo locales (LFP) durante tareas de percepción visual y memoria. Esta oportunidad única de registrar múltiples neuronas individuales permite investigar cómo están representados por poblaciones de neuronas en el cerebro, tanto el procesamiento de la información como la conducta, ya que el humano puede dar detalles de su experiencia y comportamiento. Estas condiciones privilegiadas resultan un valioso recurso para resolver algunas de las controversias de la

neurociencia cognitiva sobre el procesamiento de la información visual por las neuronas en el cerebro humano, principalmente comprender el sustrato neurofisiológico del aprendizaje, la memoria y su importancia para el comportamiento.

Palabras clave: neurona individual, memoria, percepción visual, redes neuronales

Introducción

Desde hace décadas, el cerebro ha sido objeto de estudio de un gran número de científicos en todo el mundo. Resulta interesante, sin duda, saber más acerca de cómo funciona nuestro cerebro, cómo pensamos, cómo recordamos lo que nos pasa, cómo es que nos emocionamos y, sobretodo, entender por qué ocurren y cómo combatir, enfermedades neurológicas como el alzheimer, el párkinson y la epilepsia, entre otras. De ese interés, surgen los numerosos estudios que hoy en día se llevan a cabo tanto en modelos animales como así también estudiando directamente el cerebro de personas conscientes.

En la década del 90, ya se realizaban diversas técnicas para el estudio de la epilepsia. Entre ellas, el electroencefalograma (EEG), donde los electrodos se colocan sobre el cuero cabelludo y detectan la actividad general de miles de neuronas a la vez. Cuando los pacientes con epilepsia son refractarios a fármacos, es decir, las drogas ya no tienen éxito en el control de sus crisis, dichos pacientes requieren de una cirugía para extirpar la zona de inicio de las crisis y aspirar a la cura de su epilepsia. En este último caso, debe realizarse un estudio de EEG intracerebral (EEGi), en el que los electrodos se colocan dentro del cerebro detectando la actividad de cientos de neuronas (una escala menor que el EEG) para registrar la actividad eléctrica con mayor exactitud espacial y temporal, y así poder detectar y delimitar la zona de inicio de crisis que luego deberá ser extraída en el quirófano.

A finales de la década del 90, se desarrolló una técnica especial para el

registro de la actividad cerebral en humanos conscientes (Fried, MacDonald y Wilson, 1997). Esta técnica permite junto al EEGi, el registro de múltiples neuronas individuales en forma simultánea (Fried, MacDonald y Wilson, 1997) y de los potenciales de campo locales (LFP) con alta resolución espacial y temporal, utilizando microelectrodos que forman parte del electrodo intracerebral, y solo se realiza en pacientes con epilepsia refractaria a fármacos que requieren del EEGi como estudio diagnóstico. Poder registrar y aislar la actividad de neuronas individuales y tener la oportunidad de poder investigar y conocer cómo y para qué funcionan por separado estas neuronas fue realmente novedoso para la época e, incluso, lo sigue siendo aún hoy. Esta técnica, a la que llamamos “registro de neurona individual” (RNI), se realiza en pocos centros del mundo, entre los cuales se destaca la Universidad de Los Ángeles (Estados Unidos), la Universidad de Bonn (Alemania), el Centro de Epilepsia del King’s College Hospital (Inglaterra), y nuestro centro, la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS), es el único en Argentina, y el primero en Latinoamérica, en llevar a cabo, desde el 2012, esta sofisticada técnica de registro neuronal. Este marco proporciona una excepcional oportunidad para investigar el sustrato neurofisiológico de la percepción y la memoria visual en seres humanos conscientes que pueden informar de su experiencia.

Procesamiento de estímulos visuales y su relación con la memoria

Un objetivo fundamental de la neurociencia cognitiva es comprender el sustrato neurofisiológico del aprendizaje y la memoria. Esta oportunidad única, de registrar múltiples neuronas individuales, permite investigar cómo están representados por poblaciones de neuronas en el cerebro, tanto el procesamiento de la información como la conducta, ya que el humano puede dar detalles de su experiencia y comportamiento. Estas condiciones privilegiadas resultan un valioso recurso para resolver algunas de las controversias en neurociencia sobre el procesamiento de la información visual por las neuronas en el cerebro (Quiñan Quiroga et al.,

2009; Quian Quiroga et al., 2008; Quian Quiroga et al., 2005; Reddy y Kanwisher, 2006). Las neuronas del lóbulo temporal mesial (LTM) estarían situadas en la confluencia de la transformación de las percepciones en conceptos/ideas que pueden ser recordadas conscientemente. Estas células responderían al “significado” de los estímulos, ya sea visuales o auditivos, en lugar de a la información detallada que llega a la retina, respondiendo a un concepto particular. Asumiendo esta hipótesis, su actividad reflejaría la transformación completa a la cual se somete la información visual a través de la vía visual ventral. Estudios con EEGi de las vías ventrales en los seres humanos mostraron que las señales neuronales provocadas por estímulos visuales se propagan desde la región occipito-temporal hacia las estructuras del LTM (Quian Quiroga et al., 2005; Reddy y Kanwisher, 2006; Mukamel y Fried, 2012). A lo largo de esta vía, la representación neural se vuelve cada vez más selectiva a determinadas categorías e invariable ante diferentes representaciones de un mismo estímulo. El aumento de la tasa de descarga de neuronas individuales en regiones del LTM se correlaciona con la percepción consciente del estímulo (Reddy et al., 2005; Mukamel y Fried, 2012). El hecho de que el LTM represente la información abstracta consciente en forma dispersa e invariante es consistente con su papel destacado en la consolidación de la memoria a largo plazo (Quian Quiroga et al., 2005). Si bien la percepción visual y la memoria confluyen en el LTM, otras áreas extratemporales como el área parieto-occipital (Meeren et al., 2013) y fronto-orbitaria (Schnider et al., 2013; Kumfor, 2013) poseen conexiones importantes con la corteza límbica, y estarían involucradas en la percepción visual (Blatt, Andersen y Stoner, 1990) y en la consolidación de las memorias (Sacchetti, Baldi y Bucherelli, 2003), lo cual las convierte en áreas relevantes para el estudio de dichas funciones. Los resultados obtenidos por (Fried, MacDonald y Wilson, 1997) indican que las neuronas del LTM estarían involucradas en el proceso de la codificación (percepción) y del recuerdo (memoria). Durante el recuerdo del estímulo, están comprometidas las mismas redes neuronales selectivas. De este modo, el hipocampo y la corteza entorrinal parecen ser los nodos importantes en la transformación de la información sensorial en conceptos que pueden ser conscientemente recordados, como también en la habilidad para distinguir entre estímulos novedosos y aquellos observados con anterioridad.

Las células de concepto (inicialmente, llamada “neurona de Jennifer Aniston”) son neuronas de hipocampo y amígdala, que se activan de manera selectiva, invariante y multimodal ante un concepto en particular (Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008; Quian Quiroga et al., 2007; Quian Quiroga et al., 2005). Estas neuronas, o mejor dicho su función, fueron descubiertas por el Dr. Rodrigo Quian Quiroga, un físico argentino, que comenzó sus investigaciones en la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) (Estados Unidos) desarrollando el algoritmo matemático utilizado hasta el día de hoy para aislar y clasificar la actividad de neuronas individuales de entre un mar de neuronas (Quian Quiroga et al., 2004). Actualmente, el Dr. Quian Quiroga trabaja en el Departamento de Ingeniería de la Universidad de Leicester (Inglaterra) y en el Centro de Epilepsia del King’s College Hospital (Inglaterra) y continúa investigando las funciones de estas neuronas tan particulares.

Numerosos estudios han demostrado que estas neuronas son la base de la formación de las asociaciones y memorias (De Falco et al., 2016; Ison, Quian Quiroga y Fried, 2015; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008; Quian Quiroga et al., 2005; Rey et al., 2015). Cuando decimos que la respuesta de estas neuronas es selectiva, nos referimos a que responden de manera específica a un concepto en particular; por ejemplo, a Jennifer Aniston, y no responde a ninguno de los otros 99 conceptos presentados. Asimismo, al afirmar que su respuesta es invariante, hacemos referencia a que la misma neurona responde a diversas fotos del concepto, generalmente lo más distintas posible. Incluso en algunos casos, se ha observado como una neurona que respondía a distintas fotografías de la actriz de Hollywood Halle Berry (cada una con un *look* diferente), también respondía a un dibujo del rostro de la actriz. Hasta aquí, el reconocimiento de los conceptos ocurre a través de la observación de fotografías mediante la vía visual (Quian Quiroga et al., 2005).

Ahora bien, cuando decimos que la respuesta es multimodal, nos referimos a que esas neuronas también responden al nombre del concepto, ya sea escrito en la pantalla de la computadora con la que está

trabajando el paciente o al oír el nombre del concepto sintetizado por una voz de computadora (Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008; Quian Quiroga et al., 2005). El adjetivo “multimodal” se refiere a que estas células de concepto procesan y reconocen un concepto, ya sea por la vía visual, reconociendo una imagen o un nombre escrito, como así también por la vía auditiva, al oír el nombre del concepto. Estos descubrimientos sugieren que existe una codificación consistente, explícita y dispersa, que transforma representaciones visuales complejas en memorias abstractas de largo término. Así mismo, se observó que estas neuronas pueden ser manipuladas para que respondan a un concepto al que no respondían con anterioridad sin dejar de responder al concepto original, revelando el mecanismo por el cual serían la base de la formación de asociaciones y memorias episódicas (Ison, Quian Quiroga y Fried, 2015). Cuando estas neuronas responden a más de un concepto, esos suelen estar fuertemente asociados (De Falco et al., 2016).

Las células de concepto son parte de lo que en neurociencia se llama “*cell assemblies*”, pequeños conjuntos de células o redes de neuronas conectadas entre sí, que codifican un concepto en particular (Quian Quiroga, 2012). Cada una de las neuronas que forman parte de una red puede formar parte al mismo tiempo de otra red o “*assembly*” diferente, que responde a otro concepto asociado al primero. De esta manera, la activación de la red neuronal de Jennifer Aniston, luego de observar su foto, podrá lanzar la activación de otros conceptos asociados, tales como Lisa Kudrow (coactriz de la serie *Friends*) o de Brad Pitt (pareja famosa de Aniston), mediante la tasa de disparo de las neuronas con una representación solapada. Tal representación parcialmente solapada podría ser la base de la codificación y el aprendizaje de asociaciones y memorias episódicas. Por lo tanto, sería interesante determinar cómo las neuronas que codifican el mismo concepto se comunican entre sí. También, sería interesante estudiar cómo el disparo de un conjunto de células dado puede conducir al disparo de otro que codifica un concepto asociado. Para intentar responder estos interrogantes, una posibilidad es estudiar las diferencias en las características de la tasa de disparo de las neuronas que codifican un concepto en particular y compararlas con

las características de la tasa de disparo de las neuronas que codifican conceptos asociados. Una hipótesis podría ser que cuanto más asociados están los conceptos para el paciente, más solapadas estarían las redes neuronales de ambos y, por lo tanto, las características de la tasa de disparo ante ambos deberían ser más similares (Quian Quiroga, 2012; Quian Quiroga et al., 2005; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008; Quian Quiroga, Nadasdy y Ben-Shaul, 2004).

El lóbulo temporal medial y, en particular, el hipocampo está implicado en funciones referentes a la memoria episódica en humanos. El registro con microelectrodos en pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia es una gran oportunidad para estudiar la neurofisiología subyacente a la memoria episódica, ya que esta solo puede ser evaluada en humanos conscientes que pueden informar de su experiencia.

El objetivo principal de este proyecto es estudiar el modo en el cual la percepción y la memoria visual son procesadas por poblaciones de neuronas en el cerebro humano. Nuestra hipótesis se basa en que son procesadas por un grupo reducido de neuronas que responden a estímulos determinados, localizado en áreas específicas de la corteza. Esta información puede ser objetivada a través del registro de las neuronas individuales y de los potenciales de campo local (LFP) en pacientes con epilepsia.

Metodología

Como se mencionó anteriormente, el tratamiento quirúrgico está indicado para los pacientes con epilepsia refractaria a fármacos. Para acceder a dicho tratamiento, los pacientes deben ser evaluados por médicos neurólogos y epileptólogos, quienes plantean la estrategia de colocación de electrodos intracerebrales, conduciendo al estudio diagnóstico de la zona epiletógena (SEEG), en el cual mediante el protocolo habitual de estimulación cerebral a partir del registro del electroencefalograma intracerebral (EEGi), se consigue determinar la zona epileptógena para una posible resección quirúrgica. Esta situación ofrece una excepcional oportunidad para investigar las funciones cognitivas en el cerebro hu-

mano y, al mismo tiempo, estudiar cómo influye el proceso epileptógeno sobre dichas funciones.

Los pacientes candidatos al estudio de SEEG son evaluados por el grupo de profesionales médicos del CE mediante evaluación neuropsicológica general (Oddo et al., 2003; 2012; Lomlomdjian et al., 2011; Múnera et al., 2012), video-Electroencefalografía (video-EEG) de superficie de 5 días de registro, resonancia magnética (Princich et al., 2012) y evaluación psiquiátrica (D'Alessio et al., 2009). A partir de la población de pacientes candidatos a SEEG, solo aquellos pacientes que presentaron como hipótesis de zona epileptógena el hipocampo o la amígdala son estudiados en este proyecto. Por supuesto, para participar de este estudio, los pacientes deben firmar un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Agudos “José María Ramos Mejía” y del Comité de Ética en Investigación del Hospital El Cruce “Dr. Néstor Kirchner”.

Una vez incluidos en el estudio, se entrevista a cada paciente con el fin de conocer sus gustos e intereses ante diferentes conceptos de distintas categorías y determinar así qué tipos de estímulos les serían presentados durante el paradigma.

Los pacientes se implantan con electrodos clínicos y microelectrodos intracerebrales (Fig. 1A). Una vez finalizada la cirugía de implante, se corrobora la posición anatómica de los electrodos mediante el corre-gistro de imágenes de resonancia magnética y tomografía computada en cada uno de los pacientes. Es importante aclarar que la localización de los electrodos se basa exclusivamente en criterios clínicos y será verificada mediante resonancia magnética por los especialistas del CE (Fig. 1B) (Princich et al., 2012). Los pacientes permanecen internados un promedio de 7 a 10 días. Durante este período, se registra la actividad eléctrica proveniente tanto de los electrodos clínicos como de los microelectrodos durante las 24 horas del día con el objetivo principal de registrar crisis epilépticas que permitan localizar fehacientemente la zona epileptógena a reseca en una posible cirugía.

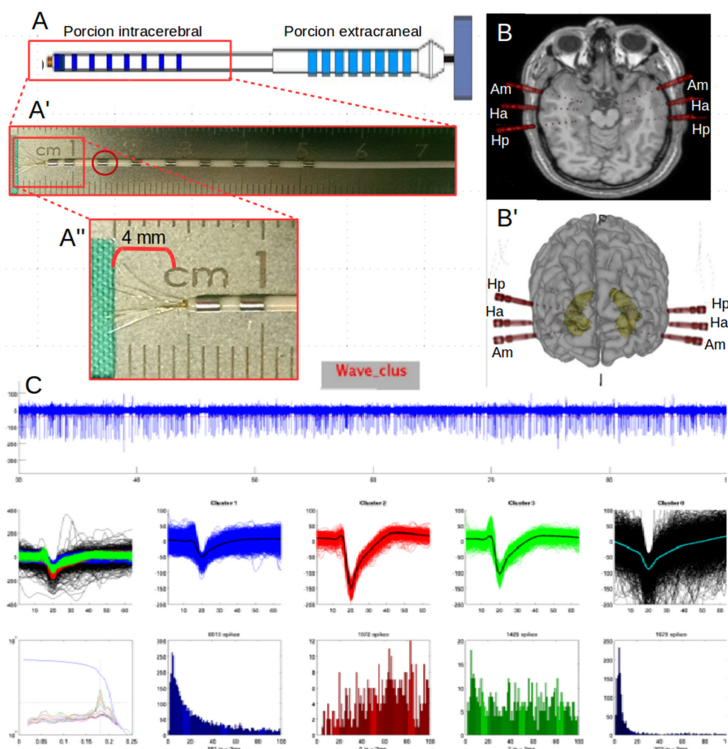


Figura 1. A) Esquema de un electrodo clínico y de investigación. Se maximiza la porción intracerebral del electrodo en **A'**, señalando uno de los 9 contactos de platino (círculo rojo: contactos clínicos). **A'')** Microelectrodos de registro (AdTech, Estados Unidos), los cuales detectan la actividad de LFP y NI. Se colocan 9 cables de 40 μm de diámetro (8 electrodos y 1 referencia) por dentro del electrodo clínico, extendiéndose 3-4mm desde el extremo. **B)** Localización de los electrodos a partir del corregistro de resonancia magnética (RM) y tomografía axial computada (TAC) de uno de los pacientes con electrodos implantados en amígdala bilateral (Am), hipocampo anterior bilateral (Ha) e hipocampo posterior bilateral (Hp). **B')** Reconstrucción 3D de la RM y TAC expuesta en **B**. Se muestra un único paciente a modo de ejemplo. Se realizó la corroboración de la localización de los electrodos a todos los pacientes. **C)** Clasificación de espigas neuronales, tanto unidad múltiple como unidad simple. Todos los registros adquiridos desde los microelectrodos se analizan offline y se clasifica la actividad de los diferentes clústeres (grupos) de neuronas de cada canal por medio del algoritmo de Wave_clus [3] (MATLAB). La imagen muestra una unidad múltiple (clúster azul) y dos unidades simples (clústeres rojo y verde). El cuadro del extremo derecho (clúster negro) muestra el ruido eléctrico y la actividad que no corresponde a ningún tipo de neurona y, por lo tanto, se elimina del análisis. *Fuente: Elaboración propia.*

Tareas de percepción y memoria visual

Una vez que el paciente se encuentra recuperado de la cirugía y en condiciones de colaborar, se realiza una sesión de *screening* (Quian Quiroga et al., 2005; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008), donde se le presentan por medio de una computadora portátil, cuatro categorías de imágenes:

- i) personas famosas, personal médico y técnico, familiares;
 - ii) lugares conocidos;
 - iii) objetos cotidianos;
 - iv) animales (incluidas las propias mascotas)
- todos ellos obtenidos a partir de la entrevista con el paciente (100-150 imágenes).

Cada imagen se repite 6 veces (Fig. 2A). Inmediatamente finalizada la sesión, se identifica cuáles de los estímulos presentaron espigas, es decir, cuales provocaron la respuesta de una neurona en particular, analizando la señal obtenida de cada microelectrodo (Fig. 1A) con el objetivo de detectar y categorizar las espigas de cada neurona individual en respuesta a los estímulos visuales presentados (Fig. 1C).

La respuesta a un estímulo se definirá como el número medio de espigas obtenidas en los ensayos entre 300 y 1000 milisegundos después del inicio del estímulo. La actividad basal será el promedio de espigas registradas para todas las imágenes en una ventana de tiempo de 700 milisegundos antes del inicio del estímulo (Quian Quiroga et al., 2005; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008). Por lo tanto, una unidad se considerará selectiva para, al menos, un estímulo, si la actividad cumple tres criterios:

- 1) El número promedio de espigas es mayor que el número promedio de espigas de la línea basal más 5 desvíos estándar.
- 2) El número medio de espigas es mayor o igual a dos.
- 3) Un t-test pareado comparando si el período basal y el período de respuesta, para un estímulo en particular, muestra una diferencia sig-

nificativa usando como nivel de significancia $\alpha=0.05$.

Se implementa el procesamiento mediante el algoritmo de clasificación de espigas (*spike sorting*) del sistema Wave_clus⁴(Fig. 1C) (Quian Quiroga, Nadasdy y Ben-Shaul, 2004). Una vez detectados los estímulos que provocaron respuestas en la sesión de *screening*, se seleccionan rápidamente tres imágenes diferentes del concepto que obtuvo respuestas (diferente ropa, frente-perfil, color de pelo, diferente fondo, etc.), agregándose la denominación escrita del estímulo, y el audio del nombre del concepto a través de una voz sintetizada por computadora (Fig. 2B) (Quian Quiroga et al., 2005; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008). Cada uno de los estímulos se presenta 30 veces, para observar cambios en el patrón de respuesta debidos a la habituación. Para reforzar la atención a los estímulos, se instruye a los pacientes para que respondan si la imagen, el texto o el audio corresponden o no a un individuo presionando la tecla “S” o “N”, respectivamente (Fig. 1B) (Quian Quiroga et al., 2005; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008). De esta manera, intentamos determinar si las neuronas responden de manera invariante, a las distintas versiones del mismo concepto.

Luego de la sesión de codificación/percepción, se analiza la actividad eléctrica registrada durante la sesión midiéndose el tiempo y magnitud de las espigas, su duración, y la presencia de patrones temporales en los trenes de espigas para cada uno de los estímulos presentados. Una vez agrupadas las espigas en diferentes grupos, se las clasifica entre unidad individual (espigas provenientes de una neurona) y unidad múltiple (espigas provenientes de varias neuronas que no pueden ser separadas por presentar una baja relación señal-ruido), basándose en los siguientes criterios:

- i) la forma de la espiga y su varianza;
- ii) la relación entre el valor del pico de la espiga y el nivel de ruido;
- iii) la distribución de intervalos entre espigas de cada grupo;

4 Disponible en <www.le.ac.uk/neuroengineering>.

iv) la presencia de un período refractario para las unidades individuales (es decir, la existencia de un período refractario de al menos 3 milisegundos entre espigas diferencia a una unidad individual de una unidad múltiple, ya que si se registrara más de una espiga dentro de un intervalo menor a 3 milisegundos, esto representaría a un solapamiento de las descargas de más de una neurona).

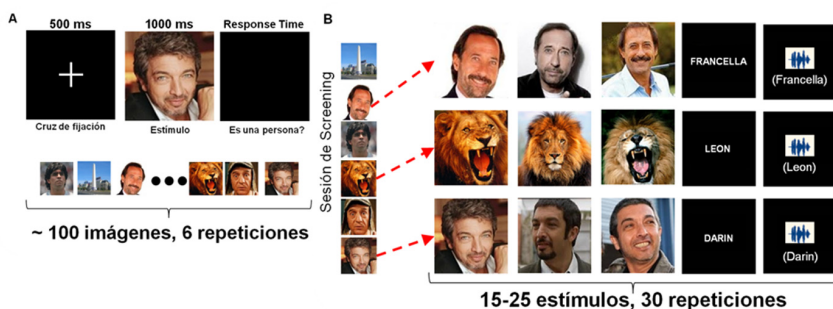


Figura 2.A) Sesión de detección-screening. Se presentan 100-150 imágenes de diferentes conceptos durante un segundo (6 repeticiones cada concepto) luego de una cruz de fijación. Al desaparecer la imagen de la pantalla el paciente debe responder presionando una tecla u otra si fue una persona o no la imagen anterior. **B)** Sesión de percepción-codificación. Luego de detectar cuales conceptos provocaron respuesta neuronal se presentan 5 versiones diferentes del mismo concepto, durante un segundo cada estímulo (30 repeticiones cada uno de los estímulos) luego de una cruz de fijación. Al desaparecer el estímulo de la pantalla, el paciente debe responder presionando una tecla u otra si fue una persona o no.

Fuente: Elaboración propia.

Resultados preliminares

Los resultados obtenidos hasta el momento corresponden a un análisis preliminar de los datos adquiridos para determinar si las neuronas de hipocampo y amígdala responden de manera específica e invariante a un concepto abstracto. Estos resultados son prometedores, ya que demostraron cumplir la hipótesis y los objetivos planteados para el presente proyecto.

De acuerdo con estudios previos (Quian Quiroga, 2012; Quian Quiroga et al., 2005; Quian Quiroga et al., 2009; Quian Quiroga et al., 2008; Quian Quiroga, Nadasdy y Ben-Shaul, 2004; Quian Quiroga et al., 2007), el análisis preliminar de los datos adquiridos hasta el momento ha demostrado que las NI, tanto de hipocampo como de amígdala, responderían de manera selectiva e invariante a conceptos específicos (Fig. 3). Dichos resultados preliminares han sido presentados en el 1^{er} Congreso de Neurociencia Cognitiva (Gori et al., 2015a) y ha sido distinguido con el premio a “Mejor Póster”, de entre 132 trabajos evaluados (premio compartido con otros 7 trabajos).

Las principales preguntas que quedan por responder mediante el análisis exhaustivo de los datos son:

- a) Si las neuronas que responden a conceptos de manera selectiva (es decir, que responden a un único concepto de entre los 100-150 estímulos diferentes presentados durante la sesión de *screening*) responden de manera invariante a los diferentes estímulos de dicho concepto presentados en la siguiente sesión del paradigma.
- b) Si las neuronas que responden de manera invariante a los diferentes estímulos de dicho concepto lo hacen con la misma intensidad a cada uno de ellos.
- c) Si las neuronas que responden de manera invariante a los diferentes estímulos de dicho concepto lo hacen con la misma latencia a cada uno de ellos.

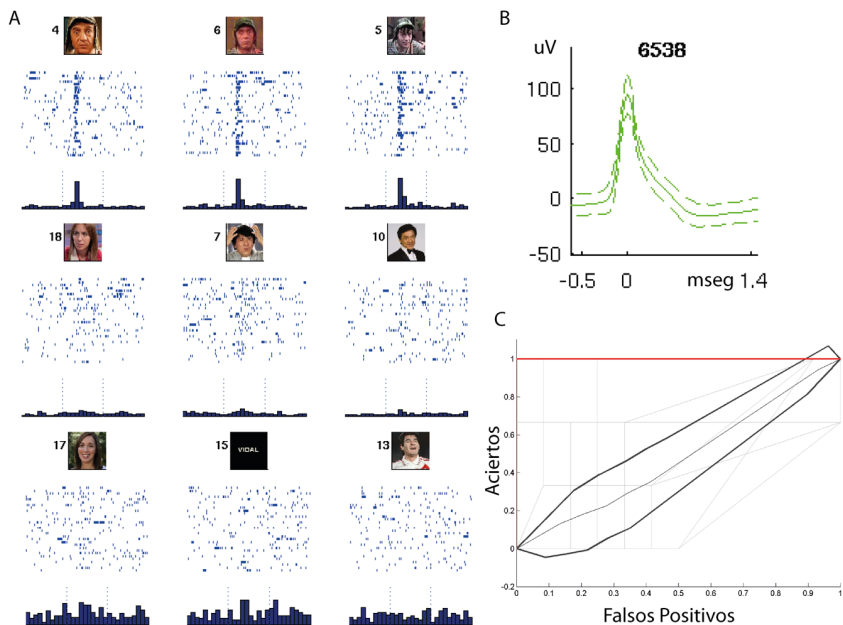


Figura 3. Neurona individual del hipocampo anterior izquierdo se activa exclusivamente ante diferentes imágenes del Chavo del Ocho. **A)** Se muestran las respuestas de la neurona individual a 3 de las 25 imágenes presentadas. Cada una de las 25 imágenes se presentó 30 veces durante 1 segundo en orden pseudoraleatorio. Para cada imagen, se detalla el correspondiente raster plot (cada punto azul corresponde a una espiga y las filas representan los 30 trials; el orden de los trials se representa de arriba hacia abajo) y el histograma de respuesta temporal (las líneas punteadas verticales marcan el inicio y fin del estímulo). En las imágenes 4, 5 y 6 (correspondientes al concepto Chavo), se observa un aumento significativo de la tasa de disparo de la neurona individual aproximadamente a los 300 milisegundos de presentada la imagen, mientras que este cambio no se observa ante las imágenes de políticos, deportistas y otros actores presentadas en la misma sesión. No hubo respuestas estadísticamente significativas a las otras 22 imágenes (solo se muestran las respuestas a 6 imágenes de las 22 restantes). **B)** Se representan las 6538 espigas detectadas durante el paradigma, pertenecientes a una neurona individual. La clasificación de dichas espigas se realizó mediante Wave_clus. **C)** Se muestra la curva ROC asociada a las imágenes 4, 5 y 6 (línea roja), para testear la hipótesis de que la neurona responde de manera invariante a las 3 imágenes presentadas del Chavo (aciertos), pero no a las otras imágenes (falsos positivos). Las líneas grises corresponden al mismo análisis ROC para 99 sets de surrogados de 7 imágenes seleccionadas al azar sobre el total de las imágenes ($p < 0.01$). Las líneas grises oscuras representan el promedio de los surrogados. El área bajo la curva roja es 1.00. *Fuente: Elaboración propia.*

Análisis de los Potenciales de Campo Locales (LFP) durante las crisis epilépticas

El registro continuo de NI en pacientes con epilepsia, también nos ofrece la oportunidad de analizar su actividad, además de durante las funciones cognitivas, durante las crisis epilépticas de dichos pacientes. En el ENyS nos encontramos trabajando en esta línea de investigación con el objetivo de comprender de mejor manera cómo se organiza la red epileptógena y así poder, quizás, poseer una herramienta más que aporte información relevante al diagnóstico clínico (Kochen, Gori, Granado y Blenkman, 2015; Gori, Galardi, Battaglia y Kochen, 2015b).

Con este mismo objetivo de conocer como se desarrolla la red epileptógena, llevamos adelante una línea de investigación sobre el estudio de la epileptogénesis a través del registro de neuronas individuales en un modelo experimental de epilepsia (Gori, Galardi, Battaglia y Kochen, 2015c). Nuestro laboratorio ha desarrollado un modelo de epilepsia animal (utilizando ratas de la cepa Wistar), que se denomina “*kindling* rápido”, el cual genera epilepsia temporal a través de sucesivas estimulaciones eléctricas en el hipocampo de animales previamente sanos (Toibaro et al., 2012; Gori et al., 2013). El *kindling* rápido es una variante del modelo de *kindling* convencional, que produce epilepsia de manera más rápida (3 días) que el tradicional (30 días). Esta rapidez nos permite estudiar qué ocurre con la actividad de las NI durante este proceso de epileptogénesis, ya que este registro suele ser poco estable a medida que transcurre el tiempo, y un protocolo de epilepsia temporal extenso imposibilitaría la combinación de ambas herramientas. A su vez, debido a que el *kindling* rápido es un modelo de epilepsia temporal mesial muy similar a la epilepsia temporal mesial humana, se lo considera una herramienta muy importante, ya que podría permitir comparar los datos sobre la actividad de NI durante el proceso epileptógeno y las crisis observados, tanto en animales como en humanos.

Dichos estudios están aún en proceso; sin embargo, el registro de NI durante las crisis epilépticas podría ser un recurso muy interesante para desarrollar eventualmente estrategias de predicción de crisis y, así, colaborar para la mejora de la calidad de vida de los pacientes epilépticos.

Conclusión

A pesar de que los resultados preliminares son prometedores, aún es necesario el análisis en profundidad de la actividad de las diferentes NI registradas y de la actividad de los LFP, además del aumento de la cantidad de muestras, para comprender con mayor claridad cómo las neuronas del cerebro humano procesan conceptos específicos. Esta información permitiría, eventualmente, resolver algunas de las controversias de la neurociencia cognitiva, particularmente, comprender el sustrato neurofisiológico del aprendizaje, la memoria y su importancia para el comportamiento.

- Blatt, G. J.; Andersen, R. A. y Stoner G. R. (1990). "Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque". *The Journal of Comparative Neurology*, 299(4), pp. 421-45.
- D'Alessio, L.; Giagante, B.; Papayannis, C.; Oddo, S.; Silva, W.; Solis, P.; Donnoli, V.; Kauffman, M.; Consalvo, D.; Zieher, L. M. y Kochen, S. (2009). "Psychotic disorders in Argentine patients with refractory temporal lobe epilepsy: A case-control study". *Epilepsy & Behavior*, 14(4), pp. 604-609.
- De Falco, E.; Ison, M. J.; Fried, I. y Quiñan Quiroga, R. (2016). "Long-term coding of personal and universal associations underlying the memory web in the human brain". *Nat Commun*, 13408.
- Fried, I.; MacDonald, K. A. y Wilson, C. L. (1997). "Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects". *Neuron*, 18, pp. 753-65.
- Gori, B.; Granado, M.; Blenkmann, A.; Collavini, S. y Kochen S. (2015). "Analysis of local field potential and single-unit firing patterns during spontaneous seizures in humans". *XXX Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencias (SAN)*, 27 de septiembre - 1 de octubre, Buenos Aires, Argentina.
- Gori, M. B.; Pereyra, M.; Toibaro, L.; Brescacin, C.; Battaglia, G.; Pastorino, J.; Smigliani, A.; Galardi, M. M. y Kochen S. (2013). "Hippocampal high-frequency stimulation inhibits the progression of rapid kindling-induced seizure in rats". *Neuroscience and Medicine*, 4(2), pp. 71-76.

- Gori, M. B.; Galardi, M. M.; Battaglia, G. y Kochen, S. (2014). "Single-cell recordings of hippocampus in an experimental epilepsy model". *Epileptic Disorders*, 16,p. 83. VIII Congreso Latinoamericano de Epilepsia, Buenos Aires, Argentina, septiembre.
- Gori, B.; Galardi, M.; Battaglia, G. y Kochen S. (2015a). "Effect of rapid kindling on hippocampal single-unit recordings". *Brain Stimulation*, 8(2), pp. 430. *1st International Brain Stimulation Conference, Singapur*.
- Gori, M. B.; Galardi, M. M.; Granado, M.; Blenkmann, A.; Collavini, S.; Battaglia, G. y Kochen, S. (2015b). "Hippocampal single-unit firing patterns on an experimental epilepsy model". *9th World Congress International Brain Research Organization* . Río de Janeiro, Brasil.
- Gori, B.; Blenkmann, A.; Múnera, C.; Podestá, M.; Collavini, S.; Fernández Lima, M.; Seoane, P.; Seoane, E. y Kochen S. (2015). "Correlatos neuronales de la percepción y la memoria visual. Registros de neuronas individuales del lóbulo temporal en humanos". *1^{er} Congreso de Neurociencia Cognitiva "NeuroCog 2015"*. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN), Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, mayo.
- Ison, M. J.; Quiñ Quiruga Ry Fried, I. (2015). "Rapid encoding of new memories by individual neurons in the human brain". *Neuron*, 87(1), pp.220-230.
- Kumfor, F.; Irish, M.; Hodges, J. R. y Piguet, O. (2013). "The orbitofrontal cortex is involved in emotional enhancement of memory: evidence from the dementias". *Brain*, 136(10), pp. 2992-3003.
- Kochen, S.; Gori, B.; Granado, M.; Blenkmann, A. (2015). "Single-Unit Activities and Local Field Potentials during Spontaneous Seizures in the Human Hippocampus and Insular Cortex". *Society for Neuroscience(SfN)*, Chicago, Estados Unidos, octubre.
- Mukamel, R. y Fried, I. (2012). "Human intracranial recordings and

- cognitive neuroscience". *Annual Review of Clinical Psychology*, 63, pp. 511-37.
- Lomlomdjian, C.; Solis, P.; Medel, N. y Kochen, S. (2011). "A study of word finding difficulties in Spanish speakers with temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Research*, 97(1-2), pp. 37-44.
- Meeren, H. K.; De Gelder, B.; Ahlfors, S. P.; Hämäläinen, M. S. y Hadjikhani, N. (2013) "Different cortical dynamics in face and body perception: an MEG study". *PLoS One*, 8(9): e71408.
- Múnera, C. P.; Lomlomdjian, C.; Solís, P.; Medel, N. y Kochen, S. (2012). "Crossed aphasia after right anterior temporal lobectomy. A case report". *Epilepsy & Behavior*, 25(1), pp. 125-8.
- Oddo, S.; Solís, P.; Consalvo, D.; Giagante, B.; Silva, W.; D'Alessio, L.; Centurión, E.; Saidón, P. y Kochen S. (2003). "Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in hispanic patients". *Epilepsy & Behavior*, 4(6), pp. 717-22.
- Oddo, S.; Solis, P.; Consalvo, D.; Seoane, E.; Giagante, B.; D'Alessio, L. y Kochen, S. (2012). "Postoperative neuropsychological outcome in patients with mesial temporal lobe epilepsy in Argentina". *Epilepsy Research and Treatment*.
- Princich, J. P.; Consalvo, D.; Kauffman, M.; Seifer, G. y Blenkman, A. y Kochen, S. (2012). "Contribution of diffusion tensor magnetic resonance imaging to the diagnosis of focal cortical dysplasias". *Rev Neurol*, 54(8), pp. 453-60.
- Quian Quiroga, R. (2012). "Concept cells: the building blocks of declarative memory functions". *Nature Reviews Neuroscience* 13(8), pp. 587-597
- Quian Quiroga, R.; Kraskov, A.; Koch, C.; Fried, I. (2009). "Explicit encoding of multimodal percepts by single neurons in the human brain". *Current Biology*, 19, pp. 1308-13.

- Quian Quiroga, R.; Kreiman, G.; Koch, C. y Fried, I. (2008) "Sparse but not 'Grandmother-cell' coding in the medial temporal lobe". *Cell Press*, 12(3), pp. 87-91.
- Quian Quiroga, R.; Nadasdy, Z.; Ben-Shaul, Y. (2004) "Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering". *Neural Computation*, 16, pp. 1661-87.
- Quian Quiroga, R.; Reddy, L.; Koch, C. y Fried, I. (2007). "Decoding visual inputs from multiple neurons in the human temporal lobe". *Journal of Neurophysiology*, 98, pp. 1997-2007.
- Quian Quiroga, R.; Reddy, L.; Kreiman, G.; Koch, C. y Fried I. (2005). "Invariant visual representation by single neurons in the human brain". *Nature*, 435, pp. 1102-07.
- Reddy, L. y Kanwisher, N. (2006). "Coding of visual objects in the ventral stream". *Current Opinion in Neurobiology*, 16, pp. 1-7.
- Rey, H. G.; Ison, H. G.; Pedreira, C.; Valentin, A.; Alarcon, G.; Selway, R.; Richardson, M. P. y Quian Quiroga, R. (2015). "Single-cell recordings in the human medial temporal lobe". *Journal of Anatomy*, 227(4), pp. 394-408.
- Sacchetti, B.; Baldi, E.; Lorenzini, C. A. y Bucherelli, C. (2003). "Role of the neocortex in consolidation of fear conditioning memories in rats". *Experimental Brain Research*, 152(3), pp. 323-8.
- Schneider, A. (2013). "Orbitofrontal reality filtering". *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, pp. 67.
- Toibaro, L.; Pereyra, M.; Pastorino, J.; Smigliani, A.; Ocariz, F.; Ortmann G.; Galardi, M. M.; Gori, M. B. y Kochen, S. (2012). "Effect of unilateral low-frequency stimulation of hippocampus on rapid kindling - induced seizure development in rats". *Neuroscience and Medicine*, 3(2), pp. 174-180.

Plasticidad cerebral en epilepsia: ¿Qué podemos aprender mediante el estudio del procesamiento de la prosodia emocional?

LUCÍA ALBA-FERRARA, LUCIANA D'ALESSIO Y SILVIA KOCHEN

Resumen

La epilepsia resistente a fármacos nos proporciona un modelo privilegiado para estudiar la relación cerebro-conducta, ya que nos permite observar la anatomía y la fisiología de la función cerebral. Dado que la zona inicial de crisis epilépticas focales afecta a menudo áreas corticales limitadas a un hemisferio, esta condición también nos permite estudiar las diferencias funcionales de los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho. Una función lateralizada en el cerebro humano es la prosodia emocional, la cual puede ser un signo ictal útil que ayude a inferir la ubicación de la zona epileptogénica. Además de su importancia para la comunicación efectiva, la prosodia no es un dominio elocuente, lo que hace viable la cirugía resectiva de sus bases neurales. Esta revisión se centra en el procesamiento de la prosodia emocional en la epilepsia, ya que aporta indicios sobre los cambios funcionales plásticos que se producen después de las convulsiones (preoperatorio), después de la resección (posoperatorio), y también como un signo ictal que permite la evaluación de redes cerebrales dinámicas. También, se argumenta que tales cambios plásticos pueden ayudar a preservar la expresión y la recepción de la prosodia emocional como una habilidad central para desarrollar interacciones sociales apropiadas.

Palabras clave: neuroplasticidad, prosodia, lateralidad, epilepsia resistente.

La importancia de la prosodia en la epilepsia

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas más comunes, cuya prevalencia está entre 5-10/1000 afectados a nivel global (Sander, 2003). Permite estudiar la relación entre el cerebro y el comportamiento como ninguna otra enfermedad neurológica.

Una de las funciones cognitivas más estudiadas mediante mapeo cerebral es el lenguaje, un dominio altamente lateralizado. La lateralización se refiere al hecho de que cada hemisferio cerebral tiene especializaciones funcionales. Por ejemplo, varios aspectos del lenguaje como la sintaxis, semántica y fonética se procesan predominantemente en el hemisferio izquierdo en la mayoría de la población diestra. En cambio, el hemisferio derecho del cerebro suele estar especializado en el procesamiento prosódico y pragmático (Alba-Ferrara, Ellison y Mitchell, 2012; Alba-Ferrara, Hausmann, Mitchel y Weis, 2011). Los aspectos prosódicos y pragmáticos del lenguaje, aunque no se han investigado extensivamente las funciones lingüísticas del hemisferio izquierdo, tienen un gran impacto en la vida social cotidiana. Cabe destacar que incluso si la sintaxis y la semántica son consideradas características del hemisferio izquierdo, la lateralización no es categórica, sino que existe un continuo gradual de lateralización (Knecht, 2002). En otras palabras, la lateralización de las funciones del lenguaje no implica la ausencia su procesamiento en el hemisferio no dominante.

Disociación doble entre procesamiento prosódico y semántico en la epilepsia

En neuropsicología, una línea de investigación fructuosa para demostrar la modularidad de la mente consiste en encontrar disociaciones, las que ocurren cuando una función cognitiva que aparenta no ser independiente de otra función, resulta afectada siendo que la otra permanece intacta. Las disociaciones dobles ocurren cuando el daño en un área del cerebro causa deterioro en una función X, pero no en otra función Y, mientras que el daño a otra área del cerebro causa deterioro en la

función Y pero no en la función X. Los estudios de pacientes con daño cerebral son adecuados para demostrar doble disociación.

Se han descripto disociaciones dobles entre la prosodia emocional y el procesamiento semántico en pacientes con lesiones unilaterales (Heilman, Scholes y Watson, 1975; Ross y Mesulam, 1979). Considerando el deterioro en la expresión de la prosodia emocional (Ross y Mesulam, 1979) y en la comprensión de la prosodia emocional (Heilman, Scholes y Watson, 1975) de los pacientes con daño cerebral hemisférico derecho, se propuso que la prosodia emocional se asienta en el hemisferio derecho (Ross, 1981). Otras investigaciones neuropsicológicas han determinado que los pacientes con lesiones del lóbulo temporal lateral posterior derecho tienen déficits en la comprensión (y no en la producción o repetición) de la prosodia emocional (Behrens, 1988; Walker, Pelletier y Reif, 2004), siendo que pacientes con lesiones análogas en el hemisferio izquierdo tienen un rendimiento casi normal en comprensión de la prosodia (Blonder, Bowers y Heilman, 1991).

Existen estudios de casos que informan de la disociación entre prosodia y habilidades semánticas en epilepsia. Un estudio de un caso reportó dicha disociación en una niña de siete años con síndrome de Landau-Kleffner, quien padecía de epilepsia severa y afasia (Doherty et al., 1999). La paciente mostró una producción y comprensión de la prosodia emocional y proposicional normal según su edad, aunque estaba afásica y era incapaz de producir y entender el habla. Había conservado la comprensión de los sonidos ambientales no verbales y adquirido el lenguaje visual normalmente. Es importante destacar que, aunque en este caso particular no se informó la ubicación de la zona epileptógena, el síndrome de Landau-Kleffner afecta normalmente al hemisferio izquierdo (Doherty et al., 1999). Una revisión más reciente de las funciones del lenguaje postictal concluyó que los pacientes con convulsiones parciales de lóbulos temporales no dominantes (hemisferio derecho) que son capaces de leer durante la descarga ictal, muestran una prosodia aplanada (Privitera y Kim, 2010). El mismo artículo afirma que la disfunción postictal del habla ocurre cuando las convulsiones se originan o se propagan al lóbulo temporal dominante en el hemisferio

izquierdo. Por último, un trabajo sobre lobectomía temporal comparó a los pacientes con resecciones cerebrales izquierda y derecha en una tarea emocional y encontró que los pacientes con lobectomía temporal izquierda tenían dificultades para responder al miedo cuando involucraban el procesamiento de una representación cognitiva lingüística, mientras que pacientes con lobectomía temporal derecha tenían dificultades para responder a imágenes pictóricas que expresaban miedo (Funayama, Grillon, Davis y Phelps, 2001). Tal hallazgo es coherente con el rol del lóbulo temporal izquierdo en procesamiento lingüístico y semántico. En resumen, los datos de epilepsia añaden evidencia para concluir que tanto el procesamiento semántico como prosódico están disociados, pueden ser alterados independientemente y están apoyados por diferentes redes neurales.

La epilepsia como modelo para estudiar la relación cerebro-mente

La epilepsia del lóbulo temporal es uno de los trastornos neurológicos en los que la lateralización atípica del lenguaje tiene una alta incidencia. La reorganización de las redes cerebrales involucradas en el procesamiento del lenguaje, en casos en los cuales acontecieron lesiones perinatales y en la primera infancia, ha sido ampliamente descrita (Cao et al., 1994; Isaacs, Christie, Vargha-Khadem y Mishkin, 1996; Muter, Taylor y Vargha-Khadem, 1997; Stiles et al., 2003; Vandermereen et al., 2003). También, existen algunos reportes sobre casos de reorganización del lenguaje y lateralización atípica a causa de lesiones o cirugía de resección en etapas más tardías, incluso al inicio de la pubertad (Hertz-Pannier et al., 2002). Aunque la plasticidad cerebral es particularmente pronunciada durante el desarrollo temprano/ontogénesis, se puede producir a lo largo de toda la vida, incluso en la ancianidad después de una lesión cerebral. Los mecanismos de plasticidad cerebral después de la cirugía de resección de las áreas implicadas en el lenguaje pueden explicar la recuperación funcional del paciente (Duffau et al., 2003). Existe evidencia mediante magnetoencefalografía que muestra reorganización intra e interhemisférica de la red cerebral del lenguaje posquirúrgicamente

(Pataria et al., 2005), y resultados obtenidos mediante resonancia magnética funcional sugieren que el reclutamiento de la red cerebral contralateral es un mecanismo compensatorio que puede ocurrir después de la cirugía de resección en el hemisferio dominante, aunque podría ser menos eficaz que la reorganización en el lado ipsilateral (dañado) (Bonelli et al., 2012). La literatura sobre este tema sigue siendo escasa, las guías de protocolo recomiendan no reseca las áreas típicas del lenguaje, debido al efecto devastador que podría tener sobre el funcionamiento del paciente, y como resultado algunos artículos reportaron estudios de caso o muestras relativamente pequeñas.

El conocimiento de la representación cerebral de las funciones del lenguaje en la epilepsia es de importancia fundamental por dos razones. En primer lugar, porque en caso de epilepsia resistente no es recomendable la resección de un área elocuente (Rosenow y Lüders, 2001). En segundo lugar, aunque algunas funciones del lenguaje como la prosodia no se consideran críticas, pueden ser un signo ictal clínicamente útil para inferir la localización y lateralización del foco epiléptico, de crucial importancia para la planificación quirúrgica (Bonora et al., 2011). Además, como las áreas cerebrales involucradas en la prosodia no suelen considerarse elocuentes, no hay impedimentos para resecarlas. Por lo tanto, podría haber muestras más grandes para estudiar la reorganización cerebral de la prosodia posquirúrgicamente que para evaluar el procesamiento semántico.

Una de las intervenciones quirúrgicas más practicadas para la epilepsia del lóbulo temporal resistente consiste en la resección unilateral del lóbulo temporal anterior, que puede incluir estructuras mediales (por ejemplo, amígdala e hipocampo) y parcialmente, los lóbulos temporales laterales (partes del giro temporal neocortical). La mayor parte de la evidencia del procesamiento de la prosodia en la epilepsia presentada en esta revisión provendrá de la intervención de lobectomía antero-temporal.

Representación cerebral de la prosodia en epilepsia: estudios prequirúrgicos

La epilepsia, en particular cuando la zona epileptogénica comprende los lóbulos temporales, frecuentemente se asocia con dificultades en el procesamiento emocional de los estímulos visuales (Meletti et al., 2003; Reynders et al., 2005). Hasta el momento, en la literatura científica, el afecto vocal no se ha evaluado tan profundamente como su contraparte visual, aun siendo que la entonación vocal transmite una enorme cantidad de información esencial para establecer comunicaciones efectivas. Al mismo tiempo, la evaluación de la prosodia en epilepsia puede dar información sobre su representación cerebral por diferentes medios:

- i) estudio de la semiología de las convulsiones,
- ii) grabaciones intracraneales (estimulación cerebral),
- iii) evaluación de los pacientes durante el período interictal.

La evaluación de la semiología de las convulsiones (es decir, la actividad ictal espontánea o provocada por la estimulación de electrodos intracraneales) puede proporcionar información sobre la disfunción fisiológica en la red epiléptica que permite estudiar un estado temporalmente perturbado. En cambio, estudiar la disfunción causada por cambios estructurales en el cerebro epiléptico puede ofrecer información sobre las perturbaciones permanentes. Por último, dado que la evaluación de la semiología de las convulsiones permite estudiar la producción de prosodia, la evaluación de los pacientes fuera de la convulsión permite estudiar no solo la producción, sino también la percepción de la prosodia.

Existen estudios de casos que informan de anomalías en la producción de prosodia durante las convulsiones en el hemisferio no dominante (Cercy y Kuluva, 2009; Montavont et al., 2005). Montavont et al., mediante la grabación de video-EEG, mostraron la interrupción de la producción de prosodia emocional (es decir, un habla monótona, hipofónica, que contrasta con el contenido afectivo de las frases pronunciadas) cuando las convulsiones con inicio en áreas temporales del hemisferio derecho se propagan hacia el opérculo precentral y poscentral.

Otro reporte encontró un inusual tono agudo en el habla durante las descargas ictal e interictal en las áreas frontales y fronto-temporales derechas (Cercy y Kuluva, 2009). Además, el caso citado de epilepsia gelástica, también presentó risa ictal. Aunque la representación neural de la risa se superpone al procesamiento del humor y la emoción, no es sabido si este tipo de risa ictal estereotipada tiene algún contenido afectivo. La risa con alegría, que comprende no solo una respuesta motora estereotipada, sino también un estallido emocional, ha sido descrita como una consecuencia de la estimulación eléctrica de la corteza cingulada anterior pregenual (pACC) en un grupo de pacientes con epilepsia (Caruana et al., 2015). A pesar de que la lateralización de la risa con alegría queda clara en el citado reporte (es decir, fue izquierda para algunos de los pacientes y derecha para otros), solo la estimulación directa de la pACC provocó la respuesta. La actividad ictal y la estimulación cerebral nos permiten tener una medición directa y establecer una relación causal entre el cerebro y el comportamiento, pero el tamaño de las muestras de este tipo de estudios es relativamente pequeño. En cambio, la evaluación del comportamiento en pacientes con anomalías cerebrales estructurales da la oportunidad de acceder a muestras más grandes.

Un modo elegante de demostrar una relación causal entre la representación cerebral y la cognición está dado por el estudio del lenguaje mediante la prueba de Wada (Wada y Rasmussen, 1960). Ross, Edmondson, Seibert y Homan (1988) manipularon la producción del habla y la prosodia mediante la anestesia del hemisferio izquierdo y derecho alternativamente en un grupo de pacientes epilépticos con una inyección intracarotídica de amobarbital sódico a modo de evaluación prequirúrgica de lateralización cerebral a fin de planificar una resección potencial. La producción de habla y de la prosodia se evaluó al inicio (antes de la inyección de fármaco) y, luego de nuevo, durante la anestesia de los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho, mientras que los pacientes realizaban dichas tareas. Todos los pacientes en este estudio manifestaron una afasia no fluida durante la inyección de amobarbital sódico en la carótida izquierda. Por el contrario, durante la anestesia del hemisferio derecho, todos los pacientes mostraron un aplanamiento afectivo

severo del habla espontánea. Tales hallazgos apoyaron firmemente la idea de una doble disociación del habla y la prosodia emocional en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente.

La epilepsia se asocia muy a menudo con daño a las estructuras del cerebro comprendidas en la zona epileptógena. Fowler et al. (2006) investigaron el reconocimiento de la prosodia en adultos con epilepsia del lóbulo temporal y daños unilaterales de la amígdala, comparando a los pacientes con daño izquierdo y derecho. Los autores encontraron que, aunque ninguno de los grupos difirió de los controles en la comprensión de la prosodia, el rendimiento individual de algunos pacientes fue deteriorado. Específicamente, se encontró deterioro moderado a severo (puntuación $z > 2,33$) en comprensión de la prosodia triste y feliz en 2 de cada 3 pacientes con daño amígdala derecho, siendo que ninguno de los pacientes con daño de amígdala izquierda mostró un rendimiento deteriorado en dichas valencias. Por otro lado, se encontró un deterioro moderado en la prosodia de ira en 2 de cada 4 pacientes con daño amígdala izquierdo, siendo que ninguno de los pacientes con daño amígdala derecho mostró un rendimiento deteriorado. La tarea aplicada consistió en etiquetar vocalizaciones pronunciadas con diferentes entonaciones emocionales. Dentro de estos casos individuales, dos individuos tenían daño del lado derecho y otros dos del lado izquierdo. Es importante señalar que el inicio de la epilepsia de los pacientes examinados se produjo durante la infancia, lo cual podría haber dado lugar a la reorganización del cerebro.

Un estudio reciente que evaluó a niños con epilepsia del lóbulo temporal en reconocimiento de prosodia emocional (la mitad de ellos con zona epileptógena izquierda, con o sin lesión estructural de MRI) no mostró diferencias en el desempeño de tareas prosódicas entre los grupos de epilepsia derecha e izquierda (Laurent et al., 2014). Otra investigación sobre epilepsia del lóbulo temporal y prosodia emocional (la mayoría de los pacientes con esclerosis mesiotemporal) encontraron déficit en ambos grupos de pacientes (epilepsia izquierda y derecha) en comparación con controles sanos, siendo los grupos con daño izquierdo y derecho no difirieron entre ellos (Kho et al., 2008). Dicho

estudio utilizó frases semánticamente neutras en entonación prosódica enojada, triste, feliz y desagradable. Un reporte reciente mostró que los pacientes con epilepsia mesiotemporal (ambos hemisferios comprometidos) tenían un desempeño pobre en el reconocimiento de la prosodia emocional en comparación con controles sanos y con un caso de la enfermedad de Urbach-Wiethe con atrofia amígdala bilateral (Meletti et al., 2014). El desempeño deteriorado para la comprensión de emociones vocales de ira y el miedo ya fue descrito en un caso de epilepsia con daño bilateral de la amígdala (Scott et al., 1997). El paciente, cuya epilepsia comenzó durante la edad adulta, comprendió el concepto de emoción (es decir, el paciente describió las circunstancias que desencadenaron las emociones), pero fue incapaz de identificar las emociones transmitidas por el tono de la voz en frases semánticamente neutras. Por último, cabe señalar que el estado emocional del paciente tiene un impacto en la comprensión de la prosodia. La epilepsia, muy a menudo, es comórbida con los trastornos del estado de ánimo, y se ha demostrado que los pacientes con depresión y epilepsia se desempeñan peor que los epilépticos eutímicos en el reconocimiento de la prosodia (Brand et al., 2009).

En resumen, se puede concluir que la edad de inicio es determinante para las habilidades prosódicas, ya que un inicio temprano (durante la infancia) puede facilitar la plasticidad cerebral y el posterior reclutamiento de redes neurales alternativas para realizar la tarea. También, según estudios que evalúan la epilepsia en forma interictal, los pacientes con daño bilateral de la amígdala están particularmente comprometidos en comparación con el daño unilateral. Adicionalmente, la naturaleza de los estímulos, es decir, si contiene también significado semántico además de la entonación prosódica, podría determinar la participación de regiones cerebrales adicionales implicadas. Por último, cabe señalar que la inmensa mayoría de los estudios en sujetos sanos que investigaron la prosodia emocional (producción y percepción) localizaron la prosodia emocional predominantemente en el hemisferio derecho (Alba-Ferrara, Ellison y Mitchell, 2012; Bryden y MacRae, 1988; Friederici y Alter, 2004; Kotz et al., 2003).

Además, estudios sobre la semiología de convulsiones y grabaciones intracraneales y estimulación profunda señalan que el hemisferio derecho es fundamental para el procesamiento de la prosodia emocional. Una posibilidad consiste en que mientras se afecta el lóbulo temporal derecho, el reclutamiento del hemisferio izquierdo contralateral para el reconocimiento de la prosodia podría ser suficiente para compensar, resultando en un desempeño adecuado para la tarea. Si ambos lóbulos temporales están comprometidos, el reclutamiento neural compensatorio podría imposibilitarse. Siguiendo esta línea de pensamiento, los pacientes con daño temporal izquierdo unilateral deberían ser capaces de procesar la prosodia normalmente. Sin embargo, Fowler et al., 2006 informó de dos pacientes con daño unilateral temporal izquierdo y deterioro en procesamiento de la prosodia. Cabe señalar que uno de estos pacientes presentó una actividad EEG anormal bilateralmente, lo que puede implicar que, aunque la lesión estructural es unilateral, la lesión “funcional” se extiende hacia la derecha. El otro paciente mostró un deterioro global del procesamiento de emociones, como lo revelan los malos resultados en la detección de la emoción facial, el significado emocional en las oraciones, y la prosodia emocional, así como un coeficiente intelectual relativamente bajo. Finalmente, como señalan Alba-Ferrara, Ellison y Mitchell (2012), el lóbulo temporal izquierdo podría no ser crucial para la tarea básica de la decodificación de la prosodia emocional, pero cuando los estímulos aplicados también transmiten contenido semántico, el procesamiento prosódico y semántico se hacen difíciles de deslindar y ambos lóbulos temporales podrían involucrarse. Los estímulos libres de contenido semántico son más apropiados para evaluar la lateralidad del procesamiento de la prosodia emocional.

Representación cerebral de la prosodia en epilepsia: estudios posquirúrgicos

Existen informes sobre el procesamiento de la prosodia posquirúrgica que muestran deficiencias específicas en subgrupos de pacientes (Brierley, Medford, Shaw y David, 2004; Dellacherie, 2011; Milesi et al.,

2015; Prete, 2014). Por ejemplo, después de la resección temporal anterior unilateral incluyendo la amígdala, Milesi et al. (2015) mostraron un déficit general de prosodia emocional en los pacientes, independientemente del lado de la cirugía. Resultados similares se encontraron en un estudio de lesión unilateral de amígdala para las valencias de miedo y sorpresa, en las que los grupos de lesión izquierda y derecha no difirieron entre sí, pero se comportaron significativamente peor que los controles (Dellacherie et al., 2011). Curiosamente, en el estudio de Milesi et al. (2015), los pacientes con cirugía del lado izquierdo (cuatro en total) calificaron los estímulos emocionales como más intensos que el único paciente de cirugía de lado derecho incluido, que presentó un déficit específico en el reconocimiento de la prosodia de miedo, pero no en otras valencias.

Es importante destacar que la lesión del paciente se localizó en el lóbulo temporal anterior derecho incluyendo la amígdala, pero había conservado el polo temporal, y el giro y surco temporal superior. Un estudio similar también encontró que las voces de miedo podrían ser la valencia más comprometida después de la lobectomía temporal anterior en pacientes con daño unilateral (izquierda y derecha) y amígdala bilateral (Brierley, Medford, Shaw y David, 2004). Sin embargo, dos informes independientes sobre casos únicos de la enfermedad de Urbach-Wiethe (que causa daño bilateral a las amígdalas y epilepsia) demostraron que los pacientes no tenían un reconocimiento de la prosodia normal, aunque no eran capaces de reconocer la emoción facial (Adolphs y Tranel, 1999, 2014). Meletti et al. compararon el paciente de la enfermedad de Urbach-Wiethe con controles sanos y con epilepsia temporal bilateral, encontrando este último grupo alterado en el reconocimiento de la prosodia emocional en comparación con los controles y con el paciente con Urbach-Wiethe. Los autores propusieron que el reconocimiento de la prosodia depende de las estructuras temporales extraamígdalas, especialmente en el hemisferio derecho, ya que únicamente el daño de la amígdala no es suficiente para causar déficit. En cuanto a las regiones frontales, un único estudio de caso único informó sobre la producción normal de prosodia de habla después de la ablación de la corteza orbitofrontal y el polo frontal derechos, aunque se encontró amusia impli-

cando mecanismos neuronales separados para ambos dominios (McChesney-Atkins et al., 2003). La corteza temporal, incluyendo el giro y surco temporal superior, el polo temporal y también la amígdala, particularmente, en el hemisferio derecho, parecen ser los nodos centrales subyacentes al procesamiento de la prosodia, siendo el rol de los lóbulos frontales es menos claro.

Algunos estudios compararon el rendimiento de la prosodia emocional en los pacientes antes y después de la cirugía, arrojando luz sobre el impacto que tiene la ablación de nodos prosódicos (Berberian et al., 2015; Kho et al., 2008). Uno de los estudios evaluó a los pacientes con lobectomía temporal unilateral en el hemisferio izquierdo y no encontró cambios entre los resultados prequirúrgicos y posquirúrgicos en la producción espontánea de prosodia (Berberian et al., 2015). Otro estudio comparó a los pacientes con lobectomía temporal anterior unilateral izquierda y derecha, y no encontró cambios en el desempeño del reconocimiento de la prosodia emocional después de la cirugía ni diferencias entre grupos antes o después de la cirugía (Kho et al., 2008). El desempeño no fue afectado por la cirugía ni hubo diferencias entre el grupo izquierdo y derecho. Es probable que esos pacientes, que tienen la zona epileptogénica coincidente con los nodos putativos para el procesamiento de la prosodia, podrían haber reclutado una red cerebral no putativa, pero sana para realizar la tarea incluso antes de la cirugía, lo que sugiere que la epilepsia en sí misma da lugar a la plasticidad cerebral. Siguiendo esta línea de pensamiento, se ha demostrado en la epilepsia temporal izquierda, activación del lóbulo temporal derecho para pruebas de comprensión de lectura después de la cirugía (resección antero-temporal izquierda) (Noppeney, Price, Duncan y Koepp, 2005). Es probable que los cambios plásticos que siguen a la epilepsia resulten en una representación más bilateral de funciones típicamente lateralizadas.

- Adolphs, R. y Tranel, D., (1999). "Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage". *Neuropsychologia*, 37, pp. 1285-1292.
- Alba-Ferrara, L.; Ellison, A. y Mitchell, R.L. (2012). "Decoding emotional prosody: resolving differences in functional neuroanatomy from fMRI and lesion studies using TMS". *Brain Stimul*, 5, pp. 347-353.
- Alba-Ferrara, L.; Hausmann, M.; Mitchell, R.L. y Weis, S. (2011). "The neural correlates of emotional prosody comprehension: disentangling simple from complex emotion". *Plosone*, 6.
- Behrens, S.J. (1988). "The role of the right hemisphere in the production of linguistic stress". *Brain and Language*, 33, pp. 104-127.
- Berberian, A.P.; Hopker, C.; Mazzarotto, I.; Cunha, J.; Guarinello, A.C.; Massi, G. y Crippa, A., (2015). "Aspects of oral language, speech, and written language in subjects with temporal lobe epilepsy of difficult control". *International archives of otorhinolaryngology*, 19, pp. 302-308.
- Blonder, L.X.; Bowers, D.; Heilman, K.M. (1991). "The role of the right hemisphere in emotional communication". *Brain*, 114, pp. 1115-1127.
- Bonelli, S.B.; Thompson, P.J.; Yogarajah, M.; Vollmar, C.; Powell, R.H.; Symms, M.R., McEvoy, A.W., Micallef, C., Koepp, M.J. y Duncan, J.S. (2012). "Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: results of a longitudinal fMRI study". *Epilepsia*, 53, pp. 639-650.

- Bonora, A.; Benuzzi, F.; Monti, G.; Mirandola, L.; Pugnaghi, M.; Nichelli, P. y Meletti, S. (2011). "Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy". *Epilepsy & Behavior*, 20, pp. 648-654.
- Brand, J.G.; Burton, L.A.; Schaffer, S.G.; Alper, K.R.; Devinsky, O. y Barr, W.B.(2009). "Emotional recognition in depressed epilepsy patients". *Epilepsy & Behavior*, 15, pp. 333-338.
- Brierley, B.; Medford, N.; Shaw, P. y David, A. (2004). "Emotional memory and perception in temporal lobectomy patients with amygdala damage". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, pp. 593-599.
- Cao, Y.; Vikingstad, E.M.; Huttenlocher, P.R.; Towle, V.L. y Levin, D.N.(1994) "Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human handsensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, pp. 9612-9616.
- Caruana, F.; Avanzini, P.; Gozzo, F.; Francione, S.; Cardinale, F. y Rizzolatti, G.(2015). "Mirth and laughter elicited by electrical stimulation of the human anterior cingulate cortex". *Cortex*, 71, pp. 323-331.
- Cercy, S.P. y Kuluva, J. E. (2009). "Gelastical epilepsy and dysprosodia in a case of late onset right frontal seizures". *Epilepsy & Behavior*, 16, pp. 360-365.
- Dellacherie, D.; Hasboun, D.; Baulac, M.; Belin, P. y Samson, S., (2011). "Impaired recognition of fear in voices and reduced anxiety after unilateral temporal lobectomy". *Neuropsychologia*, 49, pp. 618-629.
- Doherty, C. P.; Fitzsimons, M.; Asenbauer, B.; McMackin, D.; Bradley, R.; King, M. y Staunton, H., (1999). "Prosodic preservation in Landau-Kleffner syndrome: a case report". *European journal of neurology* 6, pp. 227-234.
- Duffau, H.; Capelle, L.; Denvil, D.; Sichez, N.; Gatignol, P.; Lopes, M.; Mitchell, M.; Sichez, J. y Van Effenterre, R. (2003). "Functional

recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, pp. 901-907.

Fowler, H.L.; Baker, G.A.; Tipples, J.; Hare, D.J.; Keller, S.; Chadwick, D.W. y Young, A.W. (2006). "Recognition of emotion with temporal lobe epilepsy and asymmetrical amygdala damage". *Epilepsy & Behavior*, 9, pp. 164-172.

Friederici, A.D. y Alter, K., (2004). "Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model". *Brain and language*, 89, pp. 267-276.

Funayama, E.S.; Grillon, C.; Davis, M. y Phelps, E.A. (2001). "A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: effects of unilateral temporal lobectomy". *Journal of cognitive neuroscience*, 13, pp. 721-729.

Hausmann, M. y Güntürkün, O. (2000). "Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling". *Neuropsychologia*, 38, pp. 1362-1374.

Heilman, K. M.; Scholes, R. y Watson, R., (1975). "Auditory affective agnosia. Disturbed comprehension of affective speech". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 38, pp. 69-72.

Hertz Pannier, L.; Chiron, C.; Jambaque, I.; Renaux-Kieffer, V.; Van de Moortele, P. F.; Delalande, O.; Fohlen, M.; Brunelle, F. y Le Bihan, D. (2002). "Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere". *Brain*, 125, pp. 361-372.

Isaacs, E.; Christie, D.; Vargha-Khadem, F. y Mishkin, M., (1996). "Effects of hemispheric side of injury, age at injury, and presence of seizure disorder on functional ear and hand asymmetries in hemiplegic children". *Neuropsychologia*, 34, pp. 127-137.

- Kho, K.H.; Indefrey, P.; Hagoort, P.; Van Veelen, C.; Van Rijen, P. y Ramsey, N. (2008). "Unimpaired sentence comprehension after anterior temporal cortex resection". *Neuropsychologia*, 46, pp. 1170-1178.
- Knecht, S.; Flöel, A.; Dräger, B.; Breitenstein, C.; Sommer, J.; Henningsen, H.; Ringelstein, E. y Pascual-Leone, A. (2002). "Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions". *Nature neuroscience*, 5, pp. 695-699.
- Kotz, S.A.; Meyer, M.; Alter, K.; Besson, M.; Von Cramon, D.Y. y Friederici, A.D., (2003). "On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MRinvestigation". *Brain Lang*, 86, pp. 366-376.
- Laurent, A.; Arzimanoglou, A.; Panagiotakaki, E.; Sfaello, I.; Kahane, P.; Ryvlin, P.; Hirsch, E. y De Schonen, S., (2014). "Visual and auditory socio-cognitive perception in unilateral temporal lobe epilepsy in children and adolescents: a prospective controlled study". *Epileptic Disorders*, 16, pp. 456-470.
- McChesney-Atkins, S.; Davies, K.G.; Montouris, G.D.; Silver, J.T. y Menkes, D.L. (2003). "Amusia after right frontal resection for epilepsy with singing seizures: case report and review of the literature". *Epilepsy & Behavior*, 4, pp. 343-347.
- Meletti, S.; Benuzzi, F.; Rubboli, G.; Cantalupo, G.; Maserati, M.S.; Nichelli, P. y Tassinari, C. (2003). "Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy". *Neurology*, 60, pp. 426-431.
- Meletti, S.; Cantalupo, G.; Santoro, F.; Benuzzi, F.; Marliani, A.F.; Tassinari, C.A. y Rubboli, G. (2014). "Temporal lobe epilepsy and emotion recognition without amygdala: a case study of Urbach-Wiethe disease and review of the literature". *Epileptic Disorders*, 16, pp. 518-527.
- Milesi, V.; Cekic, S.; Péron, J.; Frühholz, S.; Cristinzio, C.; Seeck, M.; Grandjean, D. (2015). "Multimodal emotion perception after anterior temporal lobectomy (ATL)". *Neural processing of emotion in multimodal settings*.

- Montavont, A.; Demarquay, G.; Guenot, M.; Isnard, J.; Mauguière, E. y Ryvlin, P. (2005). "Ictal dysprosody and the role of the non-dominant frontal operculum". *Epileptic disorders*, 7, pp. 193-197.
- Muter, V.; Taylor, S. y Vargha-Khadem, F. (1997). "A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children". *Neuropsychologia*, 35, pp. 289-298.
- Noppeney, U.; Price, C.J.; Duncan, J.S. y Koepp, M. J. (2005). "Reading skills after leftanterior temporal lobe resection: an fMRI study". *Brain*, 128, pp.1377-1385.
- Pataraiia, E.; Billingsley-Marshall, R.; Castillo, E.; Breier, J.; Simos, P.; Sarkari, S.; Fitzgerald, M.; Clear, T. y Papanicolaou, A., (2005). "Organization of receptive language-specific cortex before and after left temporal lobectomy". *Neurology*, 64, pp.481- 487.
- Prete, G., Marzoli, D., Brancucci, A., Fabri, M., Foschi, N., and Tommasi, L. (2014). The processing of chimeric and dichotic emotional stimuli by connected and disconnected cerebral hemispheres. *Behav. Brain Res.* 271, 354–364. doi: 10.1016/j.bbr.2014.06.034
- Privitera, M. y Kim, K.K.(2010). "Postictal language function". *Epilepsy & Behavior*, 19, pp.140-145.
- Reynders, H. J.; Broks, P.; Dickson, J. M.; Lee, C.E. y Turpin, G. (2005). "Investigation of social and emotion information processing in temporal lobe epilepsy with ictal fear". *Epilepsy & Behavior*, 7, pp. 419-429.
- Rosenow, F. y Lüders, H. (2001). "Presurgical evaluation of epilepsy". *Brain*, 124, pp.1683-1700.
- Ross, E. D. (1981). "The aprosodias: Functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere". *Archives of Neurology*, 38, pp.561-569.

- Ross, E. D. y Edmondson, J. A.; Seibert, G. B. y Homan, R. W. (1988). "Acoustic analysis of affective prosody during right-sided Wada test: A within-subjects verification of the right hemisphere's role in language". *Brain and language*, 33, pp.128-145.
- Ross, E. D. y Mesulam, M. M. (1979). "Dominant language functions of the right hemisphere?: Prosody and emotional gesturing". *Archives of neurology*, 36, pp. 144-148.
- Sander, J. W. (2003). "The epidemiology of epilepsy revisited". *Current opinion in neurology*, 16, pp.165-170.
- Scott, S. K.; Young, A. W.; Calder, A.J.; Hellawell, D. J.; Aggleton, J. P. y Johnsons, M. (1997). "Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions". *Nature*, 385(6613), pp. 254-257.
- Stiles, J.; Moses, P.; Roe, K.; Akshoomoff, N. A.; Trauner, D.; Hesselink, J.; Wong, E. C.; Frank, L. R. y Buxton, R.B. (2003). "Alternative brain organization after prenatal cerebral injury: Convergent fMRI and cognitive data". *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, pp. 604-622.
- Vandermeeren, Y.; Sébire, G.; Grandin, C.B.; Thonnard, J.-L.; Schlögel, X.; DeVolder, A.G.(2003). "Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study". *Neuroimage*, 20, pp.289-301.
- Wada, J. y Rasmussen, T. (1960). "Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations". *Journal of Neurosurgery*, 17, pp. 266-282.
- Walker, J. P.; Pelletier, R. y Reif, L. (2004). "The production of linguistic prosodic structures in subjects with right hemisphere damage". *Clinical linguistics & phonetics*, 18, pp. 85-106.

Procesamiento del lenguaje en el hemisferio derecho. Análisis del discurso en epilepsia del lóbulo temporal

CAROLINA LOMLOMDJIAN, VERÓNICA TERPILUK, ROMINA PRESTUPA, CLAUDIA MÚNERA, PATRICIA SOLÍS Y SILVIA KOCHEN

Resumen

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más frecuente de epilepsia focal en el adulto y que presenta, según la etiología, mayor probabilidad de refractariedad a la medicación antiepiléptica y necesidad de cirugía. La neuropsicología en epilepsia persigue la determinación de la zona epileptógena (ZE) y la predicción de riesgo quirúrgico. El riesgo de afasia ha orientado la investigación al hemisferio izquierdo o dominante para el lenguaje. Sin embargo, poco se conoce del procesamiento del hemisferio derecho y de las habilidades más complejas del lenguaje, como el discurso, en esta población.

El objetivo de este estudio fue investigar las habilidades discursivas en pacientes con ELT y ZE lateralizada al hemisferio derecho (D-ELT) comparándola con la de pacientes con ZE lateralizada en hemisferio izquierdo (I-ELT).

Se estudiaron 74 pacientes con ELT farmacorresistente, candidatos a cirugía de epilepsia: 34 D-ELT, y 40 I-ELT apareados por sexo, edad y educación. Todos los pacientes fueron estudiados con el protocolo neuropsicológico general prequirúrgico y un protocolo de lenguaje y comunicación que incluye valoración de la comprensión y produc-

ción de discurso narrativo y conversacional y que fueron validados en nuestro país.

El grupo D-ELT mostró déficits significativos y frecuentes en discurso conversacional y narrativo, con valor lateralizador de la ZE. Respecto a I-ELT, presentó mayores dificultades en la capacidad de categorizar, jerarquizar y organizar la información, expresar ideas, mantener el hilo discursivo, y comprender e inferir el sentido principalmente social del lenguaje. Los hallazgos de este estudio concuerdan con los de lesionados derechos de otras etiologías y localización. Se discuten las bases neurobiológicas del procesamiento del discurso y relación con la zona epileptógena.

Palabras clave: epilepsia del lóbulo temporal, hemisferio derecho, comunicación.

Introducción

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más frecuente de epilepsia focal en el adulto y que presenta, según la etiología, mayor probabilidad de refractariedad a la medicación antiepiléptica y necesidad de cirugía. En este tipo de epilepsia, los circuitos neuronales involucrados en la generación de las crisis (red epileptógena) incluyen el área medial del lóbulo temporal, amígdala, hipocampo, uncus, giro parahipocámpico y corteza (Cendes, 2005; Tatum, 2012). Las propiedades funcionales y estructurales de la red epileptógena anormal y su localización anatómica contribuyen a la generación de un síndrome electroclínico definido y a las características clínicas individuales (Bell, Lin, Seidenberg y Hermann, 2011; Gleichgerricht, Kochery Bonilha, 2015; Hermann, Meador, Gaillard y Cramer, 2010; Richardson, 2012).

La investigación del lenguaje en epilepsia ha sido orientada a la predicción de riesgo quirúrgico, y se ha centrado en el análisis de palabra aislada, relacionado al procesamiento del hemisferio izquierdo o dominante para el lenguaje. La mayor parte de los estudios previos evaluaron aspectos cuantitativos de la producción de palabras, como la fluencia

verbal y la capacidad de denominación (Bartha-Doering y Trinka, 2014; Bell, Seidenberg, Hermann y Douville, 2003; Hamberger y Tamny, 1999; Lomlomdjian, Solís, Medel y Kochen, 2011; Trebuchon da Fonseca, 2009). Sin embargo, habilidades más complejas del lenguaje como las discursivas, en las cuales el hemisferio derecho cumple un rol importante, han permanecido prácticamente inexploradas en esta población.

Las habilidades discursivas implican inferir el sentido de la comunicación a partir de unidades formadas por múltiples oraciones llamadas discurso (conversaciones, narraciones e instrucciones), en lugar de una mera expresión y recepción de palabras aisladas u oraciones (AbdulSabur et al., 2014; Abusamra, Côté, Joannette y Ferreres, 2009; Johns, Tooley y Traxler, 2008). El discurso permite la comunicación verbal a través de la selección de información contextualmente relevante e integrándola coherentemente para inferir el significado correcto del mensaje. El procesamiento adecuado del discurso requiere de la construcción de un modelo mental, que se mantiene activo, en constante revisión y actualización, a medida que se hace disponible nueva información (Johns, Tooley y Traxler, 2008). El sentido de las oraciones se integra y combina con las unidades de discurso anteriores, el conocimiento previo, la información disponible sobre el emisor y de los dominios extralingüísticos, para así llegar a generar una representación a nivel del mensaje (Hagoort y Van Berkum, 2007).

Si bien, hasta las últimas décadas, la representación neurobiológica del lenguaje se basaba en el modelo clásico peri-silviano izquierdo de Wernicke-Lichtheim-Geschwind, actualmente se reconoce que el procesamiento es bilateral y que existen diferentes vías de procesamiento jerárquico y paralelo de la información (Catani y Bambini, 2014; Hagoort e Indefrey, 2014; Hickok & Poeppel, 2004, 2007; Poeppel, Emmorey, Hickok, & Pyllkanen, 2012; Price, 2012).

En los últimos años, ha aumentado la investigación acerca de la contribución del hemisferio derecho en la comunicación y las habilidades sociales. En pacientes con lesiones en el hemisferio derecho, debido a accidentes cerebrovasculares o traumatismo de cráneo, se han descripto

un amplio rango de alteraciones en el lenguaje y la comunicación a nivel discursivo, pragmático, léxico-semántico y prosódico (Abusamra, Côté, Joannette y Ferreres, 2009; Ferré, Fonseca, Ska y Joannette, 2012; Ferré, Ska, Lajoie, Bleau y Joannette, 2011^a; Johns, Tooley y Traxler, 2008).

El objetivo de este estudio fue investigar las habilidades discursivas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial con zona epileptógena (ZE) lateralizada al hemisferio derecho (RTLE), comparándola con la de pacientes con ZE lateralizada en hemisferio izquierdo (LTLE).

Métodos

Se estudiaron 74 pacientes con ELT farmacorresistente, candidatos a cirugía de epilepsia: 34 pacientes con zona epileptógena en hemisferio derecho (D-ELT) y 40 pacientes con zona epileptógena en hemisferio izquierdo (I-ELT). Todos los sujetos brindaron su consentimiento informado aprobado por los comités de investigación de los hospitales Ramos Mejía y El Cruce “Dr. Néstor Kirchner”. Los criterios de inclusión fueron: edad 18 a 50 años, educación mínima primario completo, coeficiente intelectual normal (CI total mayor a 80), zona epileptógena (ZE) claramente definida y dominancia manual fuertemente derecha determinado por Inventario de Edimburgo y test de Grooved Pegboard (Lezak, 2012). No se incluyeron pacientes con historia de otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas o cualquier situación clínica capaz de modificar el desempeño cognitivo. Para determinar la ZE, se realizaron, en todos los casos, estudios de resonancia magnética nuclear de alta resolución (RMN) y video-electroencefalografía.

Los pacientes incluidos presentaron un inicio a edad temprana (media 13,98 años DS 9,81) y duración prolongada de la enfermedad (media 21,1 años, DS 12,4). El grupo D-ELT y el I-ELT estuvieron apareados por sexo (38 hombres, 36 mujeres), edad (media: 34,53 DS 10,55), educación (media 12; DS 3,2) y nivel cognitivo general (CI total medio 95,2, DS 13,05). No hubo diferencias significativas en la cantidad de drogas antiepilépticas en uso diario (media 2,3 DS 0,8), frecuencia semanal de crisis

(media 1,2 DS 0,22). Por RMN se hizo diagnóstico de esclerosis del hipocampo en 54 casos (31 I-ELT/23 D-ELT), displasia cortical en tres casos (2 I-ELT/1D-ELT), tumor neuroepitelial disembrionárico en cinco casos (2 I-ELT/3 D-ELTE), cavernoma en un caso D-ELT y RMN normal en 11 casos (5 I-ELT/6 D-ELT). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de lesión entre ambos grupos.

Todos los pacientes fueron estudiados con un protocolo neuropsicológico general, y un protocolo de lenguaje y comunicación que incluye valoración de la comprensión y producción de discurso narrativo y conversacional, validados en la población adulta en nuestro país (Burin y Drake, 2007; Ferreres et al., 2007; Goodglass, Kaplan, Barresi, 2005; Lomlomdjan, Solís, Medel y Kochen, 2011; Oddo, Consalvo, Silva, D'Alessio y Kochen, 2003; Wechsler, 2006). Se compararon los resultados brutos de ambos grupos con las normas locales y se determinó como valor de corte deficitario el rendimiento igual o menor a 1,5 desvíos estándar debajo de la media esperada.

Se utilizaron las siguientes tareas para valorar el discurso:

1. Discurso Conversacional del Protocolo de Comunicación de Montreal (MEC) (Joanette, Ska y Coté, 2004; Ferreres et al., 2007). El test consiste en medir, durante una conversación de al menos 10 minutos, la presencia o ausencia de 19 síntomas de déficit del discurso que se puntúan en escala de 0-1-2, y tiene un puntaje máximo de 38 puntos. Incluye componentes léxico-semánticos (ej.: anomias), conversacionales (ej.: pérdida del hilo discursivo), pragmáticos (ej.: expresión imprecisa de ideas), prosódicos (ej.: monotonía) y extralingüísticos (ej. falta de contacto visual).

2. Material Ideativo Complejo (MIC) de la batería de Diagnóstico de Afasias de Boston (tercera edición) (Goodglass, Kaplan y Barresi, 2005). Es una tarea que mide comprensión oral de oraciones a textos cortos, con preguntas de respuesta del tipo sí-no apareadas. Tiene un puntaje máximo de 12 puntos. En una de las cuatro historias se puntuó, además, la capacidad de detectar una situación social de picardía (MIC social)

(reconocer que un cliente quiere realizar una treta para escaparse sin pagar de un hotel).

3. Ordenamiento de Láminas (OL) del Test de Inteligencia para Adultos de Wechsler-tercera edición :WAIS-III(Wechsler, 2006). Este test evalúa la secuenciación lógico-temporal de una historia representada en cuadros de historieta que el sujeto debe ordenar de principio a fin. En nuestro protocolo, además del ordenamiento (máximo 12 puntos) y tiempo de ejecución, puntuamos la producción narrativa de las 11 historias en una escala de 0-1-2 de acuerdo a la presencia de elementos de la historia (1) más la inferencia del sentido (2) (máximo 12 puntos).

4. Discurso Narrativo del Protocolo MEC (Ferrerres et al., 2007; Joanette, Ska y Coté, 2004). Este test examina la comprensión y reproducción narrativa de un texto, y la capacidad de Teoría de la Mente (ToM). La ToM se refiere a la habilidad de interpretar el estado mental de los otros y de razonar acerca del propio estado mental. Esto es necesario para entender las interacciones entre personajes de la historia, atribuir intenciones, sentimientos e ideas (Mason y Just, 2009). Se lee el texto, el sujeto debe contarlos (por párrafos y luego completo) y se le hacen preguntas. Se puntúa la producción de ideas principales de la historia (máximo 13 puntos), la comprensión general (máximo 12 puntos) y la detección de sentido social (presencia-ausencia).

Análisis estadístico

Los grupos de pacientes con ELT se aparearon por edad, sexo y educación. Se evaluaron los puntajes brutos de las tareas y se determinó la *performance* como “normal” o “deficitaria” según la comparación con normas locales. Se realizaron análisis de Kolmogorov-Smirnov para determinar normalidad, y se utilizaron, en consecuencia, métodos paramétricos o no paramétricos de comparación de medias como el test t-Student o el U de Mann Whitney, correlaciones de Pearson o Spearman y tablas de contingencia. Se utilizó análisis de regresión logística.

Se aplicó corrección de Bonferroni, determinando el nivel de significancia estadística en $p < 0.001$.

Resultados

La evaluación neuropsicológica general mostró dificultades en las áreas de memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y cognición social en ambos grupos. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento según lateralidad de la ZE, excepto en la tarea de cognición social en donde el grupo D-ELT tuvo peor desempeño (Tabla 1).

El grupo D-ELT mostró déficits interictales significativos y frecuentes en discurso conversacional y narrativo, con valor lateralizador de la ZE.

En la tarea de Discurso Conversacional, D-ELT obtuvo puntajes significativamente menores ($t = 4,59$ (40,4) $p < 0.001$) y un peor desempeño con déficit en la tarea en el 73,5 % vs. 20% en I-ELT ($X^2 = 23,16$ (1) $p < 0.001$) (Tabla 2 y 3). Se observó que los pacientes con D-ELT presentan dificultades para mantener el hilo discursivo, extraer ideas en forma concisa y comprender el lenguaje indirecto e intención social, mientras que I-ELT de tener dificultades fueron en por la presencia de anomias principalmente.

En la tarea de Material Ideativo Complejo, se observaron dificultades en comprensión oral en el 48,6% de los pacientes sin diferencias significativas entre grupos. En la historia en que se valoró la inferencia de significado social, D-ELT rindió significativamente peor con déficit en el 41,2% de los sujetos vs. 7,5 % en el grupo I-ELT ($X^2 = 13,75$ (1) $p < 0.001$). La dificultad en comprender el aspecto social de la historia determinó el déficit en el rendimiento global de la prueba en el grupo derecho, mientras que en el grupo izquierdo se debió a fallas en la comprensión general, pero sin dificultades en inferir el sentido social (Tablas 2 y 3).

En la tarea de Ordenamiento de Láminas, la secuenciación lógico-temporal fue deficitaria en el 30% de todos los pacientes. El grupo I-ELT tuvo una tendencia a obtener puntajes más bajos y mayor porcentaje de casos deficitarios como se observa en la Tabla 2 y 3. En contraste, el grupo D-ELT mostró una tendencia a obtener puntajes más bajos en la producción narrativa ($t = 2,65$ (41) $p = 0.011$) y presentó un significativo peor desempeño respecto al grupo contralateral, dado que el 73,5% (25 casos) de D-ELT vs. el 22,5% (9 casos) falló en esta tarea ($X^2 = 14.36$ (1) $p < 0.000$). Este comportamiento inverso quedó de manifiesto en el Story Index (puntaje narrativo/ puntaje secuenciación), con una tendencia a valores menores en el grupo derecho ($t = 3,12$ (41) $p = 0.003$) (Tabla 2). Observamos que el grupo D-ELT presentó dificultades para resaltar componentes principales, interpretar el sentido de la historia y agregar información inexistente.

Por último, en la tarea de Discurso Narrativo, si bien el 28% del total de pacientes fracasó en reproducir los componentes principales de la historia, el grupo D-ELT presentó una tendencia a obtener puntajes menores ($t = 2,60$ (62) $p = 0.011$) y mayor porcentaje de casos deficitarios (50% vs. 27,5%; $X^2 = 5.60$ (1) $p = 0.029$) (Tabla 2 y 3). No se observaron diferencias en la comprensión general de la historia, sin embargo hubo efecto de lateralidad en la inferencia del sentido social de la historia, dado que mientras el 38,2% (13 casos) de los pacientes con D-ELT tuvo déficit, ningún paciente con I-ELT falló en la prueba ($X^2 = 16,47$ (1) $p < 0.001$) (Tabla 3).

Discusión

En este estudio, se observaron déficits frecuentes en las habilidades discursivas conversacionales y narrativas en esta población, con valor lateralizador a derecha o de hemisferio no dominante de la zona epileptógena. El grupo D-ELT presentó dificultades especialmente en la capacidad de categorizar y organizar jerárquicamente la información, expresar ideas en forma precisa (con tendencia a un discurso disgregado y con detalles excesivos o autorreferenciales), y fallas en la contex-

tualización e inferencia del sentido pragmático y social del mensaje o la historia. Estos hallazgos coinciden con lo descrito por Field, Saling y Berkovic(2000) y Bell Seidenberg, Hermann y Douville(B2003), quienes hallaron déficits en producción narrativa en pacientes ELT angloparlantes al expresarse en forma concisa y reproducir la información principal de una historia, aunque no se consideró en estos estudios la lateralidad de la ZE. Las alteraciones halladas en los pacientes con D-ELT, además son similares a las descriptas en pacientes con lesiones perisilvianas de hemisferio derecho (por traumatismo de cráneo y accidentes cerebrovasculares), que muestran un discurso poco informativo, con habla tangencial y carente de progresión temática (Johns, Tooley y Traxler, 2008; Ferré, Fonseca, Ska y Joannette, 2012; Joannette et al., 2008), dificultades para extraer el sentido correcto y más relevante de historias, expresiones figuradas, lenguaje indirecto o claves faciales o vocales (Blake, 2009; y Joannette et al., 2008; Johns, Tooley y Traxler, 2008; Marini, 2012).

Ambos grupos presentaron un baja fluencia verbal y dificultades en denominación de palabras, como ha sido ampliamente descrito en la literatura, aunque el valor lateralizador de estos hallazgos permanece controversial (Bartha-Doering y Trinko, 2014).

El grupo LTLE, por otro lado, presentó mejor desempeño en todas las funciones evaluadas y se observó solo una tendencia a un peor desempeño secuenciación lógico-temporal de la narrativa. Aun cuando la historia se ordenaba en forma inadecuada, fueron capaces de reproducir la información más relevante, y de interpretar y explicar las historias coherentemente. Se ha descrito que las habilidades de secuenciación logico-temporales en tareas lexicales y motoras son funciones lateralizadas al hemisferio izquierdo (Chan, Ryan y Bever, 2013; Heim et al., 2012). Esta es la primera vez que se describe este comportamiento en epilepsia.

Si bien existen descripciones de alteraciones del discurso, similares a las halladas en esta población en otras patologías, las bases fisiopatológicas y las estructuras neuroanatómicas descriptas en lesionados derechos son diferentes. Las dificultades en comprender y reproducir narrativa y de inferir el sentido social podría ser explicada por disfunciones en

circuitos que incluyen la unión parieto-temporal, la corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo posterior y precuneo (AbdulSabur et al., 2014) y al circuito de ToM relacionado a la perspectiva del protagonista (Hagoort e Indefrey, 2014; Mason y Just, 2009). Por un lado, los modelos recientes neurobiológicos del lenguaje como el SCALED (Catani y Bambini, 2014), se refieren a estos circuitos como involucrados en procesar la inferencia e intenciones comunicativas (nivel 2 circuito prefrontal dorsolateral) y relacionados a la integración pragmática y cognición social de alta complejidad (nivel 5 circuito temporo-parietal). Al respecto, en la ELT estos circuitos podrían afectarse distalmente, ya que se ha descrito en múltiples estudios de imágenes y neurofisiológicos que las anomalías estructurales y funcionales de la red neuronal (ej.: volumen de sustancia gris, integridad de tractos de sustancia blanca, reorganización cortical, conectividad funcional) se extienden más allá de las estructuras temporo-mesiales a áreas neocorticales parietales, temporales y frontales incluso a núcleos subcorticales como el tálamo (Bell, Lin, Seidenberg y Hermann, 2011; Gleichgrrcht, Kocher y Bonilha, 2015; Richardson, 2012).

Por otro lado, las estructuras temporales mesiales y anteriores involucradas en la zona epileptógena, y sus conexiones a áreas temporales laterales, frontales e insulares, estarían relacionadas a la integración semántica, del conocimiento previo del mundo (*world knowledge*) y la cognición social, que son necesarias para la construcción de un sentido coherente y relacionado al contexto (AbdulSabur et al., 2014; Catani y Bambini, 2014; Mar, 2011; Wong y Gallate, 2012).

En este estudio, los déficits del discurso mostraron correlación con funciones ejecutivas y sociales, pero no fueron suficientes para justificar la lateralización a la derecha de estos, y que aparentan estar relacionados a un procesamiento específico en este hemisferio, probablemente, de aspectos pragmáticos del lenguaje y de integración de la información.

Los hallazgos en este estudio demostraron que las alteraciones del discurso en esta población son frecuentes y que presentan valor lateralizador de la ZE, por tanto es beneficioso su uso diagnóstico en la evaluación prequirúrgica. Además, estas habilidades impactan en la co-

municación social y la comprensión de texto e, indirectamente, afectan el desempeño académico y profesional de los individuos, por lo que es importante evaluar estos aspectos del lenguaje a fin de orientar terapias de estimulación cognitiva si fuera necesario (Cornoldi y Oakhill, 1996; Ferré, Ska, Lajoie, Bleau y Joannette, 2011b).

Tabla 1. Evaluación neuropsicológica general

Test Neuropsicológico	I-ELT Media (DS) N = 40	D-ELT Media (DS) N = 34	I-ELT vs. D-ELT T de Student o U de Mann Whitney	ELT Performance % déficit (N)
CI WAIS-III				
CI Total	93,93 (11,81)	94,93 (13,98)	t = ,22 [72] p = ,827	-
CI Verbal	93,06 (12,85)	93,53 (15,61)	t = ,56 [72] p = ,574	-
CI Ejecutivo	95,03 (13,74)	97,68 (12,23)	t = ,57 [72] p = ,615	-
Atención				
Span Dígitos directo	5,14 (1,05)	5,25 (1,29)	t = -,38 [70] p = ,705	27% (20)
Trail Making Test A	46,52 (26,42)	46,25 (30,4)	t = ,04 [72] p = ,970	48,6% (36)
Memoria de trabajo				
Span Dígitos Inverso	3,69 (1,10)	3,93 (1,27)	U = 463,5 Z = -,566 p = ,572	31,1% (23)
Funciones Ejecutivas				
WCST categorías	4,65 (2,42)	4,00 (2,72)	U = 319,5 Z = -,902 p = ,367	41,9% (31)
WCST errores perseverativos	15,69 (13,65)	13,61 (7,81)	t = ,65 [63] p = ,357	17,6% (13)
Trail Making Test B	107,5 (57)	112,64 (68,14)	t = -,33 [72] p = ,744	59,4% (44)
Stroop Test Colores x Palabras	39,21 (14,58)	37,39 (8,58)	t = ,53 [66] p = ,600	16,2% (12)
Memoria verbal				
RAVLT A5 aprendizaje	10,92 (2,18)	10,54 (2,32)	t = ,67 [72] p = ,503	27% (20)
RAVLT A7 recuerdo diferido	7,11 (3,47)	7,43 (3,33)	t = -,37 [72] p = ,713	48,6% (36)
RAVLT reconocimiento	13,94 (1,55)	13,43 (1,77)	U = 417 Z = -1,264 p = ,206	10,85% (8)
Memoria visual				
RCFT copia	31,95 (3,49)	33,07 (2,65)	U = 412,5 Z = -1,252 p = ,211	40,5% (30)
RCFT recuerdo diferido	17,61 (5,78)	16,62 (6,12)	t = ,66 [72] p = ,513	48,6% (36)
RCFT reconocimiento	20 (1,85)	19,07 (2,54)	t = 1,69 [72] p = ,096	40,5% (30)
Fluencia verbal				
Fonológica	17,28 (6,34)	19,46 (9,35)	t = -1,06 [45,3] p = ,294	47,3% (35)
Semántica	21,25 (5,95)	23,50 (9,63)	t = -1,08 [42,5] p = ,284	58,1% (43)
Denominación visual				
BNT	43,56 (9,61)	43,54 (9,80)	t = ,01 [70] p = ,994	55,4% (41)
Cognición social				
Falsos Pasos Índice ToM	0,81 (0,09)	0,66 (0,15)	t = 4,09 [47,1] p < ,001*	56,7% (42)
Historias sin-falsos pasos	9 (1,32)	8,83 (1,23)	t = ,02 [69] p = ,985	-
Reconocimiento de falsos pasos	8,41 (1,29)	6,66 (2,48)	t = 3,82 [62] p < ,001*	

Protocolo prequirúrgico del Centro de Epilepsia: valores brutos, puntajes CI y nivel de performance = porcentaje de casos con performance deficitaria ($Z \leq -1.5$ o percentil ≤ 5).

N = número de casos, t = valor de t de Student, U = valor de U de Mann Whitney, [] = grados de libertad, z = valor Z de Kolmogorov Smirnov, p = valor p de significancia, (*) = nivel estadísticamente significativo. WAIS-III = Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler tercera edición valor de CI; Span de Dígitos WAIS-III: span máximo, Trail Making Test A y B: tiempo de ejecución (segundos); WCST = Test de Ordenamiento de Cartas de Wisconsin: número de categorías completadas y número de errores perseverativos; Test de Stroop: Palabras x Colores; RAVLT = Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (puntaje máximo 15) aprendizaje de lista A (trial A5) recuerdo diferido (trial A7) y reconocimiento; RCFT = Test de Figura Compleja de Rey: copia de la figura, recuerdo diferido (puntaje máximo 36) y tarea de reconocimiento (puntaje máximo 24); Fluencia verbal con restricción fonológica y semántica: total de palabras correctas en dos minutos; BNT = Test de Vocabulario de Boston: total de respuestas correctas (puntaje máximo 60).

**Tabla 2. Protocolo de evaluación del discurso:
valores brutos**

Discourse Evaluation Protocol	I-ELT N=40 Media (DE)	D-ELT N=34 Media (DE)	I-ELT vs. D-ELT valor t (gl) valor p
Discurso conversacional D. Conversacional (max. 38)	36,94 (1,66)	33,73 (3,49)	t = 4,59 (40,4) p <0.001 *
Material ideativo complejo Total MIC(max. 12)	10,1 (1,59)	10,41 (1,49)	t = -0,63 (72)p = 0.527
Ordenamiento de láminas Secuenciación L-T(max. 22) Producción narrativa(max. 22) Story index (Narrativa/secuenciación)	9,29 (4,86) 14,54 (4,47) 2,18 (1,46)	11,73 (3,70) 10,74 (4,92) 1,04 (1,46)	t = 2,25 (63) p = 0.028 t = 2,65 (41) p= 0.011 t = 3,12 (41) p= 0.003
Discurso narrativo Ideas principales(max. 13) Comprensión general (max. 12)	10,79 (2,17) 11,12 (1,17)	9,17 (2,81) 9,80 (2,28)	t = 2,60 (62) p= 0.011 t = 2,85 (42,1) p = 0.007

Test t-Student para variables independientes DE = desvíos estándar; t = valor de t-Student; (gl) = grados de libertad; p= valor p de significancia bilateral; (max.)=puntaje máximo para cada variable; (*) valor estadísticamente significativo.

**Tabla 3. Protocolo de discurso:
nivel de performance**

	I-ELT n = 40 Déficit % (n)	D-ELT n = 34 Déficit % (n)	Total ELT Déficit %	I-ELT vs. D-ELT Valor X2(gl) valor p
Discurso conversacional Discurso conversacional	20 (8)	73,5 (25)	44,6	X2= 23,16 (1) p<0.001*
Material ideativo complejo MIC total MIC social	55 (22) 7,5 (3)	41,2 (14) 41,2 (14)	48,6 22,9	X2= 0,54 (1)p= 0.491 X2= 13,75 (1) p= 0.001*
Ordenamiento de láminas Secuenciación lógico-temporal Producción narrativa	45 (18) 22,5 (9)	11,7 (4) 73,5 (25)	29,7 45,9	X2= 7,31 (1)p= 0.008 X2= 14,36 (1) p<0.001*
Discurso narrativo Ideas principales Comprensión general Comprensión social	27,5 (11) 40 (16) 0 (0)	50 (17) 58,8 (20) 38,2 (13)	37,8 50 17,5	X2= 5,60 (1)p = 0.029 X2= 4,33 (1)p = 0.060 X2= 16,47(1)p<0.001*

Tablas de contingencia, X2= valor Chi cuadrado; (gl)= grados de libertad; p = significancia bilateral; n = numero de casos. Performance deficitaria= igual o menor a 1,5 desvíos estándar por debajo de media. *Estadísticamente significativo p = 0.001.

- AbdulSabur, N. Y.; Xu, Y.; Liu, S.; Chow, H. M.; Baxter, M.; Carson, J. y Braun, A. R. (2014). "Neural correlates and network connectivity underlying narrative production and comprehension: A combined fMRI and PET study". *Cortex*, 57, pp. 107-127.
- Abusamra, V.; Côté, H.; Joannette, Y. y Ferreres, A. (2009). "Communication impairments in patients with right hemisphere damage". *Lifespan and Disability*, XII(1), pp. 67-82.
- Baez, S.; Rattazzi, A.; Gonzalez-Gadea, M. L. y Torralva, T. (2012). "Integrating intention and context: assessing social cognition in adults with Asperger syndrome", 6, pp. 1-21.
- Bartha, L.; Benke, T.; Bauer, G. y Trinka, E. (2005). "Interictal language functions in temporal lobe epilepsy". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76 (6), pp. 808-14.
- Bartha-Doering, L., y Trinka, E. (2014). "The interictal language profile in adult epilepsy". *Epilepsia*, pp. 1-14.
- Basnáková, J.; Weber, K.; Petersson, K. M.; Van Berkum, J. y Hagoort, P. (2013). "Beyond the language given: the neural correlates of inferring speaker meaning". *Cerebral Cortex*, 24, pp. 2572-2578.
- Bell, B. D.; Seidenberg, M.; Hermann, B. P. y Douville, K. (2003). "Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Research*, 55(1-2), pp. 29-37.
- Bell, B.; Dow, C.; Watson, E. R.; Woodard, A. y Seidenberg, M.

(2003). "Narrative and procedural discourse in temporal lobe epilepsy". *Journal of International Neuropsychological Society*, 9 (5), pp.733-739.

Bell, B., Lin, J. J.; Seidenberg, M. y Hermann, B. (2011). "The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy". *Nature Reviews Neurology*, 7(3), pp. 154-64.

Blake, M. L. (2009). "Inferencing Processes After Right Hemisphere Brain Damage: Effects of Contextual Bias". *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 52(2), pp. 373-84.

Broicher, S. D.; Kuchukhidze, G.; Grunwald, T.; Krämer, G.; Kurthen, M.; y Jokeit, H. (2012). "Tell me how do I feel' - Emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy". *Neuropsychologia*, 50(1), 118-28.

Burin, D. y Drake, M. A. H. (2007). *Evaluación neuropsicológica en adultos (First)*. Buenos Aires: Paidós.

Catani, M. y Bambini, V. (2014). "A model for social communication and language evolution and development (SCALED)". *Current Opinion in Neurobiology*, 28, pp. 165-171.

Cendes, F. (2005). "Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview". *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 11(3), pp. 141-144.

Chan, S.; Ryan, L. y Bever, T. G. (2013). "Brain & language role of the striatum in language: syntactic and conceptual sequencing". *Brain and Language*, 125(3), pp. 283-294.

Cornoldi C. y Oakhill J. V. (1996). *Reading and comprehension difficulties: processes and interventions*. Nueva Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc.

Ferré, P.; Fonseca, R. P.; Ska, B. y Joannette, Y. (2012). "Communicative

clusters after a right-hemisphere stroke: are there universal clinical profiles?”. *Folia Phoniatrica et Logopaedica: Official Organ of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP)*, 64(4), pp. 199-207.

Ferré, P.; Ska, B.; Lajoie, C.; Bleau, A. y Joannette, Y. (2011a). “Clinical focus on prosodic, discursive and pragmatic treatment for right hemisphere damaged adults: What’s right?”. *Rehabilitation Research and Practice*,. <http://doi.org/10.1155/2011/131820>

Ferreres, A.; Abusamra, V.; Cuitiño, M.; Côté, H.; Ska, B.; Joannette, Y. (2007). *Protocolo MEC. Protocolo para la evaluación de la Comunicación de Montreal*. Buenos Aires: Neuropsi.

Field, S. J.; Saling, M. M. y Berkovic, S. F. (2000). “Interictal discourse production in temporal lobe epilepsy”. *Brain and Language*, 74(2), pp. 213-22.

Frank, C. K. (2010). “Linguistic effects on the neural basis of theory of mind”. *The Open Neuroimaging Journal*, 4, pp. 37-45.

Giovagnoli, A. R.; Franceschetti, S.; Reati, F.; Parente, A.; Maccagnano, C.; Villani, F. y Spreafico, R. (2011). “Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: cognitive and neural aspects”. *Epilepsia*, 52(11), pp. 1995-2002.

Gleichgerricht, E.; Kocher, M. y Bonilha, L. (2015). “Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy”. *Epilepsia*, 56(11), 1660-1668.

Goodglass, H.; Kaplan, E. y Barresi, B. (2005). “Boston diagnostic aphasia examination”. Buenos Aires: Médica Panamericana.

Hagoort, P. e Indefrey, P. (2014). “The neurobiology of language beyond single words”. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), pp. 347-362.

- Hagoort, P. y Van Berkum, J. (2007). "Beyond the sentence given. Philosophical Transactions of the Royal Society of London". *The Royal Society*, 362(1481), pp. 801-11.
- Hamberger, M. J. y Tamny, T. R. (1999). "Auditory naming and temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Research*, 35(3), pp. 229-43.
- Heim, S.; Amunts, K.; Hensel, T.; Grande, M.; Huber, W.; Binkofski, F. y Eickhoff, S. B. (2012). "The role of human parietal area 7A as a link between sequencing in hand actions and in overt speech production". *Frontiers in Psychology*, 3, pp. 534.
- Hermann, B.; Meador, K. J.; Gaillard, W. D. y Cramer, J. A. (2010). "Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? Comorbidities at Baseline". *Epilepsy and Behavior*, 17(1), pp. 1-5.
- Hickok, G. y Poeppel, D. (2004). "Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language". *Cognition*, 92(1-2), pp. 67-99.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). "The cortical organization of speech processing". *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), pp. 393-402.
- Howell, R. A.; Saling, M. M.; Bradley, D. C.; Samuel, F. y Hospital, A. (1994). "Interictal language fluency in temporal lobe epilepsy". *Cortex*, 5(30), pp. 469-478.
- Joanette, Y.; Ansaldi, A. I.; Kahlaoui, K.; Côté, H.; Abusamra, V.; Ferreres, A.; Roch-Lecours, A. (2008). "Impacto de las lesiones del hemisferio derecho sobre las habilidades lingüísticas: perspectivas teórica y clínica". *Revista de Neurología*, 16-30:46(8), pp. 481-488.
- Joanette, Y.; Ska, B. y Côté, H. (2004). "Protocole Montréal d'Évaluation de la Communication". Francia: Ortho.

- Johns, C. L.; Tooley, K. M. y Traxler, M. J. (2008). "Discourse impairments following right hemisphere brain damage: a critical review". *Language and Linguistics Compass*, 2(6), pp. 1038-1062.
- Jung-Beeman, M. (2005). "Bilateral brain processes for comprehending natural language". *Trends in Cognitive Sciences*, 9(11), pp. 512-8.
- Kennedy, D. P. y Adolphs, R. (2012). "The social brain in psychiatric and neurological disorders". *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 559-72.
- Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Londres: Oxford University Press.
- Lomlomdjian, C.; Solís, P.; Medel, N. y Kochen, S. (2011). "A study of word finding difficulties in Spanish speakers with temporal lobe epilepsy". *Epilepsy Research*, 97(1), pp. 37-44.
- Petrides, M. (2013). *Neuroanatomy of language regions of the human brain*, 1st Edition Montreal: Academic Press.
- Mar, R. A. (2011). "The neural bases of social cognition and story comprehension". *Annual Review of Psychology*, 62, pp. 103-134.
- Marini, A. (2012). "Characteristics of narrative discourse processing after damage to the right hemisphere". *Seminars in speech and language*, 33, pp. 68-78.
- Mason, R. a, & Just, M. A. (2009). "The role of the theory-of-mind cortical network in the comprehension of narratives", *Language and Linguistics Compass*, 3(1), pp. 157-174.
- McAndrews, M. P. y Cohn, M. (2012). "Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging". *Epilepsy Research and Treatment*.

- Oddo, S.; Consalvo, D.; Silva, W.; D'Alessio, L. y Kochen, S. (2003). "Behavior mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients". *Epilepsy & Behavior* 4 (6): pp. 717-722.
- Poeppel, D.; Emmorey, K.; Hickok, G. y Pylkkanen, L. (2012). "Towards a new neurobiology of language". *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14125-14131.
- Prat, C. S.; Long, D. L. y Baynes, K. (2007). "The representation of discourse in the two hemispheres: an individual differences investigation". *Brain and Language*, 100(3), pp. 283-94.
- Price, C. J. (2012). "A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading". *NeuroImage*, 62(2), pp. 816-847.
- Richardson, M. P. (2012). "Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(12), pp. 1238-48.
- Schacher, M.; Winkler, R.; Grunwald, T.; Kraemer, G.; Kurthen, M.; Reed, V. y Jokeit, H. (2006). "Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition", 47(12), pp. 2141-2146.
- Stone, V. E.; Baron-Cohen, S. y Knight, R. T. (1998). "Frontal lobe contributions to theory of mind". *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(5), pp. 640-656.
- Swett, K.; Miller, A. C.; Burns, S.; Hoeft, F.; Davis, N.; Petrill, S. A. y Cutting, L. E. (2013). "Comprehending expository texts: the dynamic neurobiological correlates of building a coherent text representation". *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(853).

- Tatum, W. O. (2012). "Mesial temporal lobe epilepsy". *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 29(5), pp. 356-65.
- Trebuchon da Fonseca, A.; Guedj, E.; Alario, F. X.; Laguitton, V.; Mundler, O.; Chauvel, P. & Liegeois-Chauvel, C. (2009). "Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy". *Brain*, 132(10), pp. 2772–2784.
- Wechsler, D. (2006). "Wechsler Adult Intelligence Scale". Buenos Aires: Paidós.
- Wong, C. y Gallate, J. (2012). "The function of the anterior temporal lobe: a review of the empirical evidence". *Brain Research*, 1449, pp. 94-116.

Envejecimiento y cognición. Diagnóstico precoz orientado a la prevención del deterioro cognitivo

PATRICIA SOLÍS, JULIETA LISSO, ZULMA SEVILLANO,
NANCY MEDEL, Y SILVIA KOCHEN

Resumen

El deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad producen trastornos que afectan negativamente la calidad de vida y autonomía de las personas mayores que padecen estas enfermedades. En este sentido, se ha remarcado la importancia de promover un envejecimiento activo y saludable, fomentando y manteniendo la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez. La capacidad funcional comprende la salud mental, cognitiva y física que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella y se compone de la capacidad intrínseca de la persona (física y mental), las características del entorno que afectan esa capacidad y las interacciones entre la persona y éste. Resulta importante identificar los factores específicos que podrían contribuir al envejecimiento cognitivo saludable y que pueden incluso revertir o retrasar el deterioro cognitivo.

Palabras claves: envejecimiento saludable, deterioro cognitivo, demencia, calidad de vida.

Introducción

Actualmente, la población mundial está compuesta por un 12% de personas mayores de 60 años y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, se espera que esta tendencia se acentúe en los próximos 30 años. A lo largo del siglo XX numerosos países, incluyendo Argentina, experimentaron un cambio importante en su estructura demográfica como resultado de la reducción de la mortalidad infantil y la tasa de fecundidad, junto con un aumento en la expectativa de vida más allá de los 50 años. De acuerdo a datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, la población de personas mayores de 60 años representa el 14,3% del total de población argentina. Este progresivo envejecimiento de las poblaciones presenta importantes desafíos para los sistemas de salud debido al incremento en la carga de morbilidad de enfermedades no transmisibles vinculadas a la edad avanzada. Teniendo en cuenta que el proceso de envejecimiento poblacional continuará profundizándose, es necesario generar el conocimiento suficiente para afrontar el desafío de vivir más años con la mayor calidad de vida posible. El envejecimiento afecta todos los sistemas, incluyendo el funcionamiento del sistema nervioso causando pérdida de memoria y de la atención, reducción de la capacidad de aprendizaje y degradación de funciones cognitivas. El deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad como la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson producen trastornos que afectan negativamente la calidad de vida y autonomía de las personas mayores que padecen estas enfermedades.

En este sentido, se ha remarcado la importancia de promover un envejecimiento activo y saludable, es decir, fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez. La capacidad funcional comprende la salud mental, cognitiva y física que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella. Se compone de la capacidad intrínseca de la persona (física y mental), las características del entorno que afectan esa capacidad y las interacciones entre la persona y el medio. Así, resulta importante identificar los factores específicos que podrían contribuir al envejecimiento cognitivo saludable

y que pueden incluso revertir o retrasar el deterioro cognitivo. Entre los potenciales factores se señalan el nivel educativo, los hábitos saludables (ejercicio físico y alimentación), la interacción social y redes de apoyo, y el acceso a los servicios de salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y Alzheimer's Disease International, una organización no gubernamental internacional relacionada oficialmente con la OMS, desarrollaron de manera conjunta el informe *Demencia: una prioridad de salud pública*. Supropósito es crear consciencia sobre la demencia como una prioridad de salud pública y articular un enfoque de salud pública.

En nuestro país, aún son escasas las investigaciones que aborden esta problemática atendiendo a las particularidades de las poblaciones de adultos mayores, especialmente en áreas en las que los factores de riesgo (baja escolaridad, limitado acceso a servicios de salud, etc.) tienen una prevalencia elevada. El presente programa tiene como objetivo promover un modelo de atención integral que mejore la calidad de vida de las personas mayores. Se propuso en el año 2015 un programa de promoción para un envejecimiento activo y saludable en la sede de los consultorios Asistencia Médica Integrada (AMI), dependiente del Hospital El Cruce “Dr. Néstor Kirchner”(Florencio Varela, Buenos Aires). Los consultorios cubren la demanda de interconsultas de los afiliados al Programa de Atención Médica Integral (PAMI), residentes en Florencio Varela, lo que corresponde a una población de 13.000 jubilados y pensionados. Mensualmente concurren a los consultorios AMI para realizar consultas y ser atendidos por médicos de distintas especialidades alrededor de 4000 pacientes.

Desde septiembre de 2015 a la actualidad, el equipo que integra el Servicio de Neurociencias (SN) del Hospital El Cruce y la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS)(CONICET-HEC-UNAJ) han creado un área de Neurología donde se reciben todos los pacientes derivados por los profesionales de la red de PAMI de la región o por los profesionales de AMI. Está supervisado por la Directora del SN y ENyS, y lo integran en esta primera etapa, dos neurólogas y dos neuropsicólogas.

Hasta la fecha, el área de Neurología cubre los requerimientos de asistencia con el sistema de contratransferencia a los médicos de cabecera y trabaja en el seguimiento de los pacientes que ya se han incorporado al área.

Dentro de las actividades desarrolladas por el área de Neurología, se han implementado diferentes instrumentos diagnósticos a fin de evaluar el grado de deterioro cognitivo de los pacientes que concurren a la consulta. Esta evaluación constituye el primer paso para orientar el tratamiento más adecuado, ya que se ha observado que a un porcentaje elevado de pacientes se les ha prescrito medicación para demencia sin contar con un examen exhaustivo que avale tal diagnóstico. Asimismo, en esta etapa, estamos avanzando en una serie de trabajos destinados a estudiar a esta población que, por características demográficas, sociales, culturales y etarias, son motivo de interés en el campo de las neurociencias.

Conceptos básicos

El término “deterioro cognitivo leve” (DCL) se refiere a un proceso esencial, intermedio entre vejez normal y demencia. En efecto, cuando se analiza una población de edad avanzada, se observa que casi un tercio de la población no tiene alteraciones cognitivas; en algo más de otro tercio existe una demencia y, finalmente, otro tercio padece una alteración cognitiva leve.

Esta alteración cognitiva de baja intensidad se suele relacionar con enfermedades médicas y neurológicas (cardiopatías, alcoholismo, medicamentos, etc.), pero un pequeño porcentaje de casos no se encuentra ninguna causa. El 18,6% de estas personas con afectación cognitiva leve esencial desarrollan una demencia en el primer año y medio de seguimiento, por lo general, debido a una enfermedad de Alzheimer (EA). Esta tasa es de 10 a 12 veces mayor de lo normal, lo que demuestra que ese “estado” de deterioro leve incluye muchos pacientes con EA predemencial.

El paciente con DCL solo cumple algunos de los criterios de demencia e incumple otros, de manera que se encuentra en situación intermedia entre el normal y el demente. Incluye la presencia de quejas subjetivas de memoria con correspondientes dificultades en pruebas objetivas, pero con conservación del funcionamiento cognitivo general y sin señales de alteración en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria que impidan una vida independiente; es decir, la esencia del DCL es una alteración de memoria sin que exista una demencia. Típicamente, la queja incluye problemas para recordar nombres de personas que conocieron recientemente, problemas para seguir una conversación, y un incremento en la tendencia a no poder encontrar objetos o problemas similares. En muchos casos, la persona puede darse cuenta de estas dificultades y compensará utilizando notas, agendas o calendarios.

La demencia se define como un síndrome adquirido, producido por una causa orgánica capaz de provocar un deterioro persistente de las funciones mentales superiores que deriva en una incapacidad funcional, tanto en el ámbito social como laboral. El diagnóstico de demencia implica deterioro en otras áreas además de la memoria, tales como en las habilidades espaciales o en las funciones ejecutivas, que limitarían el funcionamiento del individuo en la vida diaria.

Para determinar el grado de severidad de la afección cognitiva, se aplican diferentes escalas que establecen tres grados: leve, moderada y severa (Tabla 1).

Tabla 1. Escala para determinar la afección cognitiva

	Individuo Normal CDR 0	Demencia Posible CDR 0,5	Demencia Ligera/leve CDR 1	Demencia Moderada CDR 2	Demencia Grave/ severa CDR 3
Memoria	Sin pérdida de memoria ni olvidos leves.	Trastornos leves de memoria; evocación parcial de los recuerdos; "olvidos benignos".	Pérdida moderada de la memoria, sobre todo para los recuerdos recientes. Con repercusión de la vida diaria.	Pérdida grave de la memoria. Solo se conserva material fuertemente consolidado. Los recuerdos recientes se olvidan rápidamente.	Pérdida grave de la memoria. Solo se conservan recuerdos fragmentados.
Orientación	Completamente orientado.	Completamente orientado, aunque con ligeras dificultades para la orientación-temporal.	Algunas dificultades de orientación en el tiempo; orientación con respecto al lugar del examen. Puede haber desorientación geográfica con respecto a otros lugares.	Normalmente desorientado en el tiempo y, a menudo, en el espacio.	Solo orientado en relación con las personas.
Juicio y resolución de problemas	Resuelve correctamente los problemas; juicio adecuado en relación con la capacidad de que disfrutaba en el pasado.	Ligera alteración en la capacidad de resolución de problemas, semejanzas y diferencias.	Dificultad moderada para comprender problemas complejos; juicio social normalmente conservado.	Alteración grave en la comprensión de problemas, semejanzas y diferencias. La valoración social está normalmente alterada.	Incapaz de razonar o resolver problemas.
Actividades sociales	Nivel de autonomía mantenido en el trabajo, negocios, compras y actividades sociales.	Si existe alteración esta es leve.	No puede realizar independientemente estas actividades, aunque todavía participe en algunas. Puede aparecer normal ante una observación superficial.	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio.	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio.
Actividades domésticas y pasatiempos	Se mantiene bien la vida en casa, los pasatiempos y las actividades intelectuales.	Estas actividades se mantienen, solo están ligeramente disminuidas.	Las actividades domésticas se hallan levemente disminuidas, pero de forma evidente. Los trabajos difíciles y los pasatiempos complicados son abandonados.	Preservada la capacidad para trabajos sencillos; los centros de interés son muy limitados y la actividad poco sostenida.	Únicamente actividad funcional en su propia habitación.
Cuidados personales	Autonomía completa.	Autonomía completa.	Necesita estímulos esporádicamente.	Necesita ayuda para vestirse, lavarse y mantener el aseo personal	Necesita mucha ayuda en sus cuidados personales; a menudo hay incontinencia.

Resultados preliminares

A partir del 2015, en los consultorios de AMI del Hospital El Cruce “Dr. Néstor Kirchner”, se han analizado en forma prospectiva, 100 pacientes utilizando un protocolo de *screening* (Sarasola et al., 2008; Torralva et al., 2009), que incluye los siguientes tests:

a- Miniexamen del estado mental (MMSE): este test es el más validado y utilizado, incluso en poblaciones muy ancianas. Se emplea habitualmente para efectuar un rastreo inicial de alteraciones cognitivas (Folstein, 1975). Dado que es un instrumento altamente estandarizado y de uso corriente, su aplicación permite realizar comparaciones con estudios previos.

b- Test de cribado ACE (Addenbrooke’s Cognitive Examination): se implementó la versión revisada en español (Sarasola et al., 2008). Este test permite evaluar seis dominios: orientación, atención-concentración, memoria, fluencia verbal, el enguaje y habilidades visuoespaciales. Permite obtener un puntaje total con puntaje de corte por nivel de instrucción y un puntaje total que informa sobre memoria de trabajo, habilidad cognitiva sensible a la edad.

c- Ineco Frontal Screening (IFS) (Torralva et al., 2009): instrumento breve para la evaluación precisa de las funciones ejecutivas. Es crítica para exacto diagnóstico diferencial de una gama de condiciones (demencia variante frontal vs. valorar el componente frontal en una demencia tipo alzheimer). El puntaje total se obtiene de la suma de ocho subtests: programación motora, instrucciones conflictivas (resistencia a la interferencia), *go no-go* (inhibición de respuestas), dígitos atrás (memoria de trabajo), meses del año inversos (memoria de trabajo verbal), memoria de trabajo espacial, explicación de refranes (abstracción) y *Hayling test* (inhibición de respuestas automáticas).

d- Escala de Clasificación de la Demencia Clínica (Clinical Dementia Rating, CDR)

A continuación se resumen los resultados más relevantes obtenidos de la aplicación del Protocolo de *screening*. El 45% de los pacientes presentan criterios diagnósticos de demencia (puntaje de corte en ACE de 68 para pacientes con menos de 12 años de instrucción) y 69% criterios para síndrome disejecutivo, de acuerdo al IFS (Ineco Frontal Screening con un puntaje de corte de 25). Hemos observado, en el 18% de los pacientes, un posible deterioro cognitivo (26-25 MMSE). Asimismo, el 36% de la población presentó diagnóstico de demencia leve a moderada (entre 24 y 10 MMSE), y solo el 1% de los sujetos evaluados presentó demencia severa (>10 MMSE). Del análisis de los resultados del Protocolo de *screening* para demencia, podemos discriminar:

- Del 45% que puntuaron por debajo de 68 en ACE: el 64% corresponde a demencia leve a moderada (entre 24 y 10); mientras que el 13%, sospecha de deterioro (25-26) según el MMSE. El 99% por debajo de 25 en las funciones frontales según IFS.
- Del 55% de pacientes que puntuaron el ACE por encima de 68: el 38% puntuó por debajo de 26 en el MMSE. Ver Anexo II. (Torralva et al., 2009)

Conclusión

Desde la perspectiva de la salud pública, las demencias representan un problema creciente de demandas de servicios de salud en prácticamente todo el mundo. La alta prevalencia mundial y el impacto económico de la demencia en las familias, los cuidadores y las comunidades, así como el estigma y la exclusión social asociados, presentan un importante reto para la salud pública. La comunidad sanitaria mundial ha reconocido la necesidad de tomar medidas y de colocar a la demencia en la agenda de la salud pública. La población del mundo está envejeciendo. Las mejoras en la atención de la salud del último siglo han contribuido a que las personas tengan vidas más largas y saludables. Sin embargo, esto tuvo como resultado un aumento en el número de personas con enfermedades no transmisibles, incluyendo la demencia. Aunque afecta mayormente a personas mayores, la demencia no es una parte normal del envejecimiento. La demencia es un síndrome mayormente de natu-

raleza crónica o progresiva, causado por una variedad de enfermedades cerebrales que afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. La demencia es devastadora, no solo para los que la padecen, sino también para sus cuidadores y familiares. A nivel mundial, es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre los mayores. En la mayoría de los países, de alguna manera existe una falta de consciencia y comprensión sobre la demencia, lo que causa estigmatización, barreras para el diagnóstico y la atención.

En este contexto, el programa que se está desarrollando en los consultorios AMI tiene por objetivo general promover un modelo de atención integral que mejore la calidad de vida de las personas mayores, desde el enfoque del envejecimiento activo y saludable, centrado tanto en los sujetos sin deterioro cognitivo, como en aquellos con deterioro cognitivo mínimo. A partir del trabajo con los pacientes y sus familiares, se espera contribuir a promover el concepto de envejecimiento activo y saludable en la sociedad en general.

- Amaduci, L. y Lippi, A. (1993). "Epidemiología de la demencia en Europa". En J. Matías-Guiu, A. Culebras y G. Roman (Eds.), *Nuevos conceptos en demencia vascular*. Barcelona: J. R. Prous.
- Alberca, R. y López y Pousa, S. (2006). "Enfermedad de Alzheimer y otras demencias". Buenos Aires- Bogotá- Caracas- Madrid- México- San Pablo: Médica Panamericana.
- Bermejo, F.; Olié, C. y Vegas, S. (1992). "Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer". En M. Roca Benassar, A. García Más. (Eds), *Neuroepidemiología*. Palma de Mallorca: Universidad de las Islas Baleares.
- Desjardins-Crépeau, L.; Berryman, N.; Fraser, S. A.; Vu, T. T.; Kergoat, M. J.; Li, K. Z.; Bosquet, L. y Bherer, L. (2016). "Effects of combined physical and cognitive training on fitness and neuropsychological outcomes in healthy older adults". *Clinical Interventions in Aging*, 19 (11), pp. 1287-1299.
- Folstein, 1975
- Gleichgerrcht, E.; Camino, J.; Roca, M.; Torralva, T. y Manes, F. (2009). "Usefulness of the activities of daily living questionnaire – Spanish version (ADLQ-SV) in assessing functional impairment in patients with dementia". *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder*, 28, pp. 380-388.
- Håkansson, K.; Ledreux, A.; Daffner, K.; Terjestam, Y.; Bergman, P.; Carlsson, R., Kivipelto, M.; Winblad, B.; Granholm, A. C.;

- Mohammed, A. K. (2016). “BDNF responses in healthy older persons to 35 minutes of physical exercise, cognitive training, and mindfulness: associations with working memory function”. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 55(2), pp. 645-657.
- Martí Massó, J. F. y López de Munain, J. F. (1997). “Enfermedades cerebrales de la vejez”. *Rev Neurol*, 25(1), pp. 7-8.
- Sarasola, D.; Calcagno, M. L.; Sabe, L.; Crivelli, L.; Torralva, T.; Roca, M.; García-Caballero, A. y Manes, F. (2008). “Addenbrooke’s cognitive examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal”. *Revista Neurológica*, 46 (6), pp. 340-343.
- Schaefer, S. Y. y Duff, K. (2016). “Within-session and one-week practice effects on a motor task in amnesic mild cognitive impairment”. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, pp. 1-12
- Tellería-Díaz, J. A.; Roselló-Silva, H y Gómez-Viera, N. (1997). “Estudio longitudinal sobre el curso de la demencia tipo Alzheimer”. *Rev Neurol*, 25(146), pp. 1551-6.
- Torralva, T.; Roca, M.; Gleichgerricht, M.; López, P. y Manes, F. (2009) “INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia”. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(5), pp. 777-86
- Ziaei, M.; Burianová, H.; Von Hippel, W.; Ebner, N. C.; Phillips, L. H. y Henry, J. D. (2016). “The impact of aging on the neural networks involved in gaze and emotional processing”. *Neurobiology of Aging*, 48, pp.182-194.

Escala de Beck

- 1) 1. No me siento triste.
2. Me siento triste.
3. Me siento triste todo el tiempo y no puedo librarme de ello.
4. Me siento tan triste o desdichado que no puedo soportarlo.
- 2) 1. No estoy particularmente desanimado con respecto al futuro.
2. Me siento desanimado con respecto al futuro.
3. Siento que no puedo esperar nada del futuro.
4. Siento que el futuro es irremediable y que las cosas no pueden mejorar.
- 3) 1. No me siento fracasado.
2. Siento que he fracasado más que la persona normal.
3. Cuando miro hacia el pasado lo único que puedo ver en mi vida es un montón de fracasos.
4. Siento que como persona soy un fracaso completo.
- 4) 1. Sigo obteniendo tanto placer de las cosas como antes.
2. No disfruto de las cosas como solía hacerlo.
3. Ya nada me satisface realmente.
4. Todo me aburre o me desagrada.
- 5) 1. No siento ninguna culpa particular.
2. Me siento culpable buena parte del tiempo.
3. Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
4. Me siento culpable todo el tiempo.
- 6) 1. No siento que esté siendo castigado.
2. Siento que puedo estar siendo castigado.
3. Espero ser castigado.
4. Siento que estoy siendo castigado.
- 7) 1. No me siento decepcionado en mí mismo.
2. Estoy decepcionado conmigo.
3. Estoy harto de mí mismo.
4. Me odio a mí mismo.

- 8) 1. No me siento peor que otros.
2. Me critico por mis debilidades o errores.
3. Me culpo todo el tiempo por mis faltas.
4. Me culpo por todas las cosas malas que suceden.
- 9) 1. No tengo ninguna idea de matarme.
2. Tengo ideas de matarme, pero no las llevo a cabo.
3. Me gustaría matarme.
4. Me mataría si tuviera la oportunidad.
- 10) 1. No lloro más de lo habitual.
2. Lloro más que antes.
3. Ahora lloro todo el tiempo.
4. Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo llorar nunca, aunque quisiera.
- 11) 1. No me irrito más ahora que antes.
2. Me enoja o irrito más fácilmente ahora que antes.
3. Me siento irritado todo el tiempo.
4. No me irrito para nada con las cosas que solían irritarme.
- 12) 1. No he perdido interés en otras personas.
2. Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía estar.
3. He perdido la mayor parte de mi interés en los demás.
4. He perdido todo interés en los demás.
- 13) 1. Tomo decisiones como siempre.
2. Dejo de tomar decisiones más frecuentemente que antes.
3. Tengo mayor dificultad que antes en tomar decisiones.
4. Ya no puedo tomar ninguna decisión.
- 14) 1. No creo que me vea peor que antes.
2. Me preocupa que esté pareciendo avejentado (a) o inatractivo (a).
3. Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen parecer inatractivo (a).
4. Creo que me veo horrible.

- 15) 1. Puedo trabajar tan bien como antes.
2. Me cuesta un mayor esfuerzo empezar a hacer algo.
3. Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa.
4. No puedo hacer ningún tipo de trabajo.
- 16) 1. Puedo dormir tan bien como antes.
2. No duermo tan bien como antes.
3. Me despierto 1 o 2 horas más temprano de lo habitual y me cuesta volver a dormir.
4. Me despierto varias horas más temprano de lo habitual y no puedo volver a dormirme
- 17) 1. No me canso más de lo habitual.
2. Me canso más fácilmente de lo que solía cansarme.
3. Me canso al hacer cualquier cosa.
4. Estoy demasiado cansado para hacer cualquier cosa.
- 18) 1. Mi apetito no ha variado.
2. Mi apetito no es tan bueno como antes.
3. Mi apetito es mucho peor que antes.
4. Ya no tengo nada de apetito.
- 19) 1. Últimamente no he perdido mucho peso, si es que perdí algo.
2. He perdido más de 2 kilos.
3. He perdido más de 4 kilos.
4. He perdido más de 6 kilos.
- 20) 1. No estoy más preocupado por mi salud de lo habitual.
2. Estoy preocupado por problemas físicos tales como malestares y dolores de estomago o constipación.
3. Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en otra cosa.
4. Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más.
- 21) 1. No he notado cambio reciente de mi interés por el sexo.
2. Estoy menos interesado por el sexo de lo solía estar.
3. Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.
4. He perdido por completo mi interés por el sexo.

SCID I: Cuaderno de aplicación

A- Episodios afectivos		
A1- Episodio depresivo mayor		
1- ¿Hubo algún período en que se sintió desanimado, deprimido la mayor parte del día, casi todos los días?		¿Duró más de dos semanas?
2- Síntomas	• Cambios de peso • Alteraciones en el sueño • Inquietud • Nerviosismo	• Cansancio • Ideas de culpa o inutilidad • Dificultad para concentrarse • Ideas de muerte
3- Provocan malestar clínicamente significativo, deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.		
A2- Episodio maniaco		
A. ¿Experimentó algún período en que se sentía muy bien, animado, exaltado o eufórico, tal que otras personas se lo observaron o acabó metiéndose en problemas? O... B. ¿Tuvo una época en que se sentía tan irritable que gritaba a los demás, y comenzaba peleas y discusiones?		¿Duró más de una semana?
2- Síntomas	• Autoestima exagerada • Grandiosidad • Disminución de las horas de sueño • Verborragia	• Hiperactividad • Fuga de ideas • Distracción aumentada, implicación excesiva en actividades placenteras.
3- Provocan malestar clínicamente significativo, deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.		
A3- Episodio hipomaniaco		
1- Idem anterior, pero al menos cuatro días.		
3- El malestar no es tan grave como para provocar hospitalización ni deterioro socio laboral importante.		

A4- Trastorno distímico	
1_ Durante los últimos dos años, ¿ha estado deprimido la mayor parte del tiempo, la mayor parte del día, todos los días?	
2- Síntomas:	• Cambios en el apetito • Alteraciones del sueño • Astenia • Infravaloración - Dificultad en la concentración - Dificultad en tomar decisiones - Desesperanza
3- Provocan malestar clínicamente significativo, deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.	
A5- Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica	
(puede aparecer durante el <i>delirium</i> , criterio que se omitió de la SCID). Los síntomas mejoran superada la enfermedad médica	
1A. ¿Usted cree que los síntomas estuvieron relacionados con las crisis de epilepsia? 1B. Antes de estos síntomas (depresivos), ¿tomaba medicación?	
1_ Notable y persistente alteración del estado de ánimo:	
a_ ánimo depresivo con pérdida de los intereses, o	b_ ánimo elevado, irritable o expansivo.
2- Si es consecuencia del estrés subjetivo que provoca padecerla es un trastorno adaptativo.	
1. ¿Cuáles son sus hábitos de bebida, tabaco, drogas, sueño, alimentación, etc.?	
A6- Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.	
1_ Notable y persistente alteración del estado de ánimo:	
a_ ánimo depresivo con pérdida de los intereses, o	b_ ánimo elevado, irritable o expansivo.
2- A partir de la historia clínica, la exploración física y los exámenes complementarios, hay pruebas de que aparecen, durante o en el mes siguiente a una intoxicación, abstinencia o empleo de un medicamento.	
1.A. Ha tenido experiencias inusuales como (consultar al familiar si después de las crisis o en otro momento): ¿le ha parecido que la gente lo estuviera mirando y hablando de ud. o quisiera hacerle daño? ¿Tenía poderes especiales o capacidades especiales mentales o corporales? 1. B. ¿Ha oído lo que otras personas no podían oír? ¿Ha visto o sentido lo que otras personas no podían sentir?	

B- Síntomas psicóticos asociados	
	• Ideas delirantes (referencia, persecución, grandiosidad, somáticas)
	• Alucinaciones (auditivas, táctiles, visuales)
	• Conducta catatónica, desorganizada, afecto desorganizado, lenguaje desorganizado, síntomas negativos.
Evaluar conducta	
E- Trastornos por consumo de alcohol y sustancias	
1.A ¿Ha consumido o consume alcohol, drogas, medicamentos?	
Abuso	Consumo recurrente que lleva a deterioro, incumplimiento y malestar clínicamente significativos durante al menos un año.
Dependencia	Abuso más deseos persistentes o esfuerzo por dejar de tomar, aparición de efectos colaterales recidivantes, tolerancia farmacológica.
F- Trastornos de Ansiedad	
F1- Crisis de angustia (trastorno de angustia)	
¿Ha notado estados en los que, de repente se ha sentido asustado o ansioso, y con gran cantidad de síntomas físicos (palpitaciones, sudoración, falta de aire) y, luego, se ha quedado preocupado durante al menos un mes?	
F1a- Con agorafobia	
¿Ha evitado lugares por miedo a no poder escapar o que aparezca una crisis de angustia?	
F2- TOC	
¿Ha tenido pensamientos, ideas, imágenes o recuerdos recurrentes, que no tenían sentido y no podía evitar?	
F3- TEPT	
¿Le ha ocurrido alguna vez vivenciar un acontecimiento traumático (una situación en la que haya visto amenazada su vida –o la de otros– o se haya sentido en peligro?)	
¿Ha reexperimentado la vivencia en sueños o en la vigilia?	
F4- Fobias específicas y social	
¿Ha tenido miedo a estar solo, salir solo o estar en público?	
¿Tiene miedo a objetos, insectos o animales, como perros, cucarachas, arañas?	
F5- Trastorno de ansiedad generalizada	
¿Se ha sentido preocupado por distintos temas, gran parte del día, durante los últimos seis meses?	

G- Trastornos somatomorfos
¿Se preocupa mucho por su salud física? ¿Su médico cree que se preocupa demasiado? En sus visitas al médico, ¿hubo ocasiones en que el médico le decía que no ocurría nada, pero Ud. seguía convencido de que algo no iba bien?
H- Trastornos de la conducta alimentaria
¿Hubo alguna época en la que se sintiera excesivamente preocupado/a por su peso? ¿Comía menos para controlar su peso? ¿Sentía que pesaba más de lo que otra gente le decía y tenía temor a engordar? ¿Hizo ejercicio o vomitó para controlar su peso?
I_ Trastorno adaptativo
¿Hay una correlación temporal de la situación estresante y el inicio de la sintomatología (tres meses)? (no duelo) ¿Los síntomas persisten más de seis meses?
Provocan malestar clínicamente significativo, deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
Tipos:
1-Con estado de ánimo depresivo
2-Con ansiedad
3-Mixto
4-Con trastorno del comportamiento
5-Con alteración mixta de las emociones y del comportamiento
6-Adaptativo no especificado

(Modificado de First, 1999).

Mini Mental State Examination (MMSE)

Nombre: Varón [] Mujer []

Fecha de nacimiento:

Edad:

Estudios/Profesión:

Núm. Historia:

Observaciones:

¿En qué año estamos? 0-1

¿En qué estación? 0-1

¿En qué día (fecha)? 0-1

¿En qué mes? 0-1

¿En qué día de la semana? 0-1

Orientación temporal (máx. 5)

¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1

¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1

¿En qué pueblo (o ciudad)? 0-1

¿En qué provincia estamos? 0-1

¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1

Orientación espacial (máx. 5)

Nombre tres palabras: moneda-caballo-manzana (o pelota-bandera-árbol), a razón de 1 por segundo. Luego, se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.

Moneda: 0-1 / Caballo: 0-1 / Manzana: 0-1

(Pelota: 0-1 / Bandera: 0-1 / Árbol 0-1)

Núm. de repeticiones necesarias

Fijación recuerdo inmediato (máx. 3)

Si tiene 30 pesos y me va dando de tres en tres, ¿cuántos le van quedando? Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra “mundo” al revés.

30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1

(O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)

Atención cálculo (máx. 5)

Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.

Moneda: 0-1 / Caballo: 0-1 / Manzana: 0-1

(Pelota: 0-1 / Bandera: 0-1 / Árbol: 0-1)

Recuerdo diferido (máx. 3)

DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un lapicera y preguntar “¿Qué es esto?”. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz: 0-1, reloj: 0-1.

REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: “ni sí, ni no, ni pero” (o “en un trigal había 5 perros”) 0-1.

ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: “Tome un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo”. Toma con la mano derecha: 0-1, dobla por la mitad: 0-1, pone en suelo: 0-1.

LECTURA. Escriba legiblemente en un papel “Cierre los ojos”. Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase: 0-1.

ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado): 0-1.

COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.

Lenguaje (máx. 9)

Puntuaciones de referencia

27 o más: normal

24 o menos: sospecha patológica

12-24: deterioro

9-12: demencia

Puntuación total (máx. 30 puntos)

Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado (ACE-R)

Apellido y Nombre:

Edad:

Años de educación:

Fecha de nacimiento:

Orientación:

[1] Temporal: Año/ Estación⁵/ Mes/ Fecha⁶/ Día

[2] Espacial: País/ Ciudad/ Barrio/ Lugar/ Piso⁷

Se puntúa 1 por respuesta correcta.

Atención y concentración:

1) Decir al sujeto: “Voy a decirle 3 palabras y quiero que las repita cuando yo termine de decir las”. Decir: “Pelota, bandera, árbol”. Luego de que el sujeto las repita, decir: “Trate de recordarlas porque se las voy a volver a preguntar después”. Si no repite las tres, probar 2 veces más (puntúe solo el primer intento, 1 punto por palabra correctamente repetida).

Registrar el número de ensayos.

2) Preguntar al sujeto: “¿Cuánto es 100 menos 7?”. Luego de que responda, pídale que reste otros 7 hasta un total de 5 restas. Si el sujeto se equivoca, continúe desde el valor respondido por el sujeto (ej. 93, 84, 77, 70, 63 score 4). Otorgue 1 punto solo a las respuestas correctas.

$(100 - 7) \ 93 - 86 - 79 - 72 - 65$

5 Cambio de estación: si el paciente dice la estación que acaba de finalizar, preguntar qué otra estación podría ser.

6 Tolerancia para fecha: +/-2.

7 Tolerancia para piso: +/-2.

Pedir al sujeto que deletree la palabra “mundo”. Luego pedirle que lo haga al revés. El score es el número de letras en el orden correcto. Siempre tomar el deletreo independientemente del resultado de la tarea anterior.

Tener en cuenta el mejor score de las dos pruebas.

Memoria

1) Decir al sujeto: “¿Podría decirme las 3 palabras que le pedí que repita y recuerde?”.

PELOTA BANDERA ÁRBOL

Puntuar 1 por cada respuesta correcta.

2) Memoria anterógrada

Decir al sujeto: “Voy a decirle el nombre de una persona con su dirección y pedirle que la repita después de mí. Vamos a hacerlo 3 veces, para que pueda aprenderlo. Luego se la volveré a preguntar”.

	1. ^{er} trial	2. ^{do}	3. ^{ro}
Luis Reinal			
Pedro Goyena 420			

Si el paciente empieza a repetir junto con examinador, pedirle que espere hasta que haya terminado el examinador.

Otorgue 1 punto por cada elemento recordado correctamente. Luego de puntuar el primer *trial*, repita las instrucciones y realice la tarea dos veces exactamente de la misma manera. Registrar la puntuación en cada trial.

Para el *score* solo cuenta el 3.^{er}trial.

3) Memoria retrógrada

Pedirle: “Dígame el nombre completo de”:

Presidente actual	
De la mujer que fue presidenta en Argentina	
Papa actual	
Presidente estadounidense asesinado en la década del 60	

Otorgue 1 punto por cada respuesta correcta y registre los errores.
Si solo dice el apellido también se puntúa como correcto.

Fluencia verbal

1) Letras

Pedir al sujeto: “Voy a decirle una letra del abecedario y quisiera que usted generara/dijera la mayor cantidad de palabras que pueda con esa letra, pero que no sean nombres propios de personas o lugares. ¿Está listo? Tiene un minuto y la letra es la ‘P’”.

2) Categoría

Decir al sujeto: “Ahora nombre todos los animales que pueda, comenzando con cualquier letra”.

P	>17	14-17	11-13	8-10	6-7	4-5	3-4	<3
Animales	>21	17-21	14-16	11-13	9-10	7-8	5-6	<5
Score	7	6	5	4	3	2	2	0

Registrar el número total de respuestas. Para calcular el *raw score* otorgar 1 punto por cada respuesta correcta y excluir toda repetición. Ingresar a *scaled score* utilizando la tabla como se muestra anteriormente.

Scaled Score (0-7):

Tipos de error: perseveraciones e intrusiones.

Letra:

Animales:

Lenguaje

1) Compresión A

Mostrar al paciente la siguiente instrucción y pedirle: lea y obedezca lo siguiente:

CIERRE LOS OJOS

Otorgue 1 punto si es realizado correctamente.

2) Comprensión B

(3 órdenes)

Dar al sujeto un papel y decirle: “Tome este papel con sumano derecha. Dóblelo por la mitad. Luego póngalo en el suelo. Otorgar 1 punto por cada orden correctamente realizada”.

3) Escritura

Pedir al sujeto: “Piense una oración y escríbala en estos renglones”. Si refiere no poder, sugerirle un tópico: por ejemplo del clima de la jornada.

Otorgar 1 punto si la oración es escrita correctamente (sujeto-verbo-predicado) y sitiene sentido. No se considera correcto oraciones del tipo: “Feliz cumpleaños”, “Lindo día”.

4) Repetición (palabras simples)

Pedir al sujeto que repita cada una de las siguientes palabras después que yo las diga. Puntúe 2 si están todas correctas; 1 si 3 fueron correctas y 0 si solo se leyeron 2 correctas o menos.

Hipopótamo	
Excentricidad	
Ininteligible	
Estadístico	

5) Repetición (frases):

Pedir al sujeto que repita cada una de las siguientes frases después de mí. Permitir una sola repetición.

- El flan tiene frutillas y frambuesas.
- La orquesta tocó y la audiencia la aplaudió.

6) Denominación

Mostrar al sujeto los 12 siguientes dibujos y pedirle que nombre cada uno de ellos. Registrar las respuestas y los errores. Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta. Permitir los sinónimos (por ejemplo: “tonel pequeño” por “barril”, “dromedario” por “camello”, etc.).

(RELOJ, LÁPIZ)

7) Comprensión C

Usando las figuras anteriores, pida al sujeto:

“Señale cuál se asocia con la monarquía”.

“Señale cuál es un marsupial”.

“Señale cuál se puede encontrar en la Antártida”.

“Señale cuál se relaciona con la náutica (navegación)”.

8) Lectura (irregular):

Mostrarle al paciente las palabras y pedirle que las lea :

- Jazz
- Lasagna
- Jean
- Hippie
- Jumbo

Otorgar 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

Habilidades visoespaciales

1) Pentágonos superpuestos

Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que copie este diagrama en el espacio provisto. Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.

2) Cubo

Mostrar al paciente la figura (cubo) y pedirle que copie este diagrama en el espacio provisto. Puntuar según guía.

3) Reloj

Pedir al paciente que dibuje un reloj con los números y las agujas indicando que son las 10:05. Otorgue 1 punto por el círculo correcto, por la numeración correcta (0-2) y por la posición correcta de las agujas (0 a 2).

4) Pedirle al sujeto que cuente los puntos sin señalarlos

5) Pedirle al sujeto que identifique las letras

Delayed memoria

En este ítem se deberá *chequear el delayed*. Decirle al sujeto: “¿Puede Ud. decirme el nombre y las direcciones que repetimos al principio?”. Registrar la puntuación, scores y errores.

Luis Reinal	
Pedro Goyena 420	
Rosario	
Santa Fe	

Reconocimiento

Este test solo debe realizarse si el sujeto no recordó todos los ítems en el subtest anterior. Si todos los ítems fueron recordados correctamente, no realice el test y puntúe 5. Si solo una parte fue recordada en el subtest anterior, comience marcando con una tilde los datos recordados. Luego, testee los ítems no recordados diciendo: “Le voy a dar algunas pistas: el hombre se llamaba X, Y o Z”, y así sucesivamente. Cada ítem reconocido cuenta un punto que se suma a los puntos recordados originalmente.

Luis Reynal	Lucas Reynal	Luis Reynal	Luis Royal
Pedro Goyena	Pedro Galeano	Pablo Goyena	Pedro Goyena
420	240	420	450
Rosario	Capital Federal	Rosario	Resistencia
Santa Fe	Santa Fe	Buenos Aires	Chaco

Score general y subscores

Dominio	Puntaje
Orientación	/10
Atención	/08
Memoria	/26
Fluencia	/14
Lenguaje	/26
Habilidades visoespaciales	/16
TOTAL MMSE:	/30
TOTAL ACE:	/100

FRONTAL SCREENING

SERIES MOTORAS /3

“Mire atentamente lo que estoy haciendo”. El examinador realiza tres veces la serie de Luria “puño, canto, palma”. Ahora haga lo mismo con su mano derecha, primero conmigo y después solo.” El examinador realiza las series 3 veces con el paciente y luego le dice. “Ahora, hágalo usted solo”. Puntuación: 6 series consecutivas solo: 3 / al menos 3 series consecutivas solo: 2 / El paciente falla en 1 pero logra 3 series consecutivas con el examinador: 1 / El paciente no logra 3 series consecutivas con el examinador : 0

INSTRUCCIONES CONFLICTIVAS /3

“Golpee dos veces cuando yo golpee una vez”. Para asegurarse que el paciente comprendió bien la consigna, realice una serie de 3 pruebas:

1-1-1. “Golpee una vez cuando yo golpee dos veces”. Para asegurarse que el paciente comprendió bien la consigna, realice una serie de 3 pruebas: 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Puntuación: Sin error: 3 / Uno o dos errores: 2 / Mas de dos errores: 1 / El paciente golpea como el examinador al menos 4 veces consecutivas : 0

REPETICIÓN DE DÍGITOS ATRÁS /6

MESES ATRÁS /2

MEMORIA DE TRABAJO VISUAL /4

REFRANES /3

Perro que ladra, no muerde. Los que hablan mucho, suelen hacer poco.
A mal tiempo, buena cara. Tomar una actitud positiva frente a las adversidades

En casa de herrero, cuchillo de palo. Carecer de algo cuando por tu profesión u oficio, no debiera faltarte

Ejemplo: ½ punto. Explicación Correcta: 1 Punto.

CONTROL INHIBITORIO VERBAL 6

Iniciación

Me pongo los zapatos y me ato los

Peleaban como perro y

Inhibición

Juan compró caramelos en el

Ojo por ojo y diente por

Lave la ropa con agua y

Iniciación: Escuche cuidadosamente esta oración y cuando yo haya terminado de leerla, usted debe decirme lo más rápido posible, qué palabra podría completar la frase. Consignar respuesta. Inhibición. Diferente: 2/ Rel. Semántica: 1/Palabra exacta: 0 punto. Esta vez quiero que me diga una palabra que no tenga ningún sentido en el contexto de la oración, que no tenga ninguna relación con la misma. Por ejemplo: Daniel golpeó el clavo con ellluvia.

Puntaje Total = /30 Índice de Memoria de Trabajo (Digitos atrás + corsi) = 1/0

Autores

Lucía M. Alba-Ferrara es investigadora del CONICET. Es Doctora en Neurociencia Cognitiva en la Facultad de Ciencias de la Vida y licenciada en Psicología, en la Universidad de Durham (Reino Unido). Actualmente estudia la prosodia emocional y el procesamiento auditivo en la epilepsia y en el espectro de la esquizofrenia (ENyS-CONICET).

Jimena Barbeito Andrés es licenciada en Antropología y doctora en Ciencias Naturales, en la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata. Es investigadora del CONICET, su línea de investigación se centra en la influencia de la restricción nutricional materna sobre distintos aspectos del desarrollo del cerebro (ENyS-CONICET).

Valeria Bernal es licenciada en Antropología y doctora en Ciencias Naturales, en la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata. Es investigadora de CONICET y es docente de la UNLP. Sus investigaciones se orientan a estudiar la evolución fenotípica de las poblaciones humanas y los procesos ecológicos asociados.

Julia Carbone es licenciada en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Es becaria doctoral de la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (ENyS-CONICET).

Fernando Chaure es ingeniero electrónico y becario doctoral en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Sus líneas de investigación se centran en la realización de algoritmos

de clasificación de espigas en registros de larga duración. Parte de su actividad profesional se desarrolla en (ENyS-CONICET).

Santiago Collavini es ingeniero biomédico, en la Universidad Favaloro y becario doctoral del CONICET. Sus líneas de investigación se centran en el procesamiento de señales biomédicas. Desarrolla sus actividades en (LEICI-UNLP) y (ENyS-CONICET).

Mónica Fernández Lima es médica psiquiatra y becaria doctoral del CONICET. Realiza su tesis sobre el reconocimiento emocional a partir de estímulos auditivos y visuales, en sujetos sanos y en pacientes con epilepsia (ENyS-CONICET).

Cecilia Forcato es Bióloga, investigadora del CONICET y doctora en la Universidad de Buenos Aires, en el área de Ciencias Biológicas. Sus líneas de investigación se centran en el estudio de la formación y modificación de la memoria durante el sueño y la vigilia, en (ENyS-CONICET).

Belén Gori es licenciada en Ciencias Biológicas y becaria doctoral del CONICET. Estudia la percepción y la memoria visual a través del registro de neuronas individuales (ENyS-CONICET).

Brenda Giagante es doctora en Medicina por la Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica neuróloga, sus líneas de investigación se centran en el estudio de patrones clínicos y eléctricos en los diferentes tipos de epilepsias, en la (ENyS-CONICET).

Julieta Lisso es médica neuróloga, (ENyS-CONICET-HEC-UNAJ). Su trabajo se centra en atención de adultos mayores con patologías neurológicas cognitivas.

Carolina Lomlondjian es médica neuróloga, becaria doctoral de CONICET. Realiza investigación clínica en neurociencia cognitiva y epilepsia, específicamente en lenguaje y comunicación. (ENyS-CONICET).

Nancy Medel es licenciada en Psicología. Neuropsicóloga, es integrante del servicio de Neurología de Atención Médica Integral (AMI) del Hospital El Cruce.

Claudia Múnera es licenciada en Neuropsicología. Sus líneas de investigación se centran en el estudio de la memoria autobiográfica en pacientes con epilepsia en el Hospital El Cruce (ENyS-CONICET).

Silvia Oddo es investigadora clínica del ENyS-CONICET, médica neuróloga, doctora en Medicina por la Universidad de Buenos Aires (UBA). Estudia e investiga sobre los aspectos neurofisiológicos clínicos en epilepsia, (ENyS-CONICET).

Rodrigo Quian Quiroga es director del Centro de Neurociencias de Sistemas y jefe de Bioingeniería en la Universidad de Leicester (Inglaterra). Estudió Física en la Universidad de Buenos Aires (UBA). Se doctoró en Matemática Aplicada en la Universidad de Lübeck (Alemania). (ENyS-CONICET).

Patricia Solís es Neuropsicóloga y licenciada en Fonoaudiología por la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Trabaja en la evaluación cognitiva del paciente candidato a cirugía de la epilepsia y en la evaluación de sujetos mayores con deterioro cognitivo y demencia. (ENyS-CONICET).

Laura Scévola es médica Psiquiatra en el Hospital Ramos Mejía. Investiga “Depresión y calidad de vida en crisis de epilepsia y en crisis no epilépticas de origen psicógeno” en el Centro de Epilepsia del Hospital Ramos Mejía, como parte del Doctorado de la Facultad de Medicina (UBA).

Pablo Seoane es médico neurocirujano de la División de Neurocirugía del Hospital Ramos Mejía. En el Hospital El Cruce (ENyS-CONICET), realiza cirugías de resección del foco epileptógeno y de colocación de electrodos intracerebrales y microelectrodos, necesario para realizar el diagnóstico clínico de pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia.

Eduardo Seoane es médico neurocirujano y jefe de la División de Neurocirugía del Hospital R. Mejía. En el Hospital El Cruce (ENyS-CONICET), es el jefe de Neurocirugía y está a cargo de las cirugías de resección del foco epileptógeno y las cirugías de colocación de electrodos intracerebrales y microelectrodos.

Zulma Sevillano es médica neuróloga, integrante del equipo del Servicio de Neurociencias del Hospital El Cruce (ENyS-CONICET). Su trabajo se centra en atención de adultos mayores con patologías neurológicas generales.

Hernán Rey es investigador del Centro de Neurociencias de Sistemas del Departamento de Bioingeniería en la Universidad de Leicester (Inglaterra). Ingeniero Electrónico en la Universidad de Buenos Aires (UBA), donde alcanzó su título de Doctor en 2009. Colabora de manera activa con (ENyS-CONICET).

Verónica Terpiluk es licenciada en Psicología y Neuropsicóloga. Desarrolla tareas asistenciales y de investigación clínica en candidatos a cirugía de epilepsia en el Centro de Epilepsia del Hospital Ramos Mejía y en el Hospital El Cruce (ENyS-CONICET).

Romina Prestupa es licenciada en Psicología y Neuropsicóloga. Realiza investigación clínica en el área de lenguaje y epilepsia, en el Centro de Epilepsia del Hospital Ramos Mejía y en el Hospital El Cruce (ENyS-CONICET).

Compiladoras

Luciana D'Alessio es investigadora adjunta del ENyS-CONICET, docente de la primera cátedra de Farmacología en la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), y médica psiquiatra. Se ha especializado en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de conducta asociados a la epilepsia. Investiga sobre los aspectos conductuales y neurobiológicos de las epilepsias resistentes.

Paula N. Gonzalez es investigadora independiente del ENyS-CONICET, licenciada en Antropología y doctora en Ciencias Naturales por la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Se especializó en el estudio de factores que afectan el crecimiento y desarrollo temprano del cerebro con foco en la malnutrición.

Directora

Silvia Kochen es investigadora principal del CONICET, profesora adjunta de Neurología en la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA) y doctora en Medicina, especialista en Neurología. Es directora de la Unidad Ejecutora ENyS-CONICET y dirige el Centro de Epilepsia de los hospitales Ramos Mejía y Hospital El Cruce. Se ha especializado en investigar las redes neurofisiológicas involucradas en la generación de crisis epilépticas y en el análisis de la señal eléctrica. Los centros de epilepsia que dirige constituyen los principales centros públicos especializados de derivación de la República Argentina.



Las neurociencias comprenden el estudio de la estructura y función del cerebro y sistema nervioso, y de los factores genéticos y ambientales que subyacen a la variación tanto normal como patológica. Dada la complejidad de las funciones del cerebro y del sistema nervioso, su estudio requiere de un abordaje multidisciplinar, que incluye a la neurología, psiquiatría, psicología, biología, antropología, física, ingeniería y matemática, entre otras áreas.

Presentamos las principales líneas de investigación que se están llevando a cabo en la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas, la cual pertenece al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ) y el Hospital El Cruce “Dr. Néstor Carlos Kirchner” (HEC). Estos constituyen ámbitos estratégicos para el desarrollo de investigaciones en neurociencias y sistemas biológicos complejos en los que la formación de recursos humanos, la tecnología disponible y la práctica clínica, articulan y potencian la producción de conocimientos, la generación de aplicaciones socialmente valiosas y la transferencia a problemáticas biomédicas.

ISBN 978-987-3679-23-0

