



Avances en neurociencia traslacional

Compiladoras

María Carolina Dalmasso | Lucía Alba-Ferrara



OBRAS
COLECTIVAS
SOBRE RESULTADOS/
AVANCES DE
INVESTIGACIÓN

**Avances en
neurociencia
traslacional**

Avances en neurociencia traslacional

Compiladoras

Lucía M. Alba-Ferrara y María Carolina Dalmaso

Autores

Jimena Barbeito-Andrés

Noelia Sabrina Bonfili

Bárbara Catellani

Pilar Freccero

Brenda Giagante

Paula N. Gonzalez

Silvia Kochen

María Soledad Ladrón de Guevara

Julián Lamamarca

Nancy Medel

Inés Mintz

Silvia Oddo

Manuela Villanueva

María Bárbara Postillone

Juan Pablo Princich

Patricia Solis

Mariana Vallejo-Azar

Ivana Soledad Villella

Lucía Alba-Ferrara

María Carolina Dalmaso



Avances en neurociencia traslacional / Lucía M. Alba-Ferrara ... [et al.]; Compilación de Lucía M. Alba-Ferrara ; María Carolina Dalmasso. - 1a ed. - Florencio Varela : Universidad Nacional Arturo Jauretche, 2025.
Libro digital, PDF - (Obras colectivas sobre resultados / avances de investigación ; 15)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-91005-8-7

1. Neurociencias. 2. Cannabis. 3. Enfermedad de Alzheimer . I. Alba-Ferrara, Lucía M. II. Alba-Ferrara, Lucía M., comp. III. Dalmasso, María Carolina, comp.
CDD 616.831

Secretaría de
Investigación y
Vinculación Tecnológica

Dirección de
Gestión de la
Investigación

Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Rector: Dr. Arnaldo Medina

Vicerrector: Ing. Miguel Binstock

Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica: Dr. Patricio Narodowski

Dirección de Gestión de la Investigación: Mg. Dolores Chiappe

Corrección de estilo: Magdalena Biota

1ª edición, julio de 2025

© 2025, UNAJ

Av. Calchaquí 6200 (CP1888)

Florencio Varela Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 11 4275-6100

editorial@unaj.edu.ar

www.editorial.unaj.edu.ar

Este libro fue seleccionado, con referato externo, en la Convocatoria de Obras Colectivas 2023, realizada por la UNAJ.

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 2.5 Argentina (CC BY-NC-ND 2.5 AR)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ar/>

Prólogo	9
Capítulo 1. Un análisis integral del cannabidiol: desde la botánica hasta la farmacología clínica	
Silvia Oddo, Manuela Villanueva, Patricia Solis, Brenda Giagante y Silvia Kochen	13
Capítulo 2. Biomarcadores del riesgo de la enfermedad de Alzheimer en Argentina	
María Carolina Dalmaso, María Bárbara Postillone y Pilar Freccero	35
Capítulo 3. Adaptación sociocultural de una Terapia de Estimulación Cognitiva	
Nancy Mendel, Inés Mintz, IvanaVillella, Patricia Solis y Silvia Kochen.....	65
Capítulo 4. Control de calidad y preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética funcional	
Lucía Alba-Ferrara	93
Capítulo 5. Análisis de la conectividad estructural mediante técnicas de neuroimágenes de difusión (DWI)	
Mariana N. Vallejo Azar, Bárbara T. Catelani, Paula N. Gonzalez y Juan Pablo Princich.....	109

Capítulo 6. Déficit nutricionales en la vida temprana: aportes y discusiones desde las neurociencias

Jimena Barbeito-Andrés, Noelia Bonfili, Sara Seguel y Paula N. González139

Capítulo 7. Indicaciones de registro con electrodos intracerebrales en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico

Brenda Giagante, Silvia Oddo y Silvia Kochen169

Capítulo 8. Correlatos neurofisiológicos de las experiencias traumáticas infantiles en Trastornos Límite de la Personalidad (TLP) y Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

María Soledad Ladrón de Guevara197

Autores219

Prólogo

La investigación en neurociencias aborda una amplia gama de temas, desde el uso terapéutico del cannabis hasta el desarrollo de tratamientos para trastornos neurológicos y psiquiátricos. La integración de enfoques multidisciplinarios es fundamental para avanzar en la comprensión y el manejo de estas complejas condiciones médicas. Desde la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS, CONICET-Hospital El Cruce-Universidad Nacional Arturo Jauretche) nos proponemos hacer accesible a un público amplio los más recientes hallazgos realizados en cada una de nuestras líneas de investigación. Cada capítulo nos lleva a un viaje de descubrimiento, que revela los misterios de la mente y las maravillas del sistema nervioso. A lo largo de estas páginas, exploraremos las complejidades del cerebro humano, desde su estructura hasta su funcionamiento, desde la salud hasta la enfermedad.

El primer capítulo comienza con una introducción al uso del cannabis con diversos propósitos que van desde lo medicinal hasta lo recreativo y ritual a lo largo de la historia, para luego adentrarse en las últimas décadas en las cuales ha ganado atención científica debido a sus posibles beneficios terapéuticos.

El segundo capítulo se centra en la enfermedad de Alzheimer (EA) que representa un desafío significativo en el campo de la neurología, con sus dos formas distintivas: la hereditaria y la esporádica. Desde el 2011, se ha promovido la búsqueda de biomarcadores para su diagnóstico, lo que ha llevado a importantes avances en el conocimiento y la detección temprana de esta enfermedad.

El tercer capítulo analiza cómo la Terapia de Estimulación Cognitiva (CST, de sus siglas en inglés) ha demostrado ser beneficiosa para pacientes con deterioro cognitivo y demencia, y lo ilustra con datos adquiridos en nuestra unidad ejecutora. La adaptación y validación de este programa para su uso en la Clínica de la Memoria en Florencio Varela refuerza la importancia de considerar aspectos socioculturales en la implementación de intervenciones terapéuticas.

El cuarto y quinto capítulo abordan la técnica de resonancia magnética. Esta técnica ha revolucionado la investigación cerebral al permitir la observación no invasiva de la anatomía y actividad neuronal en tiempo real. Sin embargo, garantizar la calidad de las imágenes y abordar posibles artefactos son pasos cruciales para su interpretación precisa. Por otra parte, el análisis de la conectividad cerebral a través de técnicas de resonancia magnética de difusión ofrece información valiosa sobre la organización del cerebro y su alteración en condiciones patológicas. El estudio de la conectividad estructural en pacientes con epilepsia resistente a fármacos destaca el papel crucial de la cirugía en el tratamiento de esta afección.

El sexto capítulo se centra en los déficits nutricionales durante la vida temprana y cómo afectan el desarrollo del cerebro. Durante las etapas prenatal y postnatal, la restricción de nutrientes puede tener impactos duraderos, aunque la plasticidad cerebral permite que el cerebro se adapte a ciertos déficits. Este capítulo explora cómo la desnutrición afecta tanto el crecimiento del cerebro como la conectividad estructural, integrando estudios humanos y experimentales para comprender mejor los procesos plásticos involucrados.

El séptimo capítulo trata sobre el uso de electrodos intracerebrales para localizar la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico. La cirugía de la epilepsia requiere identificar con precisión las áreas donde se originan las crisis, y la estereo electroencefalografía (SEEG) es una herramienta clave para determinar estas zonas y guiar la resección quirúrgica. Este capítulo presenta evidencia de que la SEEG es fundamental en el tratamiento de la epilepsia focal resistente a los fármacos.

Finalmente, el último capítulo trata sobre los trastornos psiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno límite de la personalidad (TLP). Su complejidad desde una perspectiva neurofisiológica destaca la necesidad de un enfoque integrado en su diagnóstico y tratamiento.

Al cerrar este libro sobre neurociencias, es inevitable reflexionar sobre el vasto y fascinante campo que abarca. Deseamos que este libro sirva como inspiración para futuros investigadores, clínicos y estudiantes que deseen adentrarse en el fascinante mundo de la

neurociencia. Y que, en última instancia, nos recuerde la asombrosa complejidad y belleza del órgano más intrigante del cuerpo humano: el cerebro.

Capítulo 1

Un análisis integral del cannabidiol: desde la botánica hasta la farmacología clínica

Silvia Oddo, Manuela Villanueva, Patricia Solis, Brenda Giagante y Silvia Kochen

Resumen

El cannabis ha sido un objeto de debate a lo largo de la historia. Sus primeros usos documentados, hace miles de años abarcan distintos fines desde la medicina tradicional hasta lo recreativo, rituales culturales e industrial textil. En las últimas décadas hubo un creciente interés científico debido a su potencial terapéutico.

En el siguiente capítulo se realizará un recorrido a través de los diferentes aspectos relacionados con el cannabis, desde la evolución histórica de los aspectos regulatorios, la botánica, farmacología, ensayos clínicos en pacientes niños y adultos y finalmente un ensayo clínico en pacientes adultos con epilepsia focal resistente realizado en el Hospital El Cruce.

Botánica

El cannabidiol (CBD) es un compuesto fitocanabinoide derivado de la planta *Cannabis sativa* L., que pertenece a la familia Cannabaceae. Esta planta contiene múltiples metabolitos secundarios, que incluyen terpenoides, flavonoides, alcaloides, lignanos, ácidos grasos y una gran cantidad de componentes fitocannabinoides. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de fitocannabinoides, siendo los más predominantes el cannabidiol (CBD) y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (Gülck, T. *et al.*, 2020). Estos compuestos son producidos en las glándulas tricomas de la planta, pequeñas estructuras que se encuentran predominantemente en las flores y, en menor medida, en las hojas. La composición y concentración de estos metabolitos varían entre las distintas plantas de cannabis. Para abordar esta diversidad, se ha propuesto clasificar las cepas de cannabis en quimiotipos, basándose en sus perfiles químicos (Schilling, S. *et al.*, 2019). Las variedades de cannabis conocidas como cáñamo industrial se caracterizan por tener niveles más altos de CBD y niveles muy bajos de THC.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide es un sistema biológico complejo que regula diversas funciones fisiológicas que incluyen el sistema inmunológico, la temperatura corporal, el ciclo del sueño, el apetito, la percepción del dolor y las funciones cognitivas. Está conformado por un conjunto de receptores, ligandos endógenos, enzimas y otros componentes que interactúan entre sí para modular su actividad (Meccariello, R. *et al.*, 2023).

Receptores

Los principales receptores del sistema endocannabinoide incluyen los receptores de cannabinoides y otros receptores como GPR55, GPR119 y receptor transitorio potencial vanilloide tipo 1. Los receptores cannabinoides se encuentran distribuidos por todo el cuerpo y se dividen en dos subtipos principales: CB1 y CB2. Los receptores CB1 están predominantemente en el sistema nervioso central y los receptores CB2 en el sistema inmunológico.

Ligandos endógenos

Los ligandos endógenos, también llamados endocannabinoides, son compuestos químicos producidos por el cuerpo que se unen a los receptores cannabinoides. Los más abundantes son la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol.

Enzimas

Las enzimas son proteínas que actúan en la síntesis y degradación de los endocannabinoides. Las principales son la fosfolipasa D y la monoacilglicerol lipasa.

Otros componentes

Además de los mencionados previamente hay otros componentes como los transportadores de endocannabinoides y proteínas asociadas que colaboran en la funcionalidad del sistema endocannabinoide.

Farmacología

Farmacocinética

En cuanto a la farmacocinética del CBD se caracteriza por una biodisponibilidad variable según la vía de administración debido a su carácter lipofílico y primer paso hepático. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) están directamente influenciados por la dosis administrada, que muestra una acumulación mínima en general siendo la misma en tejidos adiposos. La administración por vía inhalatoria o intravenosa conlleva un aumento significativo en la C_{max}, lo que permite alcanzarla de manera más rápida en comparación con la vía oral. En cuanto a la administración oral, se observa un aumento en la C_{max} en relación con la ingesta de alimentos. La vida media del CBD varía según la dosis y la vía de administración, oscilando en un rango de 1 hora a 5 días (Millar, S. A. *et al.*, 2018).

Farmacodinamia

Se ha identificado que el CBD interactúa con aproximadamente 50 moléculas diferentes, que incluyen enzimas, canales iónicos, y receptores ionotrópicos y metabotrópicos. El CBD tiene baja afinidad por los receptores de cannabis, a diferencia del THC, y se cree que ejerce sus efectos a través de la modulación de la excitabilidad neuronal al interactuar con canales iónicos tanto de sodio y cloro asociados al ácido γ -aminobutírico (GABA) (Castillo-Arellano, J. *et al.*, 2023).

Usos terapéuticos

El CBD se distingue por la ausencia de propiedades psicoactivas, lo que lo excluye de ser considerado una sustancia de abuso. Esta característica lo convierte en una molécula prometedora para la investigación clínica y terapéutica. Se ha demostrado que posee propiedades beneficiosas para la salud, que abarcan desde el tratamiento para el dolor y la inflamación como para enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Campos, A. C. *et al.*, 2017). Entre las diversas indicaciones propuestas, se destacan el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia, la ansiedad y el insomnio. En 2018 el CBD fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.

En Argentina, en 2017 se aprueba la ley 27350 donde se establece el marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal. En el año 2020 la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprueba el primer cannabis farmacéutico elaborado en el país.

Efectos adversos

El CBD se considera generalmente seguro y bien tolerado, su uso puede estar asociado con ciertos efectos adversos, entre los cuales los más observados son el aumento de las enzimas hepáticas, la reducción del apetito, la aparición de diarrea, somnolencia e interacciones farmacológicas por la utilización del Citocromo P450. (Fazlollahi *et al.*, 2023). No hay registros de intoxicaciones

severas ni muertes en humanos ni en animales (Bergamaschi *et al.*, 2011).

Historia

Científica

Numerosos informes a lo largo de miles de años han descrito el uso del cannabis como una opción terapéutica en diversas patologías (Li H-L. *et al.*, 1974). La contribución científica de Mechoulam marcó un hito significativo en la historia del cannabis. Sus investigaciones se llevaron a cabo en un contexto de prohibicionismo dado que la sustancia estaba clasificada como controlada debido a su efecto psicoactivo y el potencial de abuso del THC. A pesar de estas restricciones, Mechoulam logró aislar por primera vez el principal fitocannabinoide, el THC, en la década de 1960 (Mechoulam, R. *et al.*, 1963). Sin embargo, pasaron tres décadas de investigación hasta que se identificó el sistema endocannabinoide (Fride, E. *et al.*, 1996). Estos descubrimientos desencadenaron el inicio de una nueva era de investigación del CBD, y en la actualidad, existen numerosos estudios que exploran sus posibles usos terapéuticos.

Cultural

El cannabis ha sido una planta de gran importancia cultural a lo largo de la historia, ha sido cultivado y utilizado en todo el mundo, tanto en rituales espirituales, consumo recreacional como en la industria textil. Se ha documentado su uso medicinal desde hace miles de años en China como en Egipto (Russo, E. B. *et al.*, 2007).

Aspectos Legales y Regulatorios

En la década de 1930, la prohibición de su uso en las Naciones Unidas (ONU) y su clasificación como sustancia controlada provocó una fuerte disminución en su utilización. A pesar de la prohibición en las últimas 2 décadas, el interés de los pacientes por el tratamiento con cannabis ha resurgido en conjunto con el descubrimiento de los receptores cannabinoides y el sistema llamado endocannabinoide. Las descripciones del beneficio del cannabis para la epilepsia mediante ensayos observacionales aparecieron en su mayoría en los años '70 (McCoy, B. *et al.*, 2018; Mechoulam, R. *et al.*, 1978; Carlini, E.A. *et al.*, 1973). En la década de 1990 se inició un período de despenalización y de aumento progresivo de la investigación (Izquierdo, I. *et al.*, 1973; Matsuda, L. A. *et al.*, 1990).

Entre 2000 y 2017, 29 estados de Estados Unidos legalizaron el uso de cannabis medicinal y, a partir de 2015, ocho estados legalizaron el uso recreativo de cannabis en adultos.

En 2012 el gobierno uruguayo presentó una ley que propone regular la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución de cannabis y sus derivados para uso social, la cual fue aprobada por el poder legislativo al año siguiente (Fiore, M., *et al.*, 2021).

En 2018, Canadá aprobó una ley nacional, convirtiéndose en el primer país del G20 en regular completamente el mercado del cannabis.

En diciembre de 2020, la Comisión de Estupefacientes (CND) de la ONU reclasificó el cannabis y la resina de cannabis en un listado internacional que reconoce su valor médico. La CND votó sobre las recomendaciones formuladas por el 41º Comité de Expertos en Farmacodependencia (ECDD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Anteriormente, en 2018, el ECDD advirtió que ciertos medicamentos derivados del cannabis, como el cannabidiol, no tienen potencial para ser abusados o causar dependencia, y tienen importantes beneficios para la salud de los niños con epilepsia resistente al tratamiento y, por lo tanto, no deberían someterse a control internacional (World Health Organization, 2020).

Los aportes científicos en relación a la planta de cannabis, el descubrimiento del sistema endocannabinoide y las evidencias de su eficacia contribuyeron a un proceso de aceptación por parte de profesionales de la salud e investigadores en el uso del cannabis como opción terapéutica. La prohibición de su uso, en este último siglo, no evitó que su tradición se mantuviera en las comunidades que seguían utilizando el cannabis como alternativa a diferentes tratamientos (Kochen, S, 2022).

Epilepsia

A pesar de que existen más de 20 tipos diferentes de fármacos disponibles para tratar la epilepsia, entre el 30 y el 40% de los pacientes siguen teniendo convulsiones. Incluso la aparición en las últimas décadas de nuevos fármacos no ha logrado una reducción sustancial en la proporción de pacientes con epilepsia farmacorresistente (Kwan, P. *et al.*, 2010; Chen, Z. *et al.*, 2018).

El aceite de cannabidiol (CBD) altamente purificado derivado del cannabis sativa es hasta la fecha el único fármaco cannabinoide que ha demostrado actividad anticonvulsivante en ensayos aleatorios controlados con placebo bien diseñados (Franco, V. *et al.*, 2019). El CBD fue aprobado en 2018 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) como medicamento anticonvulsivo para el tratamiento del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut (FDA 2018: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>). Un año después fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento con las mismas indicaciones (EMA 2019: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>). La FDA incluyó el Complejo de Esclerosis Tuberosa entre las enfermedades aprobadas para el tratamiento con cannabidiol en 2022 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare>).

Existen pocas publicaciones sobre el uso del CBD como tratamiento para la epilepsia focal farmacorresistente en la población adulta (Gaston, T., Szaflarski, J.P. *et al.*, 2018). La eficacia clínica del tratamiento complementario con CBD se ha demostrado en cinco ensayos fundamentales controlados con placebo, dos de los cuales se realizaron en el síndrome de Dravet (SD) (Devinsky, O. *et al.*, 2016; Devinsky, O. *et al.*, 2017; Miller, I. *et al.*, 2020; Devinsky, O. *et al.*, 2018), dos en el síndrome de Lennox Gastaut (LGS) y uno en epilepsia asociada con el Complejo de

Esclerosis Tuberosa (CET) (Thiele, E.A., *et al.*, 2018). En estos ensayos, el tratamiento con CBD resultó en una reducción significativa en la frecuencia de las convulsiones asociadas con el síndrome de Down, los ataques de caída asociados con el LGS y las convulsiones focales y generalizadas asociadas con el CET.

El informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) del año 2021, concluye que existe evidencia en la reducción del número de crisis diarias y una reducción del 50% del número de crisis frente al agregado de placebo en personas mayores de dos años de edad con epilepsia resistente a fármacos con Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet y Complejo Esclerosis Tuberosa al mediano plazo. Argentina cuenta con el Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales de Cannabis en el Ministerio de Salud de la Nación que brinda cobertura para la tecnología en las poblaciones evaluadas (<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/info-rme-17-cbd-epilepsia-resistente-farmacos.pdf>).

A continuación presentamos un ensayo clínico observacional con CBD purificado, realizado en la población adulta con epilepsia focal resistente.

Estudio observacional de cannabidiol en pacientes con epilepsia farmacorresistente

En el Hospital El Cruce, se llevó a cabo un estudio abierto y observacional en una población de adultos entre 18 y 60 años con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente focal, por un periodo de 6 meses.

Metodología

Criterios de inclusión:

1. Edad comprendida entre 18 y 60 años.
2. Epilepsia resistente focal.
3. Pacientes sin respuesta a tratamientos alternativos como terapias cetogénicas, estimulación nerviosa vagal o cirugía para epilepsia.
4. Pacientes que no sean candidatos a cirugía para epilepsia.
5. Frecuencia basal de crisis mayores o iguales a 3 por mes registradas en los tres meses previos al primer contacto.
6. Tratamiento farmacológico con medicamentos anticrisis estables.
7. Pacientes que tomen clobazam con dosis menores a 30 mg/día.
8. Lectoescritura comprensible
9. Firmas del informe consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Crisis epilépticas secundarias por causas metabólicas, tóxicas, infecciosas, psicológicas, de uso de drogas, relacionadas con enfermedades agudas, etc.
2. Embarazo o lactancia.
3. Insuficiencia cardíaca, renales, hepáticas, pancreáticas o hematológicas.
4. Enfermedad hepáticas crónicas.

5. Sensibilidad conocida a cualquier componente del aceite de cannabidiol (CBD).
6. Enfermedades neurológicas progresivas o degenerativas.
7. Uso de CBD comercial o artesanal durante los últimos 6 meses.
8. Estado epiléptico en el historial médico de los últimos 12 meses.
9. Encefalopatía.

El diseño del estudio incluía las siguientes etapas:

1. Visita inicial: registro médico detallado de datos demográficos, historia familiar y evolución de la epilepsia, tipo de crisis, frecuencia de crisis, causa etiológica, resultados de estudios complementarios, tratamientos anticrisis anteriores y otros tratamientos no farmacológicos previos.
2. Prueba de sangre: contador de glóbulos blancos, glucemia, función hepática, electrolitos, creatinina y funciones renales.
3. Imágenes de resonancia magnética cerebral. Éstas se realizaron en un resonador 3 Tesla Philips Achieva, mediante secuencias completas de epilepsia, que incluyen volúmenes T1 isotrópicos gradientes de echo, BOLD, T2, T2 GRE, FLAIR 2D y 3D.
4. Prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva.
5. Cuestionario autoadministrable QOLIE-10.
6. Escala de somnolencia Epworth (ESS).

Se administraron dos botellas con una dosis inicial de 250 mg/día divididos en dos tomas diarias (equivalente aproximado a 3,5 mg/kg/día). Los seguimientos se realizaron cada 4 semanas con controles de diario de crisis y registros de efectos adversos (AEs). Las dosis se titularon progresivamente según la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Resultados

Cincuenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio. Tres pacientes (5,4%) abandonaron el estudio debido a eventos AEs leves gastrointestinales. Ocho pacientes (14,5%) dejaron el estudio por violaciones de protocolo. Cuarenta y cuatro pacientes (80%) terminaron el estudio.

Datos demográficos

El análisis descriptivo es de los 44 pacientes que completaron el ensayo clínico. La edad promedio de aparición de las crisis fue de 35 años (desviación estándar 10). Veintinueve (66%) eran mujeres y quince (34%) hombres. La frecuencia promedio mensual de crisis en la visita de ingreso fue de 51 (desviación estándar 63), mediana de 33. Veintitrés (52%) presentaban crisis focales que evolucionaron a bilaterales, con una frecuencia promedio de 3,5 (desviación estándar 6). La duración media de la epilepsia fue de 21 años (desviación estándar 14).

En cuanto a la etiología, veintiún pacientes (46%) presentaban malformaciones del desarrollo cortical, cuatro (9%) esclerosis del hipocampo, tres (7%) gliosis en la resonancia magnética cerebral sin otras lesiones, uno (2%) tumor primitivo neuroectodérmico o

ganglioglioma, uno (2%) etiología inflamatoria, uno (2%) malformación vascular, uno (2%) esclerosis tuberosa y 13 pacientes (30%) presentaban epilepsia no lesional.

Los pacientes recibieron una media de 3 (DE: 0,8) medicamentos anticrisis como tratamiento adyuvante. El fármaco más utilizado fue levetiracetam (29 pacientes, 66%), carbamazepina y clonazepam (16, 36%), ácido valproico (15 pacientes, 34%), lamotrigina (14, 32%) y lacosamida (11, 25%). En nuestra muestra, 9 pacientes (21%) estaban en tratamiento con clobazam (dosis inferiores a 30 mg/día). Seis (14%) pacientes fueron tratados mediante cirugía y un paciente (2%) recibió estimulación del nervio vago (ENV). Ninguno de los pacientes había recibido una dieta cetogénica.

Eficacia

Los pacientes fueron recategorizados para el análisis en subgrupos de efectividad según el cambio porcentual en la frecuencia de las crisis en tres grupos: respondedores (38 pacientes, 86%), no respondedores (5, 11%) y empeoramiento (1, 2%). Dentro del grupo que respondió: dos pacientes (5%) no tuvieron crisis, 14 pacientes (32%) redujeron entre un 80% y un 99%, 22 pacientes (50%) redujeron entre un 50% y un 79% su frecuencia de crisis mensuales.

Los pacientes que no tuvieron crisis presentaron displasia cortical focal, uno de ellos ha sido intervenido quirúrgicamente de epilepsia con mal pronóstico y se encuentra en tratamiento con

clobazam. La paciente restante tiene esclerosis tuberosa y no fue considerada candidata para cirugía.

Grupo de empeoramiento: un paciente presentó un aumento en la frecuencia de las crisis incluso hasta una dosis de 500 mg/día. Este paciente presenta una epilepsia no lesional, con EZ temporal derecha definida por estereoelectroencefalografía (SEEG), actualmente tratada con lamotrigina y ácido valproico (ver tabla 1).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos cuando se analizaron las siguientes variables: dosis al inicio y al final del ensayo, número de crisis al inicio, tiempo con epilepsia, cantidad de medicamento anticonvulsivo, tratamiento con clobazam, edad, uso de VNS, cirugía y lesión por resonancia magnética.

Eficacia	Pacientes
Libres de crisis	2 (5%)
Reducción entre 80 - 99%	14 (32%)
Reducción entre 50 - 79%	22 (50%)
Reducción < 50%	5 (11%)
Peoria	1 (2%)

Crisis que evolucionaron a bilaterales

Al inicio del ensayo, 23 pacientes (52%) presentaron crisis focales que evolucionaron a bilaterales (media: 3,5; DE: 6). Después de 6 meses de tratamiento con CBD, 13 pacientes (29%) dejaron de tener crisis focales que evolucionaron a bilaterales.

Dosis de CBD

La dosis inicial fue de 250 mg/día. La dosis media (DE: 96) al final del ensayo fue de 335 mg/día. El subgrupo de 38 pacientes que respondieron terminó con una media de 329 mg/día. Veinte pacientes (53%) completaron el ensayo con una dosis de 250 mg/d de CBD, 12 pacientes (32%) 375 mg/d y 6 pacientes (16%) 500 mg/d. Mientras que los pacientes del grupo que no respondieron recibieron una dosis media de 350 mg/día, y el grupo que empeoró finalizó con 500 mg/día de CBD.

Eventos Adversos

Quince pacientes (34%) no informaron efectos adversos. Los 29 pacientes restantes (66%) presentaron síntomas leves. En este grupo de pacientes, (41%) presentó un tipo de EA, (11%) presentó 2 tipos de EA y (14%), 3 tipos de EA. De los pacientes que informaron EA, el 60 % fueron gastrointestinales (diarrea). Tres pacientes presentaron diarrea severa que obligó a suspender el tratamiento con CBD. El 16% tuvo alguna dolencia y el 14% presentó disminución del apetito.

Después de 1 mes de tratamiento con CBD encontramos que 6 pacientes reportaron somnolencia, 5 de ellos recibieron

clonazepam ($p=0,001$), 1 paciente fenobarbital y un paciente recibió clobazam y clonazepam. En cuatro pacientes (67%), este EA desaparece a los 2 meses del inicio del tratamiento con CBD.

Laboratorio

Durante el ensayo no se encontraron alteraciones en los parámetros de laboratorio.

Calidad de vida

Los resultados del cuestionario QOLIE 10 se compararon en la visita inicial y en la visita a los 6 meses. Observamos una mejora significativa después del tratamiento con CBD en todos los ítems. Treinta y un pacientes (70,4%) mejoraron, 10 pacientes (22,7%) empeoraron y tres pacientes (6,8%) no tuvieron cambios. No observamos una relación significativa entre los resultados encontrados de mejora en la calidad de vida y la disminución o empeoramiento de la frecuencia de las crisis.

Conclusiones

El tratamiento adyuvante con CBD en la epilepsia focal resistente a los medicamentos es efectivo, seguro, bien tolerado con dosis iniciales bajas, y se asocia con una mejora significativa en la calidad de vida.

Referencias

Campos, A. C., Fogaça, M. V., Scarante, F. F., Joca, S. R. L., Sales, A. J., *et al.* (2017). “Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders”. *Front Pharmacol* 8:269.

Carlini EA, Leite JR, Tannhauser M, Berardi AC. (1973). “Cannabidiol and Cannabis sativa extract protect mice and rats against convulsive agents”. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 25(8):664–5.

Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J., León, F. (2023). “The Polypharmacological Effects of Cannabidiol”. *Molecules*, 28(7):3271.

Chen, Z., Brodie, M.J., Liew, D., Kwan, P. (2018). “Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study”. *JAMA Neurol.* 75(3):279–86.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG,Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A,Etinger A, Mechoulam R. (1992). “Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor”. *Science* 258(5090):1946-1949.

Devinsky, O., Cross, J.H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., *et al.* (2017). “Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome”. *N. Engl. J. Med.* 376(21):2011–20.

- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., *et al.* (2016). “Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial”. *Lancet Neurol* 15:270–8.
- Devinsky, O., Patel, A.D., Cross, J.H., Villanueva, V., Wirrell, E.C., (2018). “Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome”. *N. Engl. J. Med.* 378 (20), 1888–1897.
- Fazlollahi, A., Zahmatyar, M., ZareDini, M., Golabi, B., Nejadghaderi, S. A., *et al.* (2023). “Adverse Events of Cannabidiol Use in Patients With Epilepsy”. *JAMA Netw Open.* 6(4):e239126.
- Fiore M, Pereira P. (2021). “The Politics of Evaluating Cannabis Regulation in Uruguay”. *Novos Estudos - CEBRAP.* 40(1):103–24.
- Franco, V., Perucca, E. (2019). “Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy”. *Drugs* 79(13):1435–54.
- Fride, E., Mechoulam, R. (1996). “Developmental aspects of anandamide: ontogeny of response and prenatal exposure”. *Psychoneuroendocrinology*, 21(2):157–172.
- Gaston, T., Szaflarski, J.P. (2018). “Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update”. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18(11).
- Gülck, T., Möller, B. L. (2020). “Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis”. *Trends Plant Sci* 25(10), 985–1004.

Izquierdo I, Nasello AG. (1973). "Effects of cannabidiol and of diphenylhydantoin on the hippocampus and on learning". *Psychopharmacologia* 17;31(2):167-75.

Kochen, S. (2022). "Cannabis medicinal". Editorial. Salud Colectiva, Universidad Nacional de Lanús, 2022. ISSN 1669-2381 | EISSN 1851-8265 | doi: 10.18294/sc..3991].

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Hauser, W.A., *et al.* (2010). "Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies". *Epilepsia* 51(6):1069-77.

Li H-L. (1974). "The origin and use of cannabis in eastern asia linguistic-cultural szaimplications". *Economic Botany* 28(3):293-301.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990). "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA". *Nature.*;346:561-564

McCoy B, Wang L, Zak M, Al- Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, *et al.* (2018). "A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome". *Ann Clin Transl Neurol* 5(9):1077-1088.

Meccariello, R. (2023). "Molecular Advances on Cannabinoid and Endocannabinoid Research". *Int. J. Mol Sci* 24(16), 12760.

Mechoulam, R., Shvo, Y. (1963). "Hashish—I". *Tetrahedron*, 19(12):2073-2078.

Mechoulam R, Carlini EA. (1978). "Toward drugs derived from cannabis". *Naturwissenschaften*. 65(4):174–9.

Millar, S. A., Stone, N. L., Yates, A. S., & O'Sullivan, S. E. (2018). "A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans". *Frontiers in Pharmacology* 9:1365.

Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, (2020). "Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial". *JAMA Neurol* 77 (5), 613–621.

Russo, E. B. (2007). "History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet". *Chemistry & Biodiversity* 4(8):1614–1648.

Schilling, S., Melzer, R., & McCabe, P. F. (2020). "Cannabis sativa". *Current Biology*, 30(1): R8–R9.

Thiele, E. A., Bebin, E. M., Filloux, F., Kwan, P., Loftus, R., *et al.* (2021). "Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial". *Epilepsia*. 63(2):426–39.

Thiele, E.A., Marsh, E.D., French, J.A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S.R., *et al.* (2018) "Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial". *Lancet* 391(10125):1085-1096.

World Health Organization 2020. “UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies cannabis to recognize its therapeutic uses.” <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un-commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to-recognize-its-therapeutic-uses.>].

Capítulo 2

Biomarcadores del riesgo de la enfermedad de Alzheimer en Argentina

María Carolina Dalmaso, María Bárbara Postillone y Pilar Freccero

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en personas mayores. Existen dos formas de esta enfermedad, una es hereditaria, denominada *familiar*, que representa alrededor del 3% de los casos de EA y la otra, denominada *esporádica* que es la forma más común y está determinada por múltiples factores genéticos y ambientales. Desde el 2011, por convención mundial, se propuso la búsqueda y aplicación de biomarcadores para el diagnóstico de la EA. Desde entonces se han realizado grandes avances en el área, con un gran impacto en el conocimiento y el diagnóstico de esta enfermedad. En este capítulo describiremos la comprensión y definición actual de la EA, cuáles son los factores de riesgo genéticos y ambientales que influyen en su desarrollo, y de qué manera los avances en los estudios de biomarcadores han producido un impacto en el diagnóstico. Además, discutiremos la importancia de validar los

hallazgos en distintas poblaciones, debido al efecto en la diversidad genética y ambiental, determinadas por la ascendencia de la población y el lugar donde ésta habita. Finalmente, incluiremos nuestro aporte científico a esta problemática en nuestro país.

Algunos conceptos básicos

Antes de poder adentrarnos en el estudio y entendimiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), es necesario definir algunos conceptos básicos relacionados a los análisis y metodología empleada en estudios de genética y biomarcadores poblacionales.

La genética es el área de la biología que estudia cómo se transmite la variabilidad y la herencia de rasgos y características, de generación en generación. Toda la información que heredamos de nuestros progenitores y a su vez, de nuestros antepasados, se transmite a través de una molécula denominada ácido desoxirribonucleico o ADN, también conocida como DNA, por sus siglas en inglés (deoxyribonucleic acid). El genoma de cada individuo constituye la secuencia completa de su ADN, el cual es igual en cada una de las células de su organismo. La información está codificada en segmentos concretos llamados genes. Un gen puede presentarse en formas diferentes, denominadas alelos, que se traducen a péptidos o proteínas y es la forma en la que se expresa en nuestro organismo¹. Esto permite generar una gran diversidad de tipos celulares con la misma información genética.

¹ Para ampliar esta información se recomienda el libro “Conceptos de Genética” de Klug, Cummings y Spencer (2006).

Por ejemplo, la expresión de un conjunto de genes específicos determina que esa célula sea de la piel, mientras que otros genes diferentes hacen que sea de intestino.

La variabilidad de genes que puede observarse en una población está dada por la combinación aleatoria de la información heredada por los progenitores, lo que explica, por ejemplo, que dos hermanos no sean idénticos. A su vez, existen modificaciones dentro de la cadena de ADN que se conocen como mutaciones o variantes. Estos cambios de un nucleótido² por otro, o mejor conocidos como polimorfismo de nucleótido simple o SNP (por sus siglas en inglés, Single Nucleotide Polymorphisms), son los más abundantes en el genoma humano, por lo que pueden ser estudiados a gran escala (para más información visitar <https://www.genome.gov/human-genome-project>). La cuantificación y asociación de dichos SNPs permite estimar qué genes pueden estar implicados en procesos fisiológicos concretos, en la predisposición a ciertas enfermedades o la manifestación de las mismas. La presencia de estas mutaciones y polimorfismos en las poblaciones humanas es consecuencia de la acción de mecanismos complejos como fallas en la reparación de la cadena de ADN a medida que se van formando las nuevas copias, presiones selectivas que hacen que esa mutación pase o no a las siguientes generaciones, y factores ambientales que hacen que se

² El ADN está constituido por bases nucleotídicas o nucleótidos. Moléculas formadas por una pentosa, una base nitrogenada y un grupo fosfato. Las bases que se encuentran en la cadena de ADN son la Adenina, Guanina, Timina y Citosina, y gracias a sus uniones, forman la estructura helicoidal típica de estas hebras.

fije un alelo determinado y se vuelvan más frecuentes en una población y en otras no se registren por completo.

Actualmente, la cuantificación de la expresión de miles de genes para determinar el perfil genético de una persona se realiza a partir de la genotipificación, utilizando estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés Genome Wide Association Study). Para llevar a cabo este tipo de estudio en población humana, es necesario tener definido un grupo caso – control para una enfermedad o rasgo de interés. Esta metodología ha permitido determinar bloques de nucleótidos que se heredan juntos, involucrados en procesos metabólicos concretos, o relacionados a la susceptibilidad de padecer ciertas enfermedades (Tam, V. *et al.*, 2019).

Como ya se mencionó, las proteínas o péptidos, son el producto final de la expresión de los genes. Éstas se encuentran en los fluidos biológicos y tejidos del cuerpo humano, por lo que pueden ser marcadores específicos de un rasgo o patología determinada, y pueden ser analizados a partir de diferentes técnicas de laboratorio. A las proteínas que presentan estas características se las denomina biomarcadores y cada vez adquieren más relevancia en el diagnóstico médico temprano, en la respuesta a algún tratamiento y en la prevención terapéutica. En el caso de las enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, el fluido de estudio por excelencia es el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero su obtención mediante punción lumbar es invasiva, lo cual limita su uso diagnóstico y puede generar efectos secundarios. Debido a esto, se está poniendo más énfasis en la investigación de

biomarcadores presentes en el suero o el plasma sanguíneo, que son más accesibles a través de rutinas de laboratorio clínico, no invasivas para los individuos que se someten al estudio. Sin embargo, hay que destacar que los biomarcadores que circulan en el torrente sanguíneo, pueden no ser órgano-específicos, con lo que es necesario evaluar varias proteínas en simultáneo y analizar su asociación para llegar a un diagnóstico certero.

Para medir los biomarcadores proteicos, se utilizan técnicas de hibridación con anticuerpos o inmunoensayos, que miden la concentración de los mismos en los distintos fluidos, al ligarse con anticuerpos presentes en la solución de análisis. Una de las técnicas más utilizada se conoce como ELISA, por sus siglas en inglés, que quiere decir enzimoimmunoanálisis de adsorción. Si además se utiliza la emisión de luz, como resultado de la reacción química entre el anticuerpo y la proteína o antígeno, la técnica utilizada es electroquimioluminiscencia, más conocida como ECL, por sus siglas en inglés. También se utilizan otras técnicas físicas, como la espectrometría de masa o imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés)³, como veremos más adelante (Verberk, I. M. W. *et al.*, 2022).

³ Es una técnica similar a la tomografía computarizada, en la cual se inyecta una molécula radioactiva emisora de positrones con capacidad de unirse a la molécula que queremos detectar. Por ej., para detectar Abeta se utiliza la sustancia PiB (Pittsburgh compound B).

Introducción a la enfermedad de Alzheimer

La EA es la principal causa de demencia⁴ en adultos mayores. Es una enfermedad neurodegenerativa y progresiva, asociada al envejecimiento. Sus síntomas principales son el deterioro de la memoria y las funciones cognitivas. Se caracteriza por la acumulación anormal en el cerebro del péptido amiloide⁵ beta (Abeta, A β), y de proteínas Tau hiperfosforiladas. Por un lado, Abeta se deposita extracelularmente en forma de placas amiloides, y por otro, las proteínas Tau se aglomeran intracelularmente en forma de ovillos neurofibrilares, lo cual afecta el funcionamiento y la conectividad neuronal y que provoca una pérdida progresiva de la función cerebral. Tanto A β como Tau son proteínas funcionales que, por algún motivo aún no bien definido y asociado al avance de la edad, se empiezan a acumular. Las neuronas que se dañan primero son las de las partes del cerebro responsables de la memoria, el lenguaje y el pensamiento, como el hipocampo, la corteza prefrontal y parietal, el área de Broca y de Wernicke, entre otras. Por ello, los primeros síntomas suelen estar relacionados con estas funciones. Si bien estos son los primeros indicios, los cambios cerebrales que los causan pueden comenzar hasta 20 años antes o más, sin que sean detectables (Villemagne, V. L. *et al.*, 2013). Las personas con síntomas leves a menudo pueden seguir trabajando, conduciendo y participando

⁴ Demencia es un término general para un grupo concreto de síntomas, que son las dificultades con la memoria, el lenguaje, la resolución de problemas y otras habilidades del pensamiento.

⁵ Amiloide hace referencia a una secuencia de aminoácidos (péptido o proteína) anómala que se puede acumular en ciertos tejidos, generando estructuras fibrilares.

en sus actividades favoritas, con la ayuda ocasional de familiares y amigos. La rapidez con que progresa y las capacidades que se ven afectadas varían de una persona a otra (Todd, S. *et al.*, 2013). A medida que pasa el tiempo, se dañan más neuronas y se ven afectadas más zonas del cerebro, lo que interfiere en las actividades de la vida diaria, produce cambios en el estado de ánimo y limita funciones corporales básicas como caminar y deglutir. Los estudios indican que las personas mayores de 65 años sobreviven una media de cuatro a ocho años después de un diagnóstico de demencia de Alzheimer, aunque algunos viven hasta 20 años (Todd, S. *et al.*, 2013). La esperanza o expectativa de vida de una persona depende de dos tipos de factores, los no modificables o biológicos, y los factores modificables, como los hábitos de vida, que veremos más adelante.

Generalmente se confunde la EA con la demencia senil, pero en realidad este último es un término antiguo que se utilizaba para definir a todas las demencias que aparecen en adultos mayores. La EA es la forma más común, sin embargo las otras demencias asociadas a la edad son la frontotemporal, vascular, mixta, esclerosis hipocampal, demencia de cuerpos de Lewi y demencia asociada a Parkinson (Alzheimer's disease facts and figures, 2023).

Progresión de la enfermedad de Alzheimer

Se define como el continuo de la EA a la progresión de la enfermedad desde cambios cerebrales imperceptibles para la persona hasta cambios cerebrales que causan problemas de memoria y, finalmente, discapacidad física. En este continuo, existen tres grandes fases: el estadio preclínico, el deterioro

cognitivo leve (DCL) y la demencia tipo Alzheimer (Sperling, R. A. *et al.*, 2011). La fase de demencia se divide a su vez en leve, moderada y grave (Figura 1). La duración de cada parte del continuo depende de la edad, la genética, el sexo biológico y otros factores (Vermunt, L. *et al.*, 2019).

En la **fase preclínica**, las personas pueden presentar cambios cerebrales que indican los primeros signos de la EA, determinados por biomarcadores. Los que se conocen hasta el momento y definen este estadio son los niveles anormales de $A\beta$, principalmente reducidos, observados por PET y por determinación de sus niveles en líquido cefalorraquídeo; disminución de la proteína Tau en el LCR, y la disminución del metabolismo de la glucosa en cerebro por PET (Figura 1). El cerebro es capaz de compensar estos primeros cambios, lo que permite a las personas no presentar ningún síntoma. Como vemos, si bien los cambios que ocurren en esta etapa se pueden conocer, las metodologías que se necesitan son muy caras o muy invasivas para ser realizadas como métodos de pesquisa en personas que no presentan ninguna alteración detectable. Es por esto que en los últimos años las investigaciones se han focalizado en identificar biomarcadores plasmáticos que permitan ver estos cambios, para mejorar el diagnóstico temprano. Si bien aún se encuentran en etapas de investigación y desarrollo, la determinación de biomarcadores específicos de Alzheimer ($A\beta_{40}/A\beta_{42}$, Tau total y Tau fosforilada⁶), indicadores de lesión

⁶ Según el National Institute of Health se define como el proceso mediante el cual se agrega un grupo de fosfato a una molécula. El grupo fosfato está compuesto por una

axonal (NfL, GAP-43) y marcadores de inflamación (GFAP, TREM2) mostraron resultados prometedores, con un gran potencial clínico futuro (Canevelli, M. *et al.*, 2016).

La **fase de DCL** se caracteriza por la aparición de síntomas sutiles, como problemas de memoria, lenguaje y pensamiento (Figura 1). Estos problemas cognitivos pueden ser imperceptibles para los que no los conocen, pero son detectados en estudios de evaluación neuropsicológica y se evidencian en imágenes de cerebro por resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada. Estos síntomas no interfieren en la capacidad de la persona para llevar a cabo sus actividades cotidianas. Algunas personas no sufren un deterioro cognitivo adicional o recuperan una cognición normal. Entre los estudios basados en la población, una revisión sistemática y meta-análisis, informó de una tasa de reversión del 26% (Alzheimer 's Association, 2023). Identificar qué individuos con DCL tienen más probabilidades de desarrollar demencia es uno de los principales objetivos de la investigación actual.

La **demencia tipo Alzheimer** se caracteriza por síntomas perceptibles de memoria, lenguaje, pensamiento o comportamiento que merman la capacidad de la persona para desenvolverse en la vida cotidiana (Alzheimer 's disease facts and figures, 2023). A medida que la enfermedad progresa, las personas suelen experimentar múltiples tipos de síntomas que cambian con

molécula de fósforo (P) rodeada por cuatro moléculas de oxígeno (O). En el caso de la proteína Tau, que se encarga de estabilizar a los microtúbulos que forman la estructura celular, la adición de varios grupos fosfato hace que cambie su estructura generando ovillos.

el tiempo. Estos síntomas reflejan el grado de daño de las neuronas en distintas partes del cerebro. En la fase *leve* es posible que aún puedan conducir, trabajar y participar en sus actividades favoritas, sin embargo, pueden necesitar más tiempo para completar las tareas diarias. En la fase *moderada*, que suele ser la más larga, las personas experimentan más problemas con la memoria y el lenguaje, son más propensas a confundirse y les resulta más difícil realizar tareas de varios pasos, como bañarse y vestirse. A veces pueden llegar a sufrir incontinencia, y pueden empezar a tener cambios de personalidad y comportamiento, como desconfianza y agitación. En la fase *grave* la capacidad de comunicación verbal de las personas se ve muy afectada y es probable que necesiten cuidados las 24 horas del día. Se ve afectado el movimiento, lo que lleva a complicaciones físicas como coágulos sanguíneos, infecciones cutáneas y sepsis, que pueden desencadenar un fallo orgánico. Otro de los mecanismos comúnmente afectados es la deglución, lo que puede hacer que los alimentos vayan hacia la tráquea, las partículas de comida se depositen en los pulmones y causar una neumonía por aspiración, la cual es una de las causas de muerte común en enfermos de Alzheimer (Alzheimer's disease facts and figures, 2023).



Figura 1. Representación esquemática del Continuo de la enfermedad de Alzheimer. DCL, Deterioro Cognitivo Leve.

¿La enfermedad de Alzheimer es hereditaria?

Como mencionamos más arriba, existen dos formas de la EA, la que se denominan *familiar* y la *esporádica* (Piaceri, I. *et al.*, 2013). La EA *familiar* comprende aproximadamente el 3-5% de los casos. Generalmente los primeros síntomas se observan a edades más tempranas (30-60 años), es hereditaria y está causada por mutaciones autosómicas dominantes en tres genes involucradas en la generación de la proteína A β , precursora de amiloide y las presenilinas 1 y 2. Una lista completa de mutaciones registradas hasta el momento se puede encontrar en la página de *Alzforum* (<https://www.alzforum.org/mutations>).

Por otro lado, la mayoría de los casos de la EA son de forma *esporádica* (EAE). Ésta se observa en personas mayores de 65 años, por lo que también se la denomina de inicio tardío. Es una enfermedad compleja y multifactorial, donde la genética se asocia con el riesgo de desarrollar la enfermedad, pero no la determina, sino que depende de la suma de factores ambientales para que la enfermedad aparezca o no (Piaceri, I. *et al.*, 2013). La aparición de la enfermedad depende de factores no modificables y factores modificables, por lo tanto mejorando algunos hábitos, se pueden prevenir su desarrollo y/o progresión (Figura 2). Las recomendaciones para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia se encuentran desarrolladas en el informe de la Organización Mundial de la Salud, un artículo de la Alzheimer's Association y un informe de la Academia Nacional de Medicina norteamericana (Baumgart, M. *et al.*, 2015; Institute of Medicine, 2015; World Health Organization, 2019).

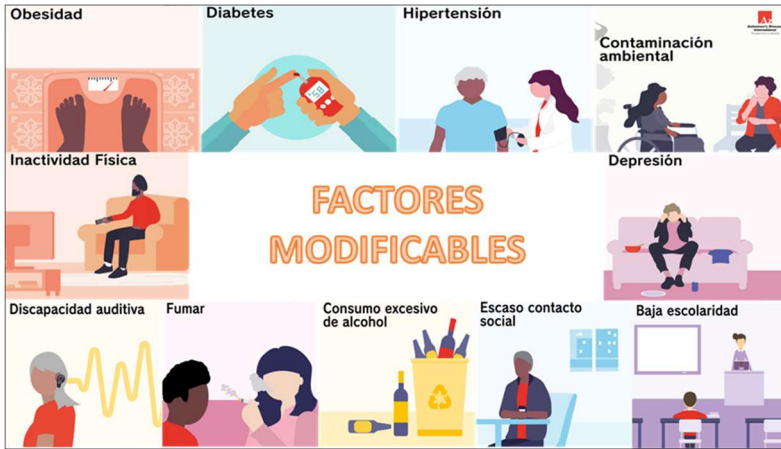


Figura 2. Factores modificables que influyen en el desenlace o progresión de la EA. Imagen tomada y modificada de www.alzint.org.

La edad, la genética y la historia familiar

La edad, la genética y la historia familiar comprenden los factores de riesgo no modificables. La edad es el principal de los tres. El porcentaje de personas con EA aumenta drásticamente con el avance de la edad. Sin embargo, es importante resaltar que esta demencia no es una parte normal del envejecimiento y que la edad avanzada por sí sola no es suficiente para causar demencia de tipo Alzheimer (Nelson, P. T. *et al.*, 2011).

No es necesario tener antecedentes familiares de Alzheimer para que una persona desarrolle la enfermedad. Sin embargo, quienes tienen o han tenido un familiar de primer grado con Alzheimer, tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad. Un amplio estudio poblacional (Wolters, F. J. *et al.*, 2017) descubrió que tener un progenitor con demencia aumenta el riesgo, independientemente de los factores de riesgo genéticos,

probablemente debido a los factores ambientales compartidos (por ejemplo, alimentación y hábitos de actividad física).

En 1993 se descubrió el primer factor genético de riesgo para la EAE: el alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (*APOE4*). Éste aumenta el riesgo de EAE de 3 a 4 veces (Strittmatter et al., 1993). Un año más tarde, se observó que el alelo $\epsilon 2$ de *APOE* (*APOE2*) disminuye significativamente el riesgo de EAE (Corder, E. H. et al., 1994), lo que confirmaba el importante papel del gen *APOE* en esta enfermedad, siendo *APOE4* el factor genético de mayor riesgo identificado hasta el día de hoy. Sin embargo, es importante resaltar que, la proporción del riesgo asociado a poseer un alelo $\epsilon 4$ es mayor si la ascendencia de esa persona es europea que si es africana. En la población africana *APOE4* aparece con mayor frecuencia que en la población europea, sin embargo, confiere un riesgo menor (Rajan, K. B. et al., 2017). Por otra parte, se ha observado que en las poblaciones con mayor ascendencia nativa americana el alelo $\epsilon 4$ presenta una frecuencia menor que en europeos, pero confiere el mismo riesgo (Kataoka, S. et al., 1996).

Fue gracias a la llegada de la técnica de GWAS y al uso de un número de muestras cada vez mayor, que pudieron detectarse otros factores de riesgo genético de EA. El año pasado, se publicó el estudio de GWAS más grande hasta el momento (111.326 casos y 677.663 controles) realizado por el consorcio europeo de genética de Alzheimer EADB (European Alzheimer Data Bank) (Bellenguez, C. et al., 2022). Este trabajo identificó 83 variantes genéticas asociadas a la EAE, más allá de las variantes en *APOE*, confirmando la complejidad poligénica de la enfermedad. A su

vez, permitió detectar nuevos mecanismos involucrados en la fisiopatología de la misma. El éxito más notable fue sin duda la identificación de la microglía⁷ como piedra angular, mediante la identificación de variantes no-sinónimas y muy poco frecuentes en los genes *TREM2*, *PLCG2* y *ABI3* (Sims, R. *et al.*, 2017). A su vez, cambió la concepción de la enfermedad evidenciando que es un fenómeno complejo resultante de procesos fisiopatológicos con muchos puntos de entrada que pueden desencadenar la enfermedad o interactuar para acelerar o ralentizar su progresión. Estos descubrimientos, además de haber repercutido en nuestro conocimiento, están empezando a utilizarse en la investigación traslacional para generar posibles herramientas de diagnóstico/pronóstico. La más desarrollada hasta el momento es el denominado Genetic Risk Score, que podríamos traducir como índice de riesgo genético (IRG). Éste proporciona una puntuación o índice determinado por el efecto acumulativo de las variantes genéticas de riesgo presentes en cada individuo. El IRG permite definir la población en mayor riesgo, pero no es buen predictor de demencia por sí solo. En parte, porque aún quedan variantes por descubrir y validar en diversas poblaciones, pero además, porque no contempla los factores de riesgo ambiental que son igualmente determinantes de la aparición de la EAE. Se han publicado diversas formas de obtener el IRG, el más reciente utiliza sólo las 83 variantes de riesgo descritas al momento (Bellenguez, C. *et al.*, 2022). Se observó que el 37.5% de los

⁷ Son células presentes en el tejido del sistema nervioso central, diferentes estructuralmente a las neuronas, que se encarga de regular la función neuronal y el equilibrio homeostático con funciones inmunológicas.

pacientes con DCL y los valores más altos de este IRG, convertían a demencia en los siguientes 3 años (Bellenguez, C. *et al.*, 2022), lo que da indicios de su potencial uso en la práctica clínica. El desarrollo de un buen IRG podría ayudar en el diagnóstico temprano de la enfermedad, dado que el riesgo genético es el mismo desde que nacemos. Si se pudieran conocer las personas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, se podría establecer un protocolo de intervención temprana de optimización de los riesgos ambientales modificables y un análisis de biomarcadores cuando la persona aún no presenta síntomas (fase preclínica de la EAE). A su vez, en combinación con otros biomarcadores, esto permitiría redefinir los límites y las relaciones entre las enfermedades neurodegenerativas, para mejorar el diagnóstico. Finalmente, dentro del grupo de personas ya diagnosticadas con EAE, podría ayudar a integrar la heterogeneidad en los procesos fisiopatológicos y conocer mejor la evolución de cada caso. Estas posibles aplicaciones cobran importancia a la hora de desarrollar fármacos potencialmente dirigidos a genes/vías compartidos y el desarrollo de una medicina de precisión eficiente (Lambert, J.-C. *et al.*, 2023).

Importancia de realizar estudios genéticos de EAE en nuestro país

Los estudios genéticos y la identificación de las variantes asociadas a la enfermedad son la base de la medicina de precisión. Si bien, ésta se encuentra aún en desarrollo y en etapas de investigación, es importante hacer avances en nuestra población para constituir una base de datos de referencia sobre la EA. En y entre poblaciones existe lo que se denomina variación genética, es decir,

diferencias en los genes y alelos entre los individuos de un grupo poblacional. El estudio de esa variación tiene importancia evolutiva ya que permite reconstruir y comprender los patrones de migración humana en el pasado. Pero a su vez, tiene gran aplicación médica, ya que las variantes causantes de enfermedades pueden darse con más frecuencia en determinados grupos. Por lo tanto, observaciones realizadas en una población no necesariamente se pueden replicar en otra. El mayor ejemplo es la diversidad observada para APOE4, el factor de riesgo más importante y conocido de la EAE, tanto en efecto como en frecuencia. La población argentina, dada su historia, posee una mezcla genética principalmente de europeos y nativos americanos (Dalmaso, M. C. et al., 2019; Dalmaso, M. C. et al., 2024); en consecuencia, las variantes de riesgo genético de EAE detectadas en europeos podrían no ser las mismas en nuestra población. Para poder identificar nuevos SNPs de riesgo es necesario tener un número de muestras extremadamente grande, lo cual va a llevar tiempo, esfuerzo y recursos. Actualmente nos encontramos reclutando personas de Argentina que quieran ayudarnos a incrementar este conocimiento; como también estamos colaborando con laboratorios de Brasil, Colombia y México para incrementar el número de muestras y así mejorar nuestro conocimiento acerca de la genética de la EAE en población latina.

¿Qué sabemos de genética y biomarcadores de la EAE en Argentina?

En el contexto del consorcio argentino de genética de Alzheimer (AGA-ALZAR), reclutamos más de mil participantes de nuestro país para realizar el primer estudio genético de EAE de

Sudamérica (Dalmasso, M. C. *et al.*, 2019; Dalmasso, M. C. *et al.* 2024; Horimoto, A. R. V. R. *et al.*, 2023). Lo primero que realizamos fue un estudio de ancestría, para evaluar la composición de la población, donde confirmamos que nuestra población es un admixture⁸ genético de las poblaciones ancestrales europea (promedio 71%) y amerindia (promedio de 25%), sin un gran aporte de ascendencia africana (5%) (Horimoto, A. R. V. R. *et al.*, 2023). Estudiamos el riesgo conferido por *APOE4* en esta población y observamos que poseer un alelo 4 confiere un riesgo de EAE de alrededor de 3 veces más que no tenerlo. O sea, que en nuestra población esta variante presenta un efecto similar al observado en población europea, sin embargo, su frecuencia de aparición es ligeramente menor (Dalmasso, M. C. *et al.*, 2019; Dalmasso, M. C. *et al.* 2024). Además, evaluamos la presencia y efecto de las variantes raras en los genes *TREM2*, *PLCG2* y *ABI3* (Sims, R. *et al.*, 2017). Encontramos que estas variantes presentan una frecuencia y riesgo asociado a la EAE similar al observado previamente y proponemos que podrían haber llegado a nuestro país con los europeos (Dalmasso, M. C. *et al.*, 2019). Recientemente completamos el primer estudio de GWAS en población argentina (Dalmasso, M. C. *et al.*, 2024), validando la presencia de numerosas variantes de riesgo genético previamente descritas en europeos (Bellenguez, C. *et al.*, 2022). A su vez, encontramos que el IRG desarrollado por el consorcio EADB (Bellenguez, C. *et al.*, 2022) se ajusta adecuadamente a la población

⁸ Es la generación de una nueva población híbrida mediante la mezcla de dos o más poblaciones ancestrales que habían estado previamente aisladas.

argentina, con un efecto similar al observado en población española (Dalmaso, M. C. *et al.*, 2024). Cabe resaltar, que si bien el IRG presenta la misma capacidad de diferenciar entre casos y controles independientemente de la ancestría, la puntuación obtenida es más alta en personas con mayor proporción de ascendencia europea, que en personas con mayor proporción de ascendencia amerindia (Dalmaso, M. C. *et al.*, 2024). Esto podría indicar que las variantes utilizadas para generar el IRG no presentan la misma frecuencia en estas poblaciones y que es probable que haya otras variantes que representen mejor el riesgo en nuestra población. Este resultado remarca la importancia de continuar con este tipo de estudios en nuestro país.

En un estudio longitudinal prospectivo realizado por un equipo de investigación de la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), en 40 participantes, estudiaron A β 1-42, Tau total y Tau fosforilada en la tirosina 181 como biomarcadores de EA en fluido cerebroespinal y en 50 personas estudiaron la presencia de placas amiloides en vida por imagen de PET utilizando el compuesto PiB, descrito con anterioridad. Como resultado obtuvieron que 53 de las 56 personas totales tenían al menos uno de los biomarcadores de EA analizados. Dividieron a los participantes en tres grupos: controles normales, deterioro cognitivo leve y EA. Como resultado obtuvieron una alta prevalencia (92.3%) de biomarcadores positivos para Alzheimer en el grupo EA y una prevalencia del 20% en el grupo control. Al haberse encontrado en el 48% del grupo de deterioro cognitivo leve, el equipo de investigación plantea que se podría tener importantes

consideraciones sobre la correcta indicación de dichos marcadores en el ámbito clínico (Méndez, P. C. *et al.*, 2018).

Propuesta actual para afrontar estos desafíos

Nuestro equipo de trabajo está integrado por personal científico de CONICET, personal especializado del Servicio de Imágenes del Hospital El Cruce (HEC) y profesionales de los consultorios AMI (Asistencia Médica Integral), que también pertenecen al HEC y se encuentran en el centro de Florencio Varela para la atención exclusiva de los afiliados de PAMI. En el 2022 comenzamos con un proyecto de investigación que propone continuar con los estudios genéticos realizados hasta el momento, pero con mayor énfasis en la población de Florencio Varela y alrededores. Complementariamente, este nuevo proyecto propone incorporar el estudio de biomarcadores plasmáticos y de neuroimágenes, que combinados con los hallazgos genéticos nos permitirían mejorar el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes. El protocolo propuesto consiste en el reclutamiento y enrolamiento de participantes, la recolección de muestras e información clínica y el análisis de los mismos (Figura 3), con una posterior traslación de los resultados al sector clínico.

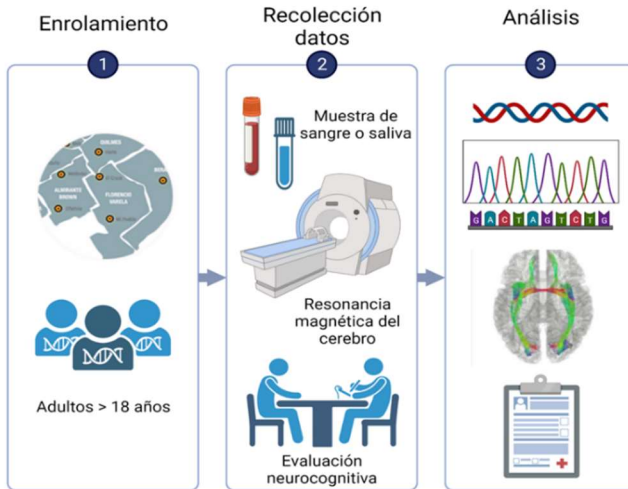


Figura 3. Etapas del proyecto de investigación actual en la enfermedad de Alzheimer.

Enrolamiento. Llevamos a cabo dos tipos de reclutamiento continuo. Por un lado, invitamos a participar a la población que asiste a los consultorios AMI, sin problemas cognitivos, con DCL o EAE. Como es un centro de atención de PAMI, todos los participantes son mayores de 60 años. Por otro lado, enrolamos a cualquier persona mayor de 18 años interesada en participar del proyecto. Los criterios de exclusión son la presencia de otra patología neurodegenerativa, trastorno psiquiátrico, accidentes cerebrovasculares, cáncer y/o cualquier contraindicación para ingresar en el resonador. Todos los participantes y/o familiares son informados respecto al proyecto y dan su consentimiento informado, avalado por el Comité de Ética de Investigación del HEC.

Recolección de datos. Todos los participantes clínicos de AMI son evaluados cognitivamente como parte del diagnóstico. Los voluntarios de población general mayores de 60 años son evaluados por los mismos profesionales para confirmar su desempeño neurocognitivo. De todos los participantes se obtiene (i) una muestra de sangre, de la cual se purifica el ADN para los análisis genéticos de GWAS y el plasma para los análisis de biomarcadores plasmáticos; (ii) imágenes de resonancia magnética (IRM) de cerebro, obtenidas en el HEC con un resonador de alto campo (3 Teslas); e (iii) información demográfica obtenida a través de una encuesta socio-ambiental.

Análisis. De las muestras de ADN se obtendrán los resultados de GWAS (i), lo que permitirá continuar con el estudio realizado hasta el momento, conocer la ancestría y estimar el IRG de la población de esta región. En las muestras de plasma (i) se determinarán los niveles de Abeta40/Abeta42, Tau total, Tau fosforilada en la serina 217, NfL y GFAP, que al momento son los biomarcadores plasmáticos más prometedores y los aconsejados para el diagnóstico por la NIA-AA [6]. Las IRM (ii) serán procesadas por softwares específicos, obteniéndose los valores de volumen, área y espesor, entre otros datos de morfometría, de cada parcela y el volumen de cada estructura subcortical, tanto de sustancia gris como sustancia blanca, obtenidos en el espacio nativo de cada cerebro. De la encuesta socio-ambiental (iii) se obtendrán las características demográficas de la población e información sobre el control de factores de riesgo ambiental modificables.

Resultados obtenidos hasta el momento. En estos casi 2 años que lleva el proyecto, se enrolaron 213 personas. De éstas, 107 son cognitivamente sanas (CS), 21 presentan DCL y 6 tienen diagnóstico de EAE (Tabla 1), 71 aún no tienen la evaluación completa y 4 no fueron consideradas por presentar otras patologías neurológicas. El porcentaje de sexo femenino es mayor en casi todos los grupos (Figura 4), excepto en EAE donde el número de muestras es muy pequeño (Tabla 1). Esto refleja que, en general, las mujeres se encuentran más dispuestas a participar de estudios que los hombres. Por último, podemos observar que los participantes sanos con más años de escolaridad que los que presentan problemas cognitivos (Tabla 1). Por un lado, este resultado se correlaciona con que la educación es un factor de riesgo ambiental modificable y menos años de escolaridad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EAE. Sin embargo, en nuestro caso, la mayoría de los participantes CS provienen de la población general, la cual se enteró del proyecto mediante lectura e investigación sobre el tema en internet y redes sociales, como en participación de charlas de divulgación científica, que en general se asocian con actividades que realizan personas con mayor educación y/o ansias de conocimiento.

Tabla 1. Población de Florencio Varela reclutada hasta el momento

	CS	DCL	EAE
ADN	107	21	6
Plasma	96	21	6
IRM	93	10	4
Femenino (%)*	73.8	66.7	33.3
Edad (años)**	60 [45-75]	74 [66-82]	73 [63-83]
Escolaridad (años)***	12 ± 4	7 ± 3	4 ± 1

CS, cognitivamente sano; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EAE, Enfermedad de Alzheimer Esporádica; ADN, número de muestras de ácido desoxiribonucleico purificado; IRM, número de imágenes de resonancia magnética de cerebro; *sexo biológico expresado en porcentaje; **años de edad expresada como media [rango]; ***años de escolaridad formal expresada como media ± desviación estándar.

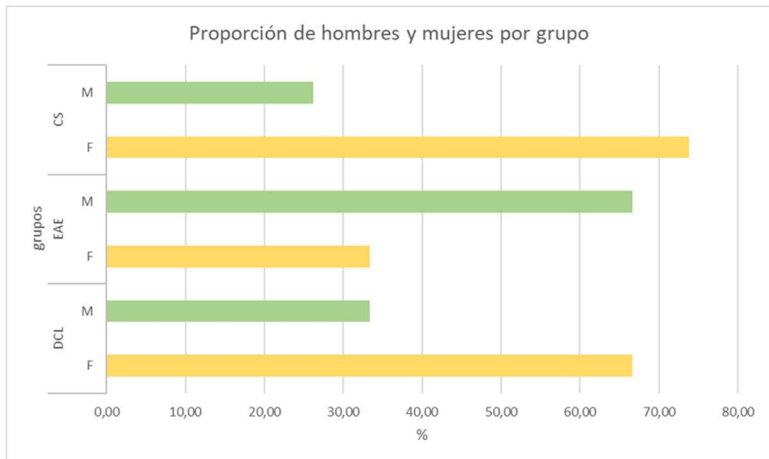


Figura 4. Descomposición según sexo biológico en porcentajes relativos en cada grupo de estudio.

Nuestra perspectiva a futuro

Nuestro principal objetivo es continuar con este estudio a lo largo de los años, con la posibilidad de volver a contactar a los participantes para hacer un seguimiento longitudinal. Esta colección de muestras y datos, junto con los resultados obtenidos de los análisis que vayamos realizando nos permitirá conocer cada vez más sobre la EAE en nuestra población. Asimismo, como estamos dentro de una institución hospitalaria y en contacto directo con el personal médico, nuestros hallazgos podrán ser fácilmente trasladados a la práctica clínica. Nuestro objetivo a largo plazo es construir de este modo un centro de referencia con base biológica para el estudio, tratamiento y seguimiento de la EAE en nuestro país.

Referencias

Alzheimer's Association. (2023). DRAFT: *Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's | AAIC*. (s. f.). Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's | AAIC. <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>

Alzheimer 's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016.

Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based

perspective. *Alzheimers Dement* 11(6):718- 726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>

Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Kleinedam, L., Moreno-Grau, S., Amin, N., Naj, A. C., *et al* (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*, 54(4):412- 436. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>

Bergström, A., McCarthy, S. A., Hui, R., Almarri, M. A., Ayub, Q., Danecek, P., Chen, Y., *et al.* (2020). Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes. *Science*, 367(6484), eaay5012. <https://doi.org/10.1126/science.aay5012>.

Canevelli, M., Grande, G., Lacorte, E., Quarchioni, E., Cesari, M., Mariani, C., Bruno, G., & Vanacore, N. (2016). Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *JAMA* 17(10), 943-948. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.020>

Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Rimmler, J. B., Locke, P. A., Conneally, P. M., & Schmechel, K. E. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet*, 7(2), 180-184. <https://doi.org/10.1038/ng0694-180>

Dalmasso, M. C., Brusco, L. I., Olivar, N., Muchnik, C., Hanses, C., Milz, E., Becker, J., *et al.* (2019). Transethnic meta-analysis of rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 supports their

general contribution to Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*, 9(1):1-6. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0394-9>

Dalmasso, M. C., Rojas, I. de, Olivar, N., Muchnik, C., Angel, B. *et al.* (2024). "The first genome-wide association study in the Argentinian and Chilean populations identifies shared genetics with Europeans in Alzheimer's disease". *Alzheimers Dement* 20(2):1298-1308. doi: 10.1002/alz.13522.

Horimoto, A. R. V. R., Boyken, L. A., Blue, E. E., Grinde, K. E., Nafikov, R. A., *et al.* (2023). "Admixture mapping implicates 13q33.3 as ancestry-of-origin locus for Alzheimer disease in Hispanic and Latino populations". *HGG Advances*, 4(3) 100207. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2023.100207>

Institute of Medicine. (2015). Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunity for Action. *The National Academies Press*.

Kataoka, S., Robbins, D. C., Cowan, L. D., Go, O., Yeh, J. L., Devereux, R. B., Fabsitz, R. R., Lee, E. T., Welty, T. K., & Howard, B. V. (1996). Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16(8):918-925. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.8.918>

Klug, W. S., Cummings M.R., Spencer C.A. *Conceptos de genética 8ª Edición* (2014). Pearson Education. S.A. Madrid. <https://booksmedicos.org/conceptos-de-genetica-w-s-klug-8a-edicion/>

Lambert, J.-C., Ramirez, A., Grenier-Boley, B., & Bellenguez, C. (2023). Step by step: Towards a better understanding of the genetic architecture of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 28(7), 2716-2727. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02076-1>

Méndez, P. C., Calandri, I., Nahas, F., Russo, M. J., Demey, I., Martín, M. E., Clarens, M. F., *et al.* (2018). Argentina-Alzheimer's disease neuroimaging initiative (Arg-ADNI): Neuropsychological evolution profile after one-year follow up. *Arq Neuro-Psiquiatria* 76(4), 231-240. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180025>

Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A., Abner, E. L., Smith, C. D., Van Eldik, L. J., Kryscio, R. J., & Scheff, S. W. (2011). Alzheimer's disease is not «brain aging»: Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol* 121(5), 571- 587. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0826-y>

Piaceri, I., Nacmias, B., & Sorbi, S. (2013). Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Front Bioscience* 5(1), 167-177. <https://doi.org/10.2741/e605>

Rajan, K. B., Barnes, L. L., Wilson, R. S., McAninch, E. A., Weuve, J., Singhoko, D., & Evans, D. A. (2017). Racial Differences in the Association Between Apolipoprotein E Risk Alleles and Overall and Total Cardiovascular Mortality Over 18 Years. *J Am Geriatr Soc* 65(11), 2425-2430. <https://doi.org/10.1111/jgs.15059>

Sims, R., van der Lee, S. J., Naj, A. C., Bellenguez, C., Badarinarayan, N., Jakobsdottir, J., Kunkle, B. W., *et al.* (2017).

Rare coding variants in *PLCG2*, *ABI3*, and *TREM2* implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 49(9), 1373-1384. <https://doi.org/10.1038/ng.3916>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., *et al* (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3), 280- 292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., & Roses, A. D. (1993). Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *PNAS* 90(5), 1977- 1981. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>

Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*, 20(8), 467- 484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>

Todd, S., Barr, S., Roberts, M., & Passmore, A. P. (2013). Survival in dementia and predictors of mortality: A review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(11), 1109-1124. <https://doi.org/10.1002/gps.3946>

Verberk, I. M. W., Misdorp, E. O., Koelewijn, J., Ball, A. J., Blennow, K., Dage, J. L., Fandos, *et al.* (2022). Characterization of

pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group. *Alzheimers Dement* 18(8): 1484-1497. <https://doi.org/10.1002/alz.12510>

Vermunt, L., Sikkes, S. A. M., van den Hout, A., Handels, R., Bos, I., van der Flier, W. M., Kern, S., Ousset, *et al.* (2019). Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement* 15(7): 888- 898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>

Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoek, C., *et al.* (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 12(4), 357-367. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)

Wolters, F. J., van der Lee, S. J., Koudstaal, P. J., van Duijn, C. M., Hofman, A., Ikram, M. K., Vernooij, M. W., & Ikram, M. A. (2017). Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology*, 88(17), 1642-1649. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003871>

World Health Organization. (2019). *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. (s. f.). <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550543>

Capítulo 3

Adaptación sociocultural de una Terapia de Estimulación Cognitiva

Nancy Mendel, Inés Mintz, Ivana Vilella, Patricia Solis y Silvia Kochen

Resumen

La Terapia de Estimulación Cognitiva (CST, por sus siglas en inglés) se originó en el Reino Unido y ha demostrado beneficios en la cognición y la calidad de vida de los pacientes con deterioro cognitivo y/o demencia. La CST se trata de un programa de sesiones grupales, en las que se llevan a cabo trabajos de estimulación cognitiva dos veces por semana. Nos propusimos adaptar la CST al castellano, llevar a cabo su adecuación sociocultural y valorar la factibilidad para su implementación en la Clínica de la Memoria, que se encuentra en los consultorios de Asistencia Médica Integral (AMI), ubicados en el centro de Florencio Varela. Los resultados indicaron que esta terapia es apropiada para su uso en nuestra población. En este capítulo describiremos cómo se llevó a cabo este procedimiento y las adaptaciones socioculturales que fueron necesarias. Es importante asegurarse de que el material de trabajo sea representativo en

nuestra población y equivalente al material publicado, traducido al español. Finalmente, comentaremos los problemas de orden práctico que podrían afectar la realización del programa, y presentaremos los datos sobre la calidad y adecuación de los estímulos y actividades.

Introducción

La prevalencia de demencia en América Latina es similar a la reportada en países desarrollados. Sin embargo, se observa una mayor prevalencia en la población analfabeta y en sujetos relativamente jóvenes en comparación con los países desarrollados (Nitrini, R. *et al*, 2009). Las variables socioeconómicas, como el bajo nivel educativo y el analfabetismo, influyen en el diagnóstico de demencia. La mayoría de las pruebas de detección adaptadas y validadas en Latinoamérica han sido realizadas en individuos con niveles educativos medios y altos. Estas pruebas no están adaptadas para evaluar poblaciones analfabetas y de bajo nivel educativo, que presentan mayores tasas de prevalencia de demencia (Noroozian, M. *et al*, 2014). Las características sociodemográficas de la población que se atienden en la Clínica de la Memoria, muestran las siguientes condiciones: el 80% vive en domicilios multifamiliares y el 20% vive solo, siendo mínimo el porcentaje de pacientes institucionalizados (Kochen, S. *et al*, 2018). La edad promedio es de 71 años, y con trayectorias laborales de baja calificación. Mientras que el promedio de años de escolaridad en las mujeres es de 5,7 años y el de los hombres de 4,7 (Kochen, S. *et al*, 2018). Por lo tanto, la adecuación e implementación de la CST contribuye a la atención

de pacientes con alteraciones cognitivas desde una perspectiva sociocomunitaria.

La Clínica de la Memoria es un dispositivo de atención integral a personas adultas mayores, afiliadas al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI). Forma parte del Centro de Atención Médica Integral (AMI) y del Hospital El Cruce y depende de la Unidad Ejecutora ENyS. Los consultorios AMI reciben la derivación de los médicos de cabecera de PAMI para las interconsultas con las especialidades médicas. La Clínica de la Memoria tiene como objetivo la atención integral del deterioro cognitivo leve y las demencias; incluyendo, la asistencia en la detección temprana, evaluación diagnóstica, seguimiento e investigación. Los pacientes son estudiados y de acuerdo a los resultados de los estudios complementarios solicitados, el médico neurólogo les da al paciente y sus familiares o acompañantes, su diagnóstico y un plan de seguimiento:

- a. Los pacientes que recibieron diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) se controlan en la Clínica de la Memoria anualmente o semestralmente, según el riesgo percibido en el proceso de transición a demencia.
- b. Los pacientes con diagnóstico de DCL o demencia en estadio inicial son incorporados al plan de estimulación cognitiva grupal.
- c. Los pacientes que son diagnosticados con demencia en estadios avanzados, son derivados a su médico de cabecera con

las indicaciones correspondientes, para continuar con la atención durante el seguimiento.

Una vez diagnosticado el déficit cognitivo, esa persona puede verse beneficiada por un tratamiento. Si bien al día de hoy no existe ninguno que detenga el curso progresivo de la enfermedad, sí se dispone de alternativas para paliar sus síntomas y procurar un mejor bienestar y calidad de vida; tanto para las personas que sufren la enfermedad, como para sus cuidadores. En el marco de la asistencia en la Clínica de la Memoria se realiza el abordaje terapéutico centrado en el tratamiento farmacológico, como se aconseja en las guías de tratamiento, que recomiendan utilizar básicamente sustancias pro colinérgicas, como donepezilo y galantamina (Fuentes, P. & Slachevsky, A., 2005). Sin embargo, se considera que a largo plazo, este abordaje presenta limitaciones en su eficacia terapéutica a nivel cognitivo, emocional y conductual (Miranda-Castillo, C. *et al*, 2013).

Entre las terapias no farmacológicas que se han ido proponiendo en los últimos años, la estimulación cognitiva es la que recibe el mayor apoyo empírico, especialmente en el envejecimiento normal, el deterioro cognitivo leve y las demencias. Incluso, se la ha propuesto como la primera intervención a realizar cuando se realizan estos diagnósticos ya que puede contribuir a ralentizar el deterioro cognitivo y funcional en la vida cotidiana. Además, favorece la calidad de vida, puede ayudar a controlar las posibles alteraciones conductuales que pueda presentar la persona con demencia y, de forma secundaria, reducir la ansiedad de quien la cuida.

La estimulación cognitiva se ha definido como la participación de los individuos (generalmente en un grupo) en una variedad de actividades y debates dirigidos a la mejora general del funcionamiento cognitivo y social. La versión con mayor evidencia de eficacia, y más ampliamente utilizada de la estimulación cognitiva para la demencia es la Terapia de Estimulación Cognitiva o CST, según sus siglas en inglés (Spector, A. *et al*, 2001). Ésta se desarrolló en el Reino Unido. Surge a raíz de una revisión bibliográfica y sistemática sobre intervenciones psicosociales disponibles. La CST fue recomendada en las directrices del National Institute for Health and Clinical Excellence y del Social Care Institute for Excellence del Reino Unido en 2007, y avalada por el consorcio Alzheimer's Disease International. Actualmente es utilizada en 30 países. Ha sido traducida a 8 idiomas y adaptada a diferentes culturas (Aguirre, E. *et al*, 2014). Numerosos estudios multicéntricos ampliaron la evidencia que confirma la eficacia de la CST para retrasar el deterioro cognitivo (Lobbia, A. *et al*, 2018). También se han observado efectos positivos reportados para calidad de vida, percepción de soledad social y emocional, y habilidades en la comunicación (McDermott, O. *et al*, 2019).

Los principios fundamentales aplicados en cada sesión se centran en dar opinión, mediante el uso de nuevas ideas, pensamientos y asociaciones. Brinda orientación para que los participantes se sientan seguros de sí mismos, estimulando la cognición a través de la activación sensorial múltiple y el uso de la reminiscencia como ayuda para el aquí y ahora (Spector, A. *et al*, 2010). Un estudio con un diseño controlado, randomizado y multicéntrico

demonstró la eficacia de la terapia CST, organizada en 14 sesiones grupales dos veces por semana para grupos de 5 a 7 participantes (Spector, A *et al*, 2003). También otros estudios mostraron que esta terapia es más rentable que las intervenciones farmacológicas (Knapp, M. *et al* 2006) en términos de costo-beneficio.

A partir de las evidencias mencionadas, nuestro grupo decidió realizar la traducción, adaptación sociocultural y prueba de factibilidad de la CST teniendo en cuenta las características de la población local.

Proceso de adaptación

El impulso para comenzar el proceso de adaptación cultural fue la necesidad de ofrecer un tratamiento para la demencia en etapas iniciales en la Clínica de la Memoria, teniendo en cuenta las particularidades de nuestra población.

La adaptación sociocultural implica una modificación sistemática de la terapia considerando el lenguaje, las prácticas culturales y el contexto de una manera que sea compatible con los significados, valores y estilos culturales de los participantes (Hwang, W. C., 2009). Tomando como base a la comunidad, de abajo hacia arriba, Hwang propuso el método formativo de adaptación a la psicoterapia (FMAP) que Aguirre et al. (2014) adoptaron en el desarrollo de una guía para la adaptación de la CST. El método FMAP de abajo hacia arriba consiste en cinco fases: 1) dar información sobre el proyecto y relevar opiniones de actores involucrados en el mismo; 2) integrar la información generada con conocimiento clínico y teórico; 3) rever y revisar; 4) hacer un

testeo piloto; 5) sintetizar el feedback de las partes interesadas y finalizar.

En nuestro centro, el proceso de adaptación incluyó consultas a pacientes (n = 11), familiares cuidadores (n = 6) y profesionales de la salud (n= 6), y se aplicó en un estudio piloto que involucró a dos grupos de pacientes.

Nuestro trabajo consistió en abordar el proceso de adaptación cultural del manual CST, *Making a difference*, segunda edición revisada (Spector, A. *et al*, 2006), para la población argentina.

Estudio piloto

Se seleccionaron 16 pacientes (10 mujeres y 6 hombres) con deterioro cognitivo o demencia leve que asisten a Clínica de la Memoria en forma ambulatoria. Para ser incluidos, los participantes debían tener un diagnóstico clínico de demencia leve (Allegri, R.F. *et al*, 2012) un ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination Revised) con puntuación igual o menor a 75, la habilidad para participar en actividades de grupo, no tener significativo impedimento visual o auditivo que no puede ser corregido con anteojos o audífonos, ni enfermedad física importante, discapacidad de aprendizaje u otra discapacidad que pueda afectar la participación. La edad de la población fue de 61 a 83 años con escolaridad de 2 a 9 años. Todos fueron evaluados con el siguiente protocolo de screening de la Clínica de la Memoria, el cual incluye las siguientes evaluaciones cognitivas:

-ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination Revised). Evaluación cognitiva global (atención, orientación, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales)

-Calidad de Vida QoL-AD (Logsdon, R. G. *et al*, 1999). Percepción subjetiva de la calidad de vida de pacientes y familiares.

-Funcionalidad: Cuestionario de Actividades Funcionales (FAQ) (Pfeffer *et al*, 1982). Desempeño del paciente en actividades de la vida diaria.

-Clinical Dementia Rating (CDR). Aspectos cognitivos y funcionales de administración a familiares.

La terapia de estimulación cognitiva CST

La terapia CST consta de 14 sesiones. En cada encuentro se trata un tema determinado, con un inicio y finalización de sesión estipulado a manera de apertura y cierre. Los temas de cada sesión fueron:

- 1- Juegos físicos
- 2- Sonidos
- 3- Infancia
- 4- Comidas
- 5- Asuntos actuales
- 6- Caras / escenas
- 7- Asociación de palabras
- 8- Ser creativo
- 9- Categorización de objetos
- 10- Orientación

- 11- Uso del dinero
- 12- Juegos de números
- 13- Juegos de palabras
- 14- Cuestionario en equipo

Cada sesión presenta actividades principales y secundarias que pueden ser aplicadas de acuerdo a las características del grupo. Al finalizar cada sesión, se entrega a cada paciente una planilla breve que solicita comentarios a los participantes sobre su percepción de las sesiones. Allí, frente a la pregunta “cuánto disfrutaron de la sesión” se asigna el valor de nada=0; poco=3; mucho=8 y superior a mucho=10. En la última sesión se habilitó una discusión sobre la experiencia general y también se analizaron los contenidos.

Procedimiento de la adaptación

Fase uno

Para generar conocimiento y colaborar con los temas a trabajar, se confeccionó y consultó mediante formulario Google a 6 profesionales del Centro de Salud en el que funciona la Clínica de la Memoria, que atienden a la misma población en otras especialidades como Traumatología, Fonoaudiología, Cardiología, Neumonología, Enfermería y Clínica Médica. Se dieron parámetros de orientación, tales como interés, innovación, principios clave, simplicidad e idoneidad de la CST. Se les pidió que analizaran críticamente el programa y su relevancia cultural. Sus aportes permitieron conocer sus perspectivas profesionales teniendo en cuenta sus conocimientos de la población destinataria

de la CST. Un integrante del equipo de investigación registró las contribuciones en un acta.

Por otro lado, se seleccionaron aleatoriamente 6 familiares directos, adultos, que acompañan a los pacientes, para consultarles su opinión en entrevistas individuales. Se les informó sobre la CST y sus principios clave, y posteriormente se los consultó sobre la factibilidad de asistir y sostener la presencia durante 14 sesiones. Se consultó sobre la frecuencia posible, cuáles serían los obstáculos para asistir. Se indagó sobre la disposición al acompañamiento de pacientes, cuáles serían los recursos humanos y materiales necesarios para que su familiar pueda asistir a un espacio de CST. Además, se indagó en cómo imaginaban su implementación, qué tareas les gustaría realizar y en qué momento del día. Además, se solicitó a integrantes del equipo de coordinación y administración de la Clínica de la Memoria que se involucren en las decisiones de factibilidad de las sesiones.

Tabla 1. Preguntas Fase 1

¿Qué opina acerca de implementar una terapia de estimulación cognitiva con la persona que está a su cuidado?
¿Cree que es factible acompañar al paciente en una terapia como la descrita?
Considerando que la totalidad de las sesiones son 14, ¿qué cosas tendría en cuenta para poder cumplir el compromiso de acompañar durante la totalidad de las sesiones?
Le solicitamos que sugiera la frecuencia de las sesiones, teniendo en cuenta la disponibilidad que tendría en caso de acompañar al paciente.
Le solicitamos que sugiera la frecuencia de las sesiones considerando la disponibilidad de tiempo y motivación del paciente.
¿Cómo cuidador y acompañante del paciente, que le interesaría realizar

durante la sesión de la terapia?
¿Cuenta con los recursos y tiempo para acompañar al paciente a realizar la terapia de estimulación cognitiva?

Fase dos

Ocho pacientes con demencia leve de la Clínica de la Memoria fueron seleccionados y se los invitó a reflexionar sobre las actividades, sugerir materiales y contenidos culturales para simplificar y mejorar la adaptación. Se consultó sobre preferencias de géneros musicales, figuras famosas conocidas, comidas y golosinas de la infancia, lugares y actividades recreativas que frecuentaban. También se testeó sobre preferencias de actividades creativas para la sesión 8. Las sugerencias fueron recopiladas por escrito por parte de una integrante del equipo.

Fase tres

Se integró la información obtenida en fase uno y dos generada con conocimiento empírico y clínico. Hubo consenso en la necesidad de cambiar estímulos relevantes utilizados en varias actividades, como por ejemplo las golosinas de la infancia, las preferencias musicales y los refranes más frecuentemente utilizados. Los cambios sugeridos se incorporaron en una primera versión del manual traducido. Esto permitió una definición y descripción detalladas de las actividades de 14 sesiones en las que se incorporaron estímulos adaptados a los consumos culturales de nuestra población. Se delineó el encuadre de la terapia y se integró la nueva información a la modalidad de trabajo durante las sesiones. Se realizó un ensayo de familiarización con el material, del que participó el equipo de investigación formado por tres

neuropsicólogas, con el objetivo de modelar las intervenciones a llevar a cabo.

Fase cuatro

Para probar la intervención culturalmente adaptada, se organizaron dos grupos pilotos con el objetivo de asegurarnos una cantidad de pacientes significativa ante posibles bajas, limitaciones de espacio de trabajo y accesibilidad horaria. Se consideró la autonomía del paciente: si se trasladaba en la vía pública de modo autónomo o si contaba con un acompañante que pudiera sostener el acompañamiento durante las 14 sesiones.

Fase cinco

Se sintetizaron los comentarios de las partes interesadas del estudio piloto para la intervención culturalmente adaptada. Finalmente, se realizaron dos entrevistas individuales a cuidadores y se consultó a líderes de grupo para identificar posibles facilitadores y barreras en el estudio piloto y la adecuación cultural de la CST. Cada entrevista con los integrantes del grupo piloto duró aproximadamente 15 minutos y fue realizada en forma grupal por dos miembros del equipo de investigación.

Análisis de contenidos

Los temas propuestos fueron recopilados y sistematizados. El proceso fue discutido entre integrantes del equipo de la Clínica de la Memoria. Se llevó a cabo un análisis e interpretación integral para identificar los factores que podrían afectar la

implementación del programa CST en Argentina, como la estructura de la sesión, tipo de actividades, materiales concretos y las variables demográficas de la población, en especial el nivel de alfabetización que podría limitar el tipo de tareas a realizar.

Resultados

Los resultados obtenidos son para las cinco fases del Método Formativo de Adaptación a la Psicoterapia (FMAP) aplicado a la CST. Las contribuciones y el contenido de entrevistas fueron analizados y se proporcionaron citas ilustrativas de retroalimentación para pacientes con demencia, cuidadores y líder de grupo del estudio piloto. En las fases 1 y 2, el programa fue considerado adecuado por profesionales de la salud y cuidadores para la población argentina, y no se sugirieron cambios en la estructura de la CST.

Se enfatizó la necesidad de cambiar los estímulos culturalmente relevantes para la población del Reino Unido utilizados en varias actividades. Esto implicó adaptar materiales para representar juegos, personas, lugares o expresiones locales populares y familiares.

De las entrevistas iniciales con las partes interesadas (pacientes, familiares y profesionales de la salud) surgió la necesidad de organizar dos grupos en horarios de mañana y de tarde por cuestiones de trabajo de los familiares. El lugar de realización para la CST grupal quedó establecido en el mismo espacio físico que funciona la Clínica de la Memoria, por ser el espacio que cuenta

con los servicios e instalaciones sanitarias adecuadas para la recepción de los grupos.

La frecuencia semanal se vio determinada por diferentes causas, entre ellas la dificultad de los traslados, tanto en pacientes que asistían solos como los que eran acompañados por familiares. Otra causa, fue el costo económico de los que se trasladan en taxi y la necesidad de disponer de tiempo necesario en la semana para los cuidados de familiares, en general los cónyuges o nietos.

Respecto al análisis de contenido de las entrevistas con profesionales, 5 de 6 profesionales encuestados refirieron que la primera opción para un estudio piloto era una vez por semana. Argumentaron que esto serviría para la continuidad de las 14 sesiones debido a que la mayoría de los pacientes asisten a la Clínica de la Memoria sin compañía.

Los cambios consultados a pacientes y familiares en el contenido de cada sesión fueron sintetizados y se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Adaptación cultural por sesiones

SESIÓN	ACTIVIDAD	Motivos de la adaptación cultural
1- Juegos físicos	Se optó por el juego de la pelota	Espacio disponible reducido. Primer encuentro del grupo
2- Sonidos	Aparejamiento de imágenes con sonidos exteriores e interiores. Ej.: puerta, viento, llaves, lluvia, teléfono, secador de pelo, pato, etc.	Heterogeneidad en los gustos musicales

3- Infancia	Uso de juguetes y golosinas	Se presentaron imágenes de golosinas del pasado como gallinitas, galletitas Manon®, caramelos Media Hora®, Corazoncitos®. Se incluyeron postres como arroz con leche y terrones de azúcar
4- Comida	Imágenes individuales, intercambiables y plastificadas de alimentos dulces y salados	Se eligen distintos cortes de carne, frutas, verduras y variedad de tubérculos. Se incluyen harinas de trigo y mandioca. Condimentos, lácteos y bebidas.
5- Actualidad	La pregunta “¿Qué piensas de la familia real?” fue reemplazada por “¿Qué piensas sobre el ejercicio ciudadano del voto?”	Argentina no tiene familia real
6- Caras/escenas	Se eligieron rostros de artistas populares, políticos y lugares antiguos.	Personas y lugares fácilmente reconocibles para la población local
7- Asociación de palabras	Se sugirieron parejas como Olmedo y Porcel, El gordo y el flaco; cantidades como barril de petróleo; comparaciones como fresco como una lechuga, seco como lengua de loro; y lugares como Cataratas del Iguazú	Algunas asociaciones sugeridas del manual son desconocidas para nuestra población
8- Ser creativo	Se optó por dibujo y collage. Se propuso	La ausencia de cocina y espacio adecuado para

	destinar la tarea para alguien querido e integrar una imagen que trajeron ellos	maniobrar con tierra determinó la elección de las opciones. Para estimular la iniciativa propusimos un destinatario y una imagen propia
9- Categorización de objetos	Sin modificación	Las sugerencias del manual resultaron culturalmente válidas para nuestra población
10- Orientación	Se utilizó un mapa impreso de Argentina con las provincias delimitadas y plano local con delimitación de barrios (Partido de Florencio Varela)	La impresión gráfica de varios mapas permitió brindar tiempo de ubicación espacial a cada integrante
11- Uso de dinero	Sin modificación	Las sugerencias del manual resultaron culturalmente válidas para nuestra población
12- Juego de números	De las actividades sugeridas para esta sesión, el sudoku es la menos conocida. Se sugirió cambiar por el juego de cartas chinchón	Se incorporó un juego de números más conocido en nuestra población
13- Juego de palabras	Sin modificación	Las actividades sugeridas fueron factibles de realizar
14- Juego en equipo	Sin modificación	

En las primeras dos sesiones se produjo una tensión en el grupo durante las charlas de las noticias del día, producto de las diferencias políticas. Durante la sesión 2, dos integrantes hombres

abandonaron el programa a raíz de estas discusiones. Es interesante reflexionar cómo el clima de tensión política que viene atravesando nuestra sociedad desde hace mucho tiempo puede incidir en la adherencia a un tratamiento de salud. Por otro lado, tres integrantes mujeres dejaron de asistir en las sesiones 3 y 4 por falta de acompañamiento y una participante fue hospitalizada en la sesión 14. Finalmente, 11 participantes concluyeron todas las sesiones. Estos abandonos a la terapia dejan en evidencia cómo el nivel de autonomía funcional de estos pacientes incide en el tratamiento.

Los detalles de las actividades y el funcionamiento de todas las sesiones se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Actividades y funcionamiento de las sesiones.

SESIÓN	GRUPO	ACTIVIDAD PRINCIPAL	CONSIDERACIONES DE ACEPTACIÓN Y FACTIBILIDAD
1- Juegos físicos	1 y 2	Juego de la pelota	La actividad se recibió con agrado. Sirvió para generar un clima distendido durante las presentaciones y favoreció las expresiones subjetivas de información objetiva.
2- Sonidos	1 y 2	Apareamiento de imágenes con sonidos exteriores e interiores	La actividad captó la atención de todos los participantes.

3- Infancia	1	Uso de juguetes y golosinas	Los integrantes presentaron sorpresa frente a los estímulos. Evocaron historias de infancia en torno a las golosinas y juegos.
	2	Mi infancia	Completaron con agrado las preguntas y dibujaron el espacio donde dormían en su infancia. La actividad viabilizó el relato autobiográfico en diferentes realidades.
4- Comida	1 y 2	Imágenes individuales intercambiables y plastificadas de alimentos dulces y salados	Se dividieron en dos subgrupos y organizaron un menú para dos personas con entrada y postre. El ajuste al presupuesto presentó variabilidad en la resolución por desconocimiento de precios de algunos integrantes.
5- Actualidad	1 y 2	Presentación de una nota de diario en la que se comparó el programa de TV <i>Yo me quiero casar, ¿y usted?</i> con las aplicaciones web y redes sociales para el amor.	La actividad permitió reflexionar sobre los cambios de comportamientos al buscar pareja, como también las diferencias de roles de género en la sociedad actual.
6- Caras/escenas	1 y 2	Se eligieron rostros de artistas populares, políticos y lugares antiguos.	La actividad promovió la conversación y la opinión sobre gustos y comparaciones en el tiempo

7- Asociación de palabras	1 y 2	Completamiento de cantidades, refranes y similitudes	Los participantes tomaron la actividad en forma lúdica y añadieron refranes como "A cada chancho le llega su San Martín" o "el zorro pierde el pelo pero no las mañas"
8- Ser creativo	1 y 2	Se optó por dibujo y collage optativo o combinado. Les solicitamos previamente, una foto de quisieran integrar	Solo una integrante dibujo. Los demás combinaron las técnicas y sumaron fotos de nietos o hijas. Se observó gran satisfacción por la tarea concluida y expresión de alegría.
9- Categorización de objetos	1 y 2	Se utilizaron tarjetas con categorías, para elegir la letra se usó el método de comenzar el abecedario y otro interrumpe. Se nombran objetos con esa letra	En letras menos frecuentes se observaba más dificultad para nominar. Se observó dificultad para completar el abecedario. Se alternó con elección directa de letras como p, m, l y r.
10- Orientación	1 y 2	Se utilizó un mapa de mayor escala para el país y dos más pequeños del Partido de Florencio Varela	Ubicaron sus provincias de origen y sus domicilios actuales en los mapas. Concientizaron las distancias entre sus respectivos barrios. La dificultad se presentó en la búsqueda en el mapa de menor dimensión
11- Uso de dinero	1 y 2	¿Cuánto cuesta? Aparear objetos con precios en la	Los integrantes participaron activamente, la dificultad se presentó en

		pizarra. Sumar un grupo de objetos para comprar. Opciones de billetes para pagar. Billetes vigentes y en desuso	el cálculo de precios, considerando la variabilidad de precios que produce la inflación que tiene la economía argentina
12- Juego de números		Juego de cartas en el que gana el que tira la más alta	Algunos integrantes presentaron demora para comprender la dinámica del juego pero finalmente todos lograron ganar una vez, lo que festejaron.
13- Juego de palabras		Juego del ahorcado, cada uno paso a la pizarra y propuso una palabra para ser adivinada	La actividad mantuvo en alerta a los participantes al punto de que estuvieron parados durante el juego. Algunos fallaron en el deletreo de base
14- Juego en equipo		Mito o verdad	El grupo mostró gran entusiasmo. Al final de la sesión, los participantes se expresaron sobre lo que sentían, y lo que más les había gustaba y disgustado en la experiencia general

Las opiniones de los participantes, cuidadores y coordinadores de grupo sobre las sesiones se consideraron en la Fase 5. Se incluyeron comentarios sobre grados de satisfacción, así como recomendaciones y sugerencias de mejora.

La percepción de los pacientes sobre cuánto disfrutaron las sesiones, expresadas en nada=0, poco=3, mucho=8 y superior a

mucho=10, presentaron un promedio de 8. Esto confirma la percepción de los facilitadores, que observaron el aumento del interés, disfrute y comunicación, como también las expresiones de buen humor. En general, sus apreciaciones fueron muy positivas, y las sesiones fueron consideradas momentos agradables de sociabilidad. Los participantes también expresaron su satisfacción y disfrute a lo largo de las sesiones y al final informaron el deseo de continuar. Expresiones como: “Muy interesante la charla”, “Mi nieta me dijo: Abuelo, hiciste la tarea” (por el regalo de sesión 8), “Los viernes ya sé que me encuentro con Uds.”, “No recordaba que dibujaba tan bien” confirman lo expuesto.

Devoluciones de los cuidadores y coordinadores

Tanto los cuidadores como el personal de Clínica de la Memoria expresaron cambios significativos en la actitud y humor de los participantes al final de cada sesión. Expresaban claramente su satisfacción por participar con frases como “me divertí mucho” o “fue muy interesante”. Algunos miembros del personal de Clínica de la Memoria compartieron sus comentarios: “Escuchábamos como cantaban y se reían”.

Al finalizar el estudio, todos los cuidadores entrevistados refirieron la alta motivación de los participantes para asistir a los encuentros semanales. Esta actitud de los participantes significó un cambio positivo en la relación con sus cuidadores/familiares y posiblemente también permitió mejorar la percepción de la enfermedad.

Los coordinadores de los grupos informaron sobre las crecientes expectativas de los participantes con respecto a la siguiente sesión, de qué manera disfrutaban la conversación y el interés creciente por opinar. Las relaciones entre los participantes del grupo se fueron afianzando con el tiempo a medida que se hicieron más comunicativos y familiares entre sí.

Devoluciones en el proceso de Fases

Se introdujeron las siguientes modificaciones a las sesiones.

- El espacio de temas de actualidad o noticias actuales dentro de cada sesión fue reemplazado por un espacio de conversación con temas que traen los participantes del grupo, sin perder el objetivo de relacionarlo con la actualidad y distanciarlo de las experiencias individuales. Se brindó un tiempo inicial de las sesiones para elaborar en forma conjunta los diversos temas que aportaron los participantes.

- Observamos que los coordinadores debían orientar los temas propuestos hacia la generalización y el anonimato para trascender las coyunturas políticas locales dado que pueden interferir en la cohesión grupal.

- En la sesión Ser Creativo se observó muy buena recepción y un clima festivo durante la actividad. Se incluyó música sugerida por el grupo. La actividad incluyó la realización de un collage y un dibujo elegidos por los participantes. Observamos que dar una finalidad o un propósito a la consigna, cómo elegir un destinatario para el producto, alentó al grupo y favoreció la adherencia a la

terapia. En la sesión siguiente comentaron el impacto que la tarea y el producto tuvo en sus hogares y familiares.

- Observamos mayor preferencia y adherencia a estímulos y materiales de modalidad auditiva y visual que a tareas que demandan lectura y escritura. La versión final del manual contempla estas características.

- Se incluyó un encuentro más para compartir impresiones. Motivado por la adhesión a los encuentros, se brindó información sobre recursos sociales en la comunidad de Florencio Varela, como talleres varios donde puedan asistir y dar continuidad a la actividad social y recreativa.

Conclusiones

Se llevó a cabo la traducción al español y la adaptación sociocultural de la terapia CST siguiendo los procedimientos enunciados en este capítulo. Se encontró que es una intervención factible de realizar en nuestra población para un contexto ambulatorio, dado los comentarios alentadores de los participantes, cuidadores y coordinadores de grupo posteriores a la intervención. Los datos recabados nos permitieron concluir que la estructura, los principios subyacentes y la mayoría de las actividades propuestas en el manual son adecuados y apropiados para nuestra población. El manual adaptado culturalmente está listo para ser utilizado en una implementación posterior a mayor escala.

Los hallazgos del estudio deben ser interpretados teniendo en cuenta que se trata de un estudio de factibilidad. La muestra analizada fue pequeña y se llevó a cabo en un centro de atención ambulatoria. En un futuro inmediato, cuando se escale esta experiencia a un número mayor de pacientes, podremos contar con mayor evidencia para valorar el instrumento.

La implementación de terapias no farmacológicas en la atención tanto del envejecimiento normal como patológico ha demostrado gran utilidad clínica. Se ha comprobado que mejora la calidad de vida de pacientes y favorece un cambio cultural sobre la percepción de la enfermedad, tanto en familiares como en la población en general.

Referencias

Nitrini, R., Bottino, C.M., Albala, C., Custodio Capuñay, N.S., Ketzoian, C., Llibre Rodriguez, J.J., Maestre, G.E., Ramos-Cerqueira, A.T., Caramelli, P. (2009). "Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts". *Int Psychogeriatrics* 21(4): 622-630. doi: 10.1017/S1041610209009430.

Noroozian, M., Shakiba, A. & Iran-nejad, S. (2014). "The impact of illiteracy on the assessment of cognition and dementia: a critical issue in the developing countries". *Int Psychogeriatrics* 26(2): 2051-60. doi: 10.1017/S1041610214001707

Kochen, S., Sevillano, Z., Lisso, J., Medel, N., Solis, P. (2018). "Screening of Cognitive Impairment: Undiagnosed or Over Diagnosis in a Vulnerable Population". *J Neurosci Cogn Stud.* 2(1): 1009.

Fuentes, P. & Slachevsky, A. (2005). "Enfermedad de Alzheimer: actualización en terapia farmacológica [An update on the pharmacological treatment of Alzheimer disease]". *Rev Med Chil.* 133(2): 224- 230. Spanish. doi: 10.4067/s0034887200500020001 2.

Miranda-Castillo, C., Mascayano Tapia, F., Roa Herrera, A., Maray Ghigliotto, F., Serraino Guerra, L. (2013). "Implementación de un programa de estimulación cognitiva en personas con demencia tipo Alzheimer: un estudio piloto en chilenos de la tercera edad". *Universitas psychologica* 12(2): 445-455.

Spector, A., Orrell, M., Davies, S., Woods, B. (2001). "Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia". *Neuropsychological Rehabilitation* 11: 377-397.

Spector, A., Orrell, M. & Woods, B. (2010). "Cognitive Stimulation Therapy (TEC): Effects on different areas of cognitive function for people with dementia". *Int J Geriatr Psychiatry* 25(12): 1253-1258.

Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., *et al.* (2003). “Efficacy of an evidencebased cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial”. *The British Journal of Psychiatry* 183:248–254.

Knapp, M., Thorgrimsen, L., Patel, A., Spector, A., Hallam, A., *et al.* (2006). “Cognitive stimulation therapy for dementia: Cost-effectiveness analysis”. *The British Journal of Psychiatry* 188: 574–580.

Aguirre, E., Spector, A., & Orrell, M. (2014). “Guidelines for adapting cognitive stimulation therapy to other cultures”. *Clinical Interventions in Aging* 9: 1003–1007.

Lobbia, A., Carbone, E., Faggian, S., Gardini, S., Piras, F., *et al.* (2018). “The efficacy of cognitive stimulation therapy (CST) for people with mild to moderate dementia: A review”. *European Psychologist* 23: 43–61.

McDermott, O., Charlesworth, G., Hogervorst, E., Stoner, C., MonizCook, E., *et al.* (2019). “Psychosocial interventions for people with dementia: A synthesis of systematic reviews”. *Aging and Mental Health*, 23: 393–403.

Hwang, W. C. (2009). “The formative method for adapting psychotherapy (FMAP): A community-based developmental approach to culturally adapting therapy”. *Prof Psychol Res Pr.* 40(4): 369–377

Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B. & Orrell, M. (2006). "Making a difference: An evidence-based group programme to offer Cognitive Stimulation Therapy (CST) to people with dementia". *Manual for group leaders*. United Kingdom: Hawker Publications.

Allegri, R.F., Russo, M.J., Kremer, J., Taragano, F.E., Brusco, I., Ollari, J.A., et al. (2012). "Review of recommendations and new diagnosis criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease". *Vertex*. 23(101): 5-15.

Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (1999). "Quality of Life in Alzheimer's Disease: patient and caregiver reports". *J. of Mental Health and Aging* 5(1): 21-32

Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H. Jr., Chance, J. M., Filos, S. (1982). "Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community". *J Gerontol* 37(3): 323-9.

Capítulo 4

Control de calidad y preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética funcional

Lucía Alba-Ferrara

Resumen:

La resonancia magnética funcional (fRM) ha revolucionado la investigación cerebral al permitir la observación no invasiva de la actividad neuronal en tiempo real. Esta técnica, basada en la medición de cambios en el flujo sanguíneo relacionados con la actividad cerebral, ofrece una alta resolución temporal y espacial, siendo valiosa tanto para la investigación básica como para la práctica clínica. El proceso de fRM implica la generación de imágenes cerebrales mediante potentes campos magnéticos y la detección de cambios en el flujo sanguíneo asociados con la actividad neural. El control de calidad de las imágenes es esencial para asegurar su validez y fiabilidad. Para garantizar la calidad de las imágenes obtenidas, es crucial abordar artefactos potenciales, como el movimiento del paciente o las distorsiones magnéticas. Se emplean estrategias como la corrección de movimiento, la

optimización de parámetros de adquisición y el uso de secuencias avanzadas de resonancia magnética. Este proceso implica una evaluación minuciosa de los parámetros técnicos de adquisición, la identificación y corrección de artefactos, y la comparación con estudios previos. Una vez adquiridas las imágenes, se procede al preprocesamiento, que incluye pasos como la realineación, la corrección de registro, la normalización y el suavizado. Estos pasos son fundamentales para garantizar una interpretación precisa de los datos y facilitar su análisis estadístico. En última instancia, la resonancia magnética funcional ofrece una ventana única al funcionamiento del cerebro humano, y permite avanzar en nuestra comprensión de la cognición y las enfermedades neurológicas.

Desde sus primeras aplicaciones en la década de 1990, la resonancia magnética se ha convertido en la herramienta de elección para investigar la estructura y función cerebral en vivo y en forma no invasiva. Esta máquina, armada con potentes imanes y sofisticadas secuencias de pulsos, no sólo captura imágenes anatómicas detalladas, sino que también registra la actividad neuronal en tiempo real, lo que permite revelar los complejos patrones de conectividad funcional que subyacen a la cognición humana. Esta técnica de neuroimagen mide los cambios en el flujo sanguíneo asociados con la actividad cerebral. Se utiliza para examinar las áreas del cerebro involucradas en funciones críticas como el lenguaje, evaluar efectos de enfermedades o guiar tratamientos cerebrales. Dado que es una técnica no invasiva con alta resolución temporal y espacial, es útil tanto en investigación básica de procesos cognitivos como en la práctica clínica. Se basa en la generación de imágenes del interior del cerebro mediante campos magnéticos fuertes y la detección de pequeños cambios en el flujo sanguíneo que ocurren con la actividad neural (Deichmann, 2016). Antes de elucidar los aspectos técnicos que permiten la reconstrucción de la imagen cerebral, es necesario introducir algunos conceptos básicos a modo de glosario (Savoy & Jovicich, 2001):

Campo magnético: Un campo magnético muy intenso se genera en la máquina de resonancia magnética (MR), lo que hace que los protones de hidrógeno en el cuerpo se alineen con él.

Contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependent): La variabilidad en la concentración de oxígeno en la sangre que fluye

cerca de las neuronas activadas provoca cambios en la relajación transversal de los protones, lo que resulta en una señal diferente en comparación con las regiones no activadas.

Corte o rebanada: La extensión física efectiva de la región "planar" de la que se están tomando imágenes.

EPI: Se refiere a las imágenes ecoplanares (EPI), una técnica rápida de RM que permite la adquisición veloz de imágenes individuales. Estas imágenes ecoplanares alcanzan su velocidad al obtener toda la información de codificación espacial después de una única excitación de radiofrecuencia (RF). A diferencia de éstas, las imágenes convencionales requieren múltiples excitaciones de RF, separadas por el tiempo de repetición (TR), para adquirir esta información. Las imágenes ecoplanares son menos sensibles al movimiento que las imágenes por resonancia magnética convencional y permiten obtener imágenes de procesos fisiológicos que cambian rápidamente, como el flujo sanguíneo y la actividad cinética.

Field of view (FOV) o campo de visión: El FOV en resonancia magnética es el tamaño de la región sometida a estudio. Puede ser cuadrado o rectangular y determina el área que se visualiza en la imagen. La modificación del FOV y la matriz de forma proporcional resultan en un píxel cuadrado. El tamaño del píxel se calcula dividiendo el FOV por el tamaño de la matriz. El FOV influye en la resolución espacial y en la relación señal-ruido de la imagen.

Pulso de radiofrecuencia: Una onda electromagnética de corta duración se envía al cuerpo, lo que provoca que los protones alejen brevemente su alineación con el campo magnético.

Relación señal-ruido (SNR o S/N). Se utiliza para describir las contribuciones relativas a una señal detectada de la señal verdadera y las señales superpuestas aleatorias (“ruido”). Un método común para mejorar (aumentar) la SNR es promediar varias mediciones de la señal con la expectativa de que las contribuciones aleatorias tiendan a cancelarse. La SNR también se puede mejorar muestreando volúmenes más grandes (con la correspondiente pérdida de resolución espacial) o, dentro de límites, aumentando la intensidad del campo magnético utilizado.

Secuencias de resonancia magnética. Las secuencias de resonancia magnética más comunes son las T1 y T2. Las imágenes T1-*weighted* se producen utilizando tiempos TE y TR cortos. El contraste y el brillo de la imagen están determinados predominantemente por las propiedades T1 del tejido. Por el contrario, las imágenes T2-*weighted* se producen utilizando tiempos TE y TR más largos. En estas imágenes, el contraste y el brillo están determinados predominantemente por las propiedades T2 del tejido. En general, las imágenes T1-*weighted* y T2-*weighted* se pueden diferenciar fácilmente observando el líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR es oscuro en las imágenes T1-*weighted* y brillante en las imágenes T2-*weighted*. Una tercera secuencia comúnmente utilizada es la recuperación de inversión atenuada por fluido (*flair*). La secuencia FLAIR es similar a una imagen T2-*weighted* excepto que los tiempos TE y TR son muy

largos. Al hacerlo, las anomalías permanecen brillantes pero el LCR normal se atenúa y se oscurece. Esta secuencia es muy sensible a la patología y facilita mucho la diferenciación entre LCR y una anomalía. Las imágenes por tensor de difusión (DWI, por sus siglas en inglés) están diseñadas para detectar los movimientos aleatorios de los protones del agua. Las moléculas de agua se difunden con relativa libertad en el espacio extracelular; su movimiento está significativamente restringido en el espacio intracelular. Los movimientos espontáneos, conocidos como difusión, se restringen rápidamente en el tejido cerebral isquémico. Cuando el movimiento del agua se restringe intracelularmente aparece una señal extremadamente brillante en DWI. Esta secuencia es sensible para detectar un accidente cerebrovascular agudo. La secuencia T2*, por su parte, resulta principalmente de faltas de homogeneidad en el campo magnético principal. Pero esa susceptibilidad a la distorsión es algo positivo, ya que las secuencias sensibles a T2* forman la base de la resonancia magnética funcional (fMRI) que utiliza la técnica BOLD.

Relajación transversal: Al retornar a su estado original después de recibir el pulso de radiofrecuencia, los protones emiten energía que se captura por el escáner MR.

Secuencias de pulsos: Las secuencias como *spin echo* (SE) y *gradient echo* (GRE) se utilizan para corregir heterogeneidades del campo magnético y para obtener información sobre la actividad cerebral.

Tiempo de adquisición de imágenes: Tiempo necesario para realizar un procedimiento de resonancia magnética que comprende únicamente el tiempo de adquisición de datos. El tiempo total de adquisición de imágenes será igual al producto del tiempo de repetición, TR, el número de señales promediadas, y el número de señales diferentes (codificadas para posición) que se adquirirán para su uso en la reconstrucción de imágenes.

TR o tiempo de repetición: El período de tiempo entre el comienzo de una secuencia de pulsos y el comienzo de la secuencia de pulsos siguiente (esencialmente idéntica). En términos prácticos, el tiempo del TR coincide con el tiempo que transcurre desde la adquisición del primer corte de un volumen hasta la adquisición del primer corte del próximo volumen.

Triggering: Generación de un pulso eléctrico, tras la detección de una señal fisiológica, que puede usarse para iniciar una secuencia de pulsos de adquisición de datos sincronizada.

Volumen: Se puede considerar como una recopilación de varios cortes contiguos a través de una región del objeto escaneado.

Vóxel: Elemento de volumen; el elemento del espacio 3-D correspondiente a un píxel, para un espesor de corte determinado.

Las imágenes de resonancia magnética funcional no resultan de una medida directa de la actividad cerebral sino que son una reconstrucción, debido a que se obtienen a partir de datos recopilados durante el escaneo y procesados posteriormente para crear una representación visual del interior del cuerpo.

Específicamente, se utilizan algoritmos para analizar los cambios en el flujo sanguíneo y la actividad cerebral registrados durante la exploración para generar mapas que muestran las áreas activadas durante tareas específicas (Deichmann, 2016). Este proceso de reconstrucción es fundamental para interpretar y visualizar la información obtenida mediante la fRM y depende a grandes rasgos de los siguientes pasos:

Acumulación de datos: Durante varias repeticiones de estos pasos, se acumula información sobre la distribución de la actividad cerebral en función del tiempo.

Procesamiento de datos: Los datos obtenidos son analizados y convertidos en imágenes que reflejan la actividad cerebral durante las tareas específicas.

El proceso de fRM es no invasivo y no utiliza radiación ionizante, lo que lo convierte en una herramienta segura y útil para estudiar la representación cerebral del lenguaje y otras funciones neurológicas.

Artefactos y control de calidad

En las imágenes de resonancia, los artefactos son los errores de observación que pueden introducir sesgos o ambigüedades en los datos recabados durante investigaciones científicas. La técnica de fMRI posee una relación señal ruido relativamente baja, por ello es menester eliminar o reducir al máximo los artefactos que “ensucian” los datos (Lu, Dong, Cui, Jiao, & Qiu, 2019). Algunos

posibles artefactos que pueden afectar las imágenes de resonancia magnética (RM) incluyen:

- **Artefactos de movimiento:** Ocurren cuando el paciente se mueve durante el escaneo, lo que puede distorsionar la imagen y afectar la calidad diagnóstica.
- **Artefactos de susceptibilidad:** Se producen por diferencias en la susceptibilidad magnética de los tejidos cercanos, lo que puede generar distorsiones en la imagen. Los artefactos de susceptibilidad magnética prevalecen, por ejemplo, en el límite de los senos paranasales que contienen aire.
- **Artefactos químicos:** Pueden surgir debido a la presencia de sustancias químicas en el cuerpo del paciente, como implantes metálicos, que interfieren con el campo magnético y generan distorsiones en la imagen.
- **Artefactos de *aliasing*:** Aparecen cuando la frecuencia de muestreo es insuficiente para representar adecuadamente la señal, lo que resulta en una imagen distorsionada.

Para reducir los artefactos en las imágenes de resonancia magnética (RM), se pueden implementar diversas estrategias y técnicas, entre las cuales se incluyen:

Corrección de movimiento: Minimizar el movimiento del paciente durante el escaneo mediante técnicas de inmovilización y dar instrucciones claras a fin de reducir los artefactos causados por el movimiento.

Optimización de parámetros: Ajustar adecuadamente los parámetros de adquisición, como el tiempo de eco, tiempo de repetición y grosor de corte, a fin de minimizar artefactos y mejorar la calidad de la imagen.

Uso de secuencias avanzadas: Emplear secuencias avanzadas de RM, como la supresión de grasa o corrección de susceptibilidad, puede reducir artefactos específicos asociados con la presencia de grasa o diferencias en susceptibilidad magnética.

Supresión de artefactos específicos: Utilizar técnicas específicas para corregir artefactos comunes, como los generados por susceptibilidad magnética o gradientes, puede mejorar la calidad general de la imagen.

Técnicas de postprocesamiento: Aplicar técnicas avanzadas de postprocesamiento, como la reconstrucción directa de imágenes por resonancia magnética, puede ayudar a mitigar artefactos y mejorar la calidad diagnóstica.

El control de calidad de las imágenes de resonancia magnética es imprescindible para lograr resultados confiables y válidos. El investigador debe evaluar los parámetros técnicos de adquisición de las imágenes, como el grosor de corte, campo de visión (FOV) y la matriz de imagen, para garantizar una adecuada resolución y calidad de la imagen a fin de garantizar que los datos sean suficientes para responder la pregunta de investigación. Para asegurar la calidad de las imágenes se recomienda llevar a cabo el siguiente algoritmo.

Inspección visual: Realizar una inspección visual detallada de las imágenes para identificar posibles artefactos, distorsiones o anomalías que puedan afectar la interpretación clínica (Kelly Jr et al., 2010).

Verificación de artefactos: Identificar y corregir artefactos comunes, como los generados por movimiento, susceptibilidad magnética o gradientes, mediante técnicas específicas de corrección.

Control de consistencia: Verificar la consistencia entre las diferentes secuencias adquiridas en un mismo estudio para asegurar la coherencia y precisión diagnóstica.

Comparación con estudios previos: Comparar las imágenes actuales con estudios previos del mismo paciente para detectar cambios significativos en la anatomía o patología.

Documentación y registro: Mantener un registro detallado de los procedimientos realizados, parámetros técnicos utilizados y hallazgos relevantes durante el control de calidad para futuras referencias. Llevar al día un cuaderno de bitácora del laboratorio es esencial.

Una vez llevado a cabo el control de calidad en la adquisición de imágenes, se debe realizar el preprocesamiento. Finalmente, una vez preprocesadas las imágenes se podrá proceder al análisis estadístico. En la actualidad existen una decena de softwares para preprocesar imágenes. En este capítulo nos centraremos en el Statistical Parametric Mapping (SPM) (Friston, 2003).

Preprocesado:

Realignar es en general el primer paso del preprocesado. Es la función más básica para hacer coincidir imágenes. Se utiliza para corregir el movimiento del sujeto durante las exploraciones funcionales (de ahí el nombre de realineación). Mediante este procedimiento, se realiza una transformación de cuerpo rígido para manipular los escaneos. Esto significa que sólo permite traducciones (mover la imagen en dirección X, Y o Z) y rotaciones (sobre los ejes X, Y y Z). Aquí, el algoritmo intenta encontrar la manipulación que minimice la diferencia entre dos exploraciones por ensayo y error. La función de costos que se minimiza es la suma de diferencias al cuadrado entre los dos escaneos. En consecuencia, sólo puede utilizarse dentro de modalidades, es decir, en exploraciones que se han adquirido con la misma secuencia de pulsos (por ejemplo, T2*). Dentro de este paso de realinear se considera también incluir el *unwarping* (desenrollar). Las secuencias de pulsos funcionales basadas en EPI pueden exhibir fuertes distorsiones alrededor de las cavidades llenas de aire en la cabeza que son causadas por falta de homogeneidad en el campo magnético. Se puede utilizar *unwarping* 1) para corregir las deformaciones estáticas resultantes basándose en un campo B0 y 2) corregir los cambios en estas deformaciones que ocurren debido al movimiento. Estas deformaciones pueden considerarse comparables a moverse hacia arriba y hacia abajo frente a un espejo que distorsiona. Por lo tanto, no sólo cambia la posición, sino también la forma del volumen en función del tiempo. Cuando estas distorsiones están presentes, la realineación mediante transformaciones de cuerpo rígido como se describió

anteriormente es insuficiente para eliminar los artefactos de movimiento (Friston, 2003).

Corregistración: La función de corrección se utiliza para unir escaneos de diferentes modalidades. Por ejemplo, cuando es necesario hacer coincidir las imágenes funcionales con la estructural. Las imágenes anatómicas y funcionales tienen diferentes ponderaciones de contraste, es decir, las áreas donde la imagen es oscura en la imagen anatómica (como el líquido cefalorraquídeo) aparecerán brillantes en la imagen funcional y viceversa. Esto se llama información mutua. El algoritmo de registro mueve las imágenes para probar diferentes superposiciones de las imágenes anatómicas y funcionales, haciendo coincidir los vóxeles brillantes de una imagen con los vóxeles oscuros de otra imagen, y los oscuros con los brillantes, hasta que encuentra una coincidencia óptima. Al igual que realinear, la corrección sólo permite transformaciones de cuerpos rígidos (traslaciones y rotaciones) de forma predeterminada (Friston, 2003).

Normalización: Aunque los cerebros de la mayoría de las personas son similares (todos tienen una circunvolución cingulada y un cuerpo calloso, por ejemplo), también existen diferencias en el tamaño y la forma del cerebro. Como consecuencia, si queremos hacer un análisis grupal debemos asegurarnos de que cada vóxel de cada sujeto corresponda a la misma parte del cerebro. Si estamos midiendo un vóxel en la corteza visual, por ejemplo, queremos asegurarnos de que la corteza visual de cada sujeto esté alineada entre sí. La normalización se utiliza para manipular

imágenes y adaptarlas al espacio estereotáctico estándar (MNI). El espacio MNI se define mediante un modelo creado mediante un registro no lineal de imágenes ponderadas en T1. Para la normalización espacial se combinan tres pasos en un modelo: segmentación, corrección de sesgo y normalización espacial. A) Segmentación se refiere a la separación de diferentes clases de tejido dentro de una imagen, como materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo. B) La corrección de sesgo es un procedimiento para eliminar diferencias de intensidad entre imágenes (por ejemplo, un área más oscura en el medio del cerebro). La normalización se logra generando "campos de deformación". Los campos de deformación son imágenes que cuantifican la cantidad de desplazamiento para cada ubicación en el espacio 3D. Una vez generados estos campos de deformación, se pueden aplicar a otras imágenes de diferentes modalidades (p. ej., los escaneos funcionales), siempre que estas previamente haya sido corregidas con la imagen anatómica de ese sujeto (Friston, 2003).

Suavizado: este es el último paso del preprocesamiento. Si bien es cierto que el suavizado disminuye la resolución espacial de los datos funcionales, también tiene beneficios. Por ejemplo, los datos de la resonancia magnética funcional contienen mucho ruido y que el ruido suele ser mayor que la señal. Al promediar los vóxeles cercanos podemos cancelar el ruido y mejorar la señal. En definitiva, este paso se realiza con el fin de mejorar la relación señal-ruido (Friston, 2003).

Referencias

- Deichmann, R. (2016). Principles of MRI and Functional MRI. *fMRI Techniques and Protocols*, 3-28.
- Friston, K. J. (2003). Statistical parametric mapping. *Neuroscience databases: a practical guide*, 237-250.
- Kelly Jr, R. E., Alexopoulos, G. S., Wang, Z., Gunning, F. M., Murphy, C. F., Morimoto, S. S., *et al.* (2010). Visual inspection of independent components: defining a procedure for artifact removal from fMRI data. *Journal of neuroscience methods*, 189(2), 233-245.
- Lu, W., Dong, K., Cui, D., Jiao, Q., & Qiu, J. (2019). Quality assurance of human functional magnetic resonance imaging: a literature review. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 9(6), 1147.
- Savoy, R., & Jovicich, J. (2001). MRI glossary. Retrieved from Massachutes Institute of Technology website: <http://web.mit.edu/hst>, 583.

Capítulo 5

Análisis de la conectividad estructural mediante técnicas de neuroimágenes de difusión (DWI)

Mariana N. Vallejo Azar, Bárbara T. Catelani, Paula N. Gonzalez y Juan Pablo Princich

Resumen

La conectividad cerebral es un proceso dinámico y complejo que se produce entre las diferentes regiones cerebrales, y que se asienta sobre una base estructural de tractos de sustancia blanca. En el marco de los avances en resonancia magnética, las técnicas basadas en secuencias de difusión permiten reconstruir los tractos que conectan diferentes áreas del cerebro y caracterizar distintos aspectos del estado de la sustancia blanca. En combinación con ello, las imágenes obtenidas a través de estas secuencias pueden ser trabajadas a partir de procesamientos, en gran medida automatizados, que permiten definir nodos para el estudio de las redes de conectividad estructural. De este modo, a partir de los tractos de sustancia blanca que se disponen entre los diferentes nodos corticales y subcorticales es posible generar matrices de adyacencia ponderadas que describen la conectividad cerebral. La

topología de estas redes de conectividad es explicada en términos de su eficiencia, velocidad de transmisión de la información, su especialización y robustez, entre otras propiedades, que son dinámicas a lo largo de la ontogenia y que pueden ser afectadas en condiciones patológicas. Este tipo de información permite entender cómo se conecta y organiza el cerebro en condiciones normales e identificar fenómenos de reorganización específica de la conectividad cerebral en respuesta a enfermedades. Más recientemente, el desarrollo de algoritmos de inteligencia artificial ha contribuido al estudio de diferentes condiciones clínicas para clasificar y/o predecir aspectos de la conectividad cerebral con implicancias diagnósticas y pronósticas. En el presente capítulo se presenta un ejemplo de aplicación de técnicas para el análisis de imágenes de resonancia magnética de difusión al estudio de la conectividad estructural en pacientes con distintos tipos de epilepsia resistente a fármacos y en una muestra de población sana local.

¿Qué es la conectividad cerebral estructural?

En el presente capítulo, se presentarán algunas nociones importantes acerca de la conectividad cerebral estructural y cómo estudiarla mediante una técnica especial de resonancia magnética (RM): las imágenes ponderadas en difusión (conocidas como DWI, por sus siglas en inglés: *diffusion-weighted imaging*). La conectividad cerebral puede ser definida como la manera en que diferentes regiones del cerebro se comunican entre sí, tanto a nivel estructural como funcional. Por un lado, la conectividad estructural se enfoca en identificar las conexiones físicas (anatómicas) entre distintas regiones del cerebro a partir de la reconstrucción de los tractos de sustancia blanca (Enriquez Santacruz et al., 2019). Mientras que la conectividad funcional estudia la existencia de una relación funcional entre dos regiones que no se encuentran anatómicamente cercanas, para ello se basa en la dependencia temporal de los patrones de activación neuronal de regiones cerebrales que pueden no estar necesariamente conectadas a nivel anatómico (Donnelly-Kehoe, 2018).

En este capítulo, nos interesa profundizar particularmente en la conectividad estructural. Para ello, resulta necesario comprender las bases estructurales anatómicas sobre las que se produce este fenómeno. En primer lugar, es importante establecer la composición elemental de una neurona, la unidad básica del sistema nervioso, que está constituida por un cuerpo o “soma”, con proyecciones pequeñas que son las dendritas, y un axón, que es una proyección más larga y es la encargada de llevar la información hasta otra neurona (Fig. 1).

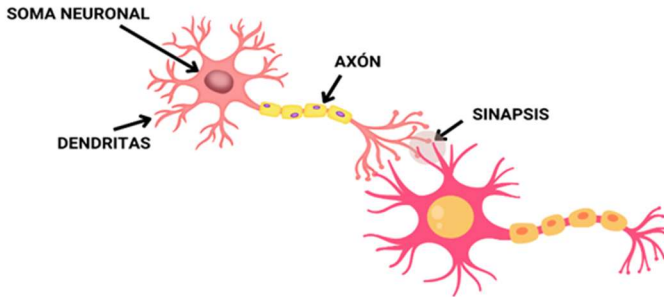


Figura 1. Composición básica de la neurona y representación esquemática de la sinapsis neuronal.

En el cerebro, estas unidades constituyen una estructura que se organiza en cúmulos o grupos de neuronas. A la parte conformada por los cuerpos de las neuronas se la conoce como *sustancia gris* y se organiza de manera agrupada constituyendo la *corteza cerebral*, que es la capa más externa del cerebro (Fig. 2). También se encuentran agrupaciones de cuerpos neuronales en zonas más profundas del cerebro, donde se las denomina *núcleos de sustancia gris*. El conjunto de axones que conectan neuronas conforman los *tractos* de sustancia blanca (Fig. 2), que podrían pensarse como el “cableado” del cerebro, a través del cual se transmite la información que es comunicada de una neurona a otra, de modo tal que conectan neuronas que pueden estar ubicadas a distintas distancias, tanto dentro del mismo hemisferio cerebral como en el hemisferio contralateral, o conectar neuronas de la corteza cerebral con neuronas ubicadas en la médula espinal.

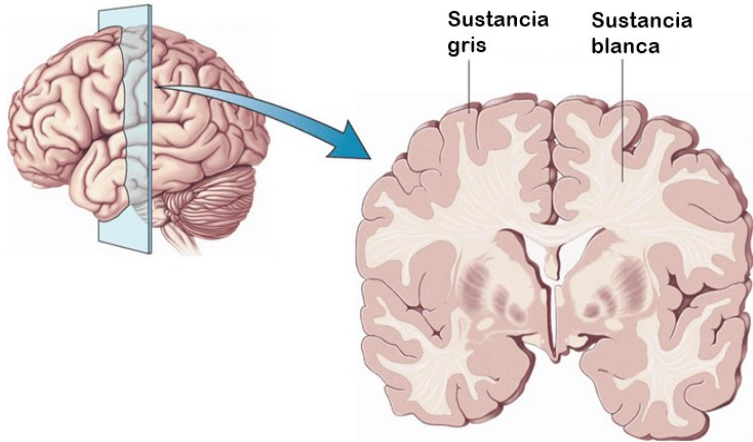


Figura 2. Sustancia gris y sustancia blanca cerebral⁹.

De este modo, en una escala “micro”, el lugar específico donde se da la comunicación entre una neurona y otra (e.g. entre el axón de la primera y el soma de la segunda) es el *espacio sináptico*, y el fenómeno comunicacional que se da entre dos neuronas se le llama *sinapsis*, la cual es posible gracias a la transmisión de impulsos eléctricos llamados *potenciales de acción*¹⁰ (Fig. 1). Un potencial de acción en una neurona presináptica provoca la transmisión de señal hacia una neurona blanco, y esta a su vez puede provocar un aumento o una disminución de la probabilidad de que esta segunda neurona dispare su propio potencial de acción. Así es como la información es transmitida, en este nivel, a lo largo de estas redes.

⁹ Imagen extraída de: <https://curiosoando.com/que-es-la-sustancia-gris>

¹⁰ El potencial de acción es una respuesta activa generada por la neurona mediante un cambio en el potencial de membrana, de duración breve, de negativo a positivo.

Los tractos de sustancia blanca del cerebro tienen un rol fundamental conectando las neuronas de diferentes áreas cerebrales y, por lo tanto, integrando la información. De este modo, el cerebro humano consiste en un sistema complejo integrado por aproximadamente 100 trillones de sinapsis, que conforman el cableado de este circuito. Estas *redes de conectividad estructural* que enlazan regiones anatómicas subyacen al funcionamiento del cerebro y de la mente, entendiéndose a este fenómeno como un *sistema complejo*¹¹ (de Reus & van den Heuvel, 2013; Fornito et al., 2016). El conjunto total de aquellas conexiones se ha denominado *conectoma humano* (Hagmann, 2005; Iturria-Medina et al., 2007), y su estudio ha sido abordado principalmente gracias al desarrollo de neuroimágenes de difusión, que han permitido el estudio de muestras *in vivo*¹², de mayor tamaño, en población sana y pacientes con distintas condiciones clínicas.

De este modo, el conocimiento acerca de la conectividad cerebral estructural resulta elemental para comprender el funcionamiento del cerebro, y para revelar su organización durante el desarrollo, así como su reorganización después de una injuria cerebral o en relación a una condición clínica neuro-patológica. Entre los desórdenes neurológicos que se relacionan con alteraciones en las

¹¹ Un sistema complejo se define como un conjunto de elementos interconectados que interactúan entre sí, generando comportamientos globales que no pueden ser completamente comprendidos al analizar individualmente cada parte.

¹² Las formas tradicionales de estudiar a la conectividad cerebral estructural han sido *ex vivo*, es decir a través de la disección cadavérica, utilizando técnicas histológicas, degeneración axonal y rastreo de tractos (Vallejo-Azar, 2023).

redes de conectividad estructural se encuentran la epilepsia, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la demencia fronto-parietal, el Alzheimer, el autismo, entre otras. Por lo tanto, conocer las características de una red de conectividad “sana” y de redes asociadas a condiciones patológicas, puede contribuir al conocimiento de aspectos importantes dentro de las neurociencias como son el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de diferentes enfermedades neurológicas. Así mismo, ayudan a comprender cómo estas redes cursan el envejecimiento y cuál es la variabilidad inherente a ellas.

¿Cómo se estudia la conectividad cerebral estructural mediante neuroimágenes?

La técnica DWI aprovecha la difusión anisotrópica de las moléculas del agua (Fig. 3), permitiendo obtener medidas de magnitud y dirección preferencial de la difusión de estas en el espacio. En el caso del cerebro, la difusión está determinada por el sentido en el que se agrupan y compactan las fibras de sustancia blanca en un eje determinado (Beaulieu, 2002). Esto es posible ya que, en tejidos muy organizados y empaquetados como la sustancia blanca, las membranas y el recubrimiento axonal favorecen una dirección preferencial de la difusión de las moléculas de agua dentro del espacio, siguiendo el eje de los axones. Esta información puede ser capturada y medida por estas secuencias de DWI, y que luego es procesada para generar reconstrucciones de los diferentes tractos de sustancia blanca. De este modo, la difusión del agua constituye un marcador indirecto de la orientación y la integridad de las fibras nerviosas. Una medida importante basada en la difusión del agua es la anisotropía

fraccional (AF), la cual es un parámetro sensible para detectar alteraciones en la organización de tractos, vinculado con disrupción, edema o destrucción de fibras de sustancia blanca, con valores que oscilan entre 0 y 1, siendo que los valores más cercanos a 1 indican mayor integridad de la sustancia blanca (AF elevada), mientras que cuando lo son de 0 entonces reflejan menor organización (AF reducida).

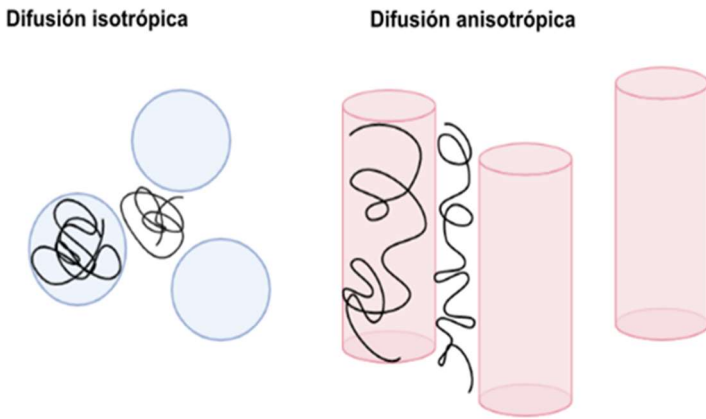


Figura 3. Tipos de difusión de las moléculas de agua. La difusión isotrópica contempla un patrón en donde las moléculas pueden difundir de manera aleatoria hacia cualquier dirección del espacio. En el caso de las DWI, la difusión sigue un patrón anisotrópico en donde las fibras de sustancia blanca bien organizadas guían las moléculas de agua a lo largo de ellas.

La obtención de imágenes en DWI es un logro derivado de la formulación del modelo de tensor de difusión (Basser et al., 1994), el cual ha permitido la caracterización del proceso de anisotropía en los tejidos biológicos, mediante información contenida en las RM. Este modelo representa un tensor simétrico que describe la

movilidad de las moléculas de agua a lo largo de diferentes coordenadas de ejes espaciales, y que pueden ser representadas geoméricamente por un elipsoide (Fig. 4). El eje principal de este elipsoide es considerado como un indicador local de la dirección determinante de los tractos de sustancia blanca, por lo que es utilizado para reconstruir las largas fibras de axones a través de algoritmos de tractografía determinística¹³ (Basser et al., 2000). Estos hallazgos permitieron crear un método no invasivo para mapear las vías de sustancia blanca en sujetos humanos *in vivo*. Sin embargo, es importante resaltar que el método presenta algunas limitaciones que lo vuelven sensible al ruido en la señal de RM, así como el hecho de que sea poco resolutivo en entrecruzamientos complejos de fibras intra vóxeles, y que al momento se continúan desarrollando estrategias de procesamiento y post-procesamiento para mejorar su resolución y sensibilidad (Lee et al., 2021; Princich, 2016; Serin et al., 2021; Vallejo-Azar, 2023; Zhao et al., 2022).

¹³ La tractografía determinística es un algoritmo que permite sembrar un vóxel específico y luego propagar una línea que siga la dirección principal de la difusión del agua en cada vóxel, hasta que se alcance algún criterio de terminación (Fornito et al., 2016).

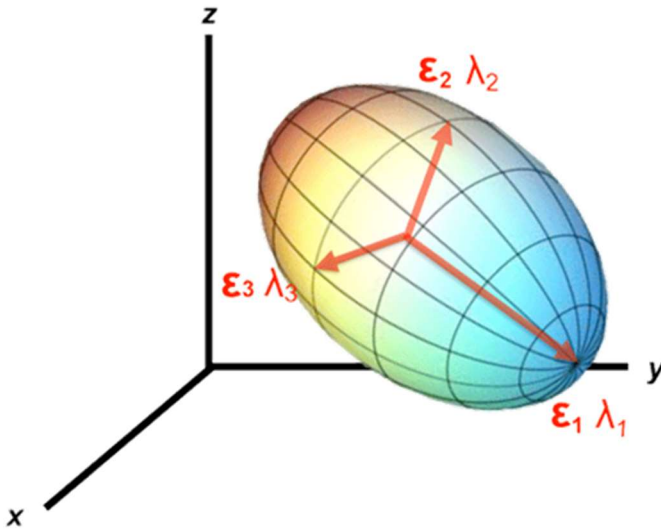


Figura 4. Representación de la difusión de las moléculas de agua como un elipsoide con tres vectores propios unitarios (ϵ_1 , ϵ_2 y ϵ_3), y con las longitudes correspondientes (λ_1 , λ_2 y λ_3)¹⁴.

Actualmente, se cuenta con herramientas y softwares para el procesamiento de las imágenes obtenidas por RM, en particular usando el tipo de secuencia específica DWI, para reconstruir la dirección de los tractos de sustancia blanca, siguiendo los principios mencionados precedentemente. A este resultado se le llama “tractografía”, o también se lo conoce con un nombre más técnico: “imagen por tensor de difusión” (DTI, por sus siglas en inglés, Fig. 5 A-B). El algoritmo de reconstrucción implementado

¹⁴ Imagen extraída de <https://www.mri-q.com/dti-tensor-imaging.html>

para ello asigna colores, que se encuentran pre-establecidos por consenso, según la dirección espacial preferencial en la que se dispone el vector principal representando los tractos de sustancia blanca (Fig. 5). De este modo, las fibras reconstruidas pueden conectar dos zonas cerebrales en el mismo hemisferio, *fibras de asociación*, con orientación principal antero-posterior (Fig. 5.A, color verde), también las *fibras de proyección* que comunican la corteza cerebral con áreas subcorticales o con la médula espinal (Fig. 5.A, color azul), o las *fibras inter comisurales* que vinculan ambos hemisferios cerebrales (Fig. 5.A, color rojo).

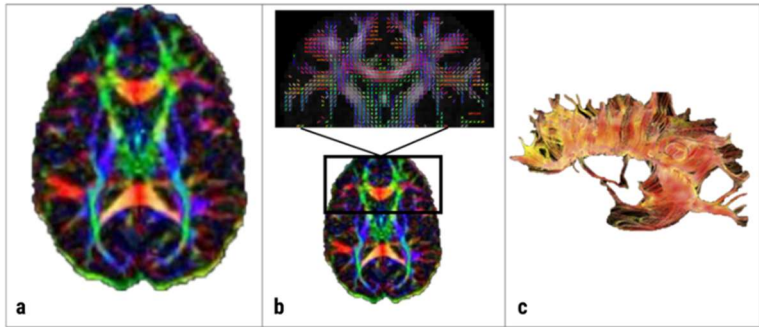


Figura 5. **A)** Mapa de colores de una tractografía por resonancia magnética, en un corte axial del cerebro. **B)** Aumento del mapa de color, para visualización de vóxeles individuales con la codificación correspondiente de color. Referencias: tractos en verde: fibras de asociación intra-hemisféricas (dirección anterior-posterior), tractos en azul: fibras de proyección corticoespinales (superior-inferior), y tractos en rojo: fibras interhemisféricas (derecha-izquierda). **C)** Reconstrucción 3D de tractos de sustancia blanca.

Además de elaborar estas tractografías, las cuales aportan valiosa información anatómica que no puede ser fácilmente estudiada en base a otras modalidades de RM, a través de este tipo de neuroimagen es posible estudiar la conectividad cerebral estructural mediante arreglos (e.g. matrices de adyacencia, Fig. 6) y teoremas matemáticos que pueden ser construidos y aplicados a partir de la información obtenida por estas imágenes. La teoría de grafos ha sido implementada en los estudios de conectividad cerebral, para más detalle ver en la bibliografía citada (Iturria-Medina et al., 2007; Princich, 2016; Vallejo-Azar, 2023), de modo tal que un grafo puede modelarse definiendo un conjunto de enlaces y nodos. En este caso, un nodo puede ser el equivalente a una región anatómica (ROI), la cual puede ser delimitada de diferentes formas en cada sujeto, de manera manual o de modo automático (por ejemplo utilizando el algoritmo *recon-all* implementado en *FreeSurfer*¹⁵). En relación con los enlaces, estos conectan un par de nodos, y pueden ser definidos como binarios -cuando se considera la presencia o ausencia de tal conexión-, o ponderados -cuando se mide la fuerza de cada conexión basada en distintos estimadores disponibles, como por ejemplo la cantidad de fibras¹⁶, la anisotropía fraccional (AF) o la difusibilidad media (DM) (Tabla 1)-. De este modo, se pueden generar matrices de conectividad que resumen el patrón y magnitud de conexión existente entre cada par de nodos (Fig. 6).

¹⁵ Para más información acerca de este algoritmo, se puede consultar en (Vallejo-Azar, 2023)

¹⁶ La cantidad de fibras sirve para medir la integridad global de la sustancia blanca.

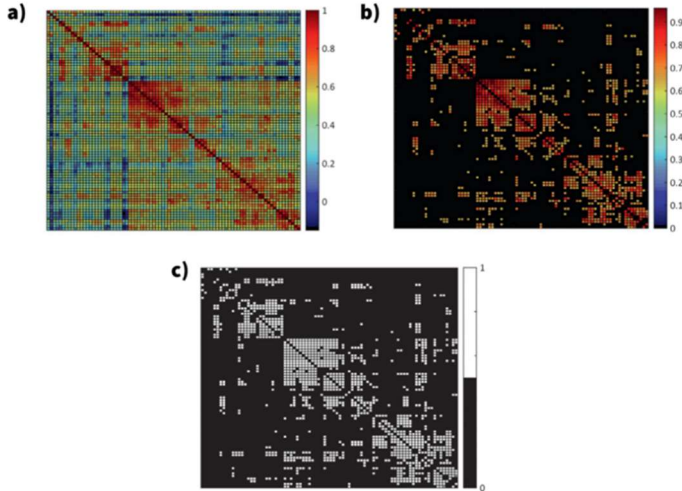


Figura 6. Matrices de conectividad de acuerdo con el tipo de enlace (valores en las matrices) que conecta entre cada par de regiones cerebrales definidos (nodos en filas y columnas)¹⁷. **A)** Matriz de conectividad sin umbralización, cuyos valores son continuos entre 0 y 1 e indican magnitud de la conectividad. **B)** Matriz de conectividad con umbralización, es decir que de la matriz (a) se retienen solo los enlaces de pesos más fuertes de acuerdo con el valor umbral elegido, también utilizando valores continuos entre 0 y 1. **C)** Matriz de conectividad binarizada, donde los valores reflejados pueden ser equivalentes a 0 o 1 (ausencia o presencia de conexión entre los pares de nodos).

¹⁷ Imágenes extraídas de Fornito et al. (2016).

Tabla 1. Medidas ponderadas de conectividad estructural.

Medida de difusión	Descripción	Interpretación
Anisotropía fraccional (AF)	Informa la dirección de la difusión y cuantifica el grado en el cual se encuentra constreñida.	Valores cercanos a 1 se traducen como mayor integridad de la fibra, mientras que más cercanos a 0 indican mayor afectación de la estructura axonal.
Difusibilidad media (DM)	Informa la magnitud de la difusión en todas las direcciones.	Valores mayores de DM se asocian a mayor movilidad promedio de las moléculas de agua en ese tejido. Esto podría interpretarse como daño en la vaina de mielina, relacionada a condición patológica.
Cantidad de fibras	Consiste en una abstracción del número real de axones en base al modelo de difusión.	Se considera un marcador global de conectividad.

El gran número de conexiones que pueden existir en una red, equivalente al valor resultante del cuadrado de la cantidad de nodos, puede ser estudiado gracias al empleo de medidas de topología de red (Tabla 2). Estas medidas han mostrado sensibilidad a múltiples aspectos de relevancia neurobiológica en relación con la integración y segregación de las redes, de modo tal que permiten cuantificar propiedades locales de las áreas cerebrales, caracterizar las conexiones anatómicas locales, cuantificar su impacto en la funcionalidad global, así como

también comprobar la vulnerabilidad o resistencia de los elementos del sistema ante injurias (Princich, 2016). Dentro de las medidas topológicas, algunas se basan en estimaciones individuales de la red a partir de propiedades aisladas de nodos o enlaces, mientras otras resultan de la cuantificación promedio-global de todos los componentes individuales y permiten obtener una descripción más general de la red (Princich, 2016). También, se las puede clasificar de acuerdo con la información que brinden, por lo que hay medidas que capturan estadísticas nodales (grado y fuerza de la conexión), otras que expresan la centralidad de su influencia en la red (centralidad de nodos) y finalmente medidas que caracterizan elementos de interconexión que resultan importantes en la red en estudio (*hubs*) (Fornito et al., 2016). El estudio de la conectividad cerebral mediante la topología de redes ha demostrado importante sensibilidad en la detección de alteraciones en la conectividad en distintas enfermedades neurológicas, y nuevos estudios se abren camino para explorar y dilucidar relaciones con propiedades clínicas y neurofisiológicas (Besson et al., 2014; Lee et al., 2021; Princich, 2016; Roger et al., 2018; Urquia Osorio, 2021; Vallejo-Azar, 2023).

Tabla 2. Medidas topológicas globales de la red.

Medidas topológicas de red	Descripción	Interpretación
Coeficiente de agrupamiento (C)	Número de conexiones que existen entre los vecinos más cercanos de un nodo, como proporción del número máximo de conexiones posibles.	Los valores de C informan de la fortaleza y eficiencia de la organización local y del procesamiento y comunicación de la información. Un valor alto indica una mayor redundancia y eficiencia en la comunicación entre regiones cerebrales, mientras que un valor bajo de C indica una mayor vulnerabilidad ante injurias y menor eficiencia en la comunicación entre regiones cerebrales.
Transitividad (T)	Razón de triángulos existentes en la red, siendo que estos son grupos cerrados de conexiones.	Informa acerca de la cantidad de regiones involucradas en procesar la misma información.
Longitud de ruta característica (L)	La distancia promedio más corta entre todos los nodos en la red.	Esta medida tiende a ser más corta en redes más eficientes, debido a que son reclutadas menos cantidad de conexiones. Asociado a resiliencia frente a injurias.

<p>Eficiencia global (Eglob)</p>	<p>Esta medida representa la inversa armónica del promedio de la longitud de ruta más corta en la red, y está inversamente relacionada con la L.</p>	<p>La Eglob mide la rapidez de la propagación de la información considerando un sistema de intercambio de información paralelo donde todos sus nodos son capaces de intercambiar simultáneamente la información a través de las rutas más cortas.</p>
<p>Elemento de pequeño mundo (S)</p>	<p>Mide la capacidad de una red para combinar una alta Eglob con una alta segregación local.</p>	<p>Una red que tiene características de “pequeño mundo” (valores más altos de la medida) sugiere una organización eficiente y redundante, propia de sujetos que no presentan una condición patológica asociada a la conectividad.</p>
<p>Densidad (D)</p>	<p>Esta medida consiste en el número de enlaces en el grafo en proporción al número total de posibles enlaces.</p>	<p>La D informa acerca del costo físico de la red.</p>

Un caso de estudio: la alteración de la conectividad cerebral estructural en epilepsia resistente a fármacos

La tercera parte de las personas que reciben el diagnóstico de epilepsia presentan epilepsia resistente, siendo los tipos más comunes la epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (ELT-EH) y la displasia cortical focal (DCF). Es decir que se trata de condiciones que no responden a fármacos y son pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico (Kini et al., 2016). Estas epilepsias han sido consideradas clásicamente como focales, aunque en la última década la evidencia ha sugerido que estos pacientes presentan disrupciones estructurales y funcionales más generalizadas en la red -más allá del hipocampo o sitio de la lesión-, volviendo necesaria la adopción de una perspectiva de redes (Bernhardt et al., 2015).

A su vez, dentro de este grupo de pacientes con epilepsias fármaco-resistentes, se estima que el 15-30 % presenta estudios interpretados como “negativos” en la RM. Esto equivale a decir que no se identifica visualmente una lesión estructural de parte del equipo informante (Ng et al., 2006). En estos casos, evaluar la conectividad estructural entre diferentes ROIs utilizando algoritmos de reconstrucción de fibras de sustancia blanca, podría mostrar alteración o cambios subyacentes que no son evidentes visualmente. Es por esto que diversos trabajos han focalizado sus líneas de investigación en los cambios estructurales y funcionales de las redes corticales de pacientes que presentan estas patologías, buscando herramientas para dar cuenta de cuestiones tales como una mejor comprensión de la fisiopatología de las crisis epilépticas, caracterización de la zona epileptógena y la extensión

de la zona de inicio ictal, así como la definición de marcadores que contribuyan al diagnóstico, pronóstico y que tengan eventual valor terapéutico. En esta línea se desarrollan varias de las investigaciones realizadas en la ENyS, a cargo de un equipo interdisciplinario. El flujo de trabajo en este tipo de análisis se representa a continuación, en la figura 7.

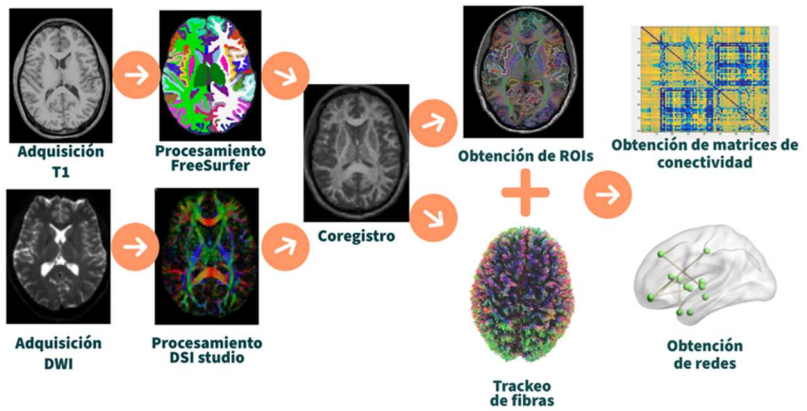


Figura 7. Flujo de trabajo desde la adquisición de las imágenes, procesamiento y obtención de los datos de conectividad a partir de las mismas (Vallejo-Azar, 2023).

Las imágenes son adquiridas en el resonador 3T Philips Achieva ubicado en el servicio de diagnóstico por imágenes del Hospital SAMIC El Cruce, y el resto del flujo de trabajo es realizado por miembros de nuestro equipo en ENyS (Fig. 7). A continuación, se presentan resultados obtenidos utilizando este esquema (Vallejo-Azar, 2023).

En base a una muestra compuesta por 115 sujetos adultos de ambos sexos (DCF: 20, ELT-EH izquierda: 26, ELT-EH derecha: 22 y controles sanos: 47), se obtuvieron las matrices de conectividad ponderadas por la AF para evaluar la influencia del tipo de epilepsia, sexo, edad y tiempo de evolución de la enfermedad sobre la conectividad estructural. Particularmente, se efectuó un análisis comparativo de ambos tipos de epilepsia, y respecto a los controles sanos, a nivel de la topología global de la red de conectividad y a nivel del conectoma. Las distintas medidas de la topología global de estos pacientes (Tabla 2) fueron evaluadas por medio de tests de *Kruskal-Wallis* que permitieron dar cuenta de la existencia de diferencias significativas de ellas entre los distintos grupos analizados, y modelos generales lineales que permitieron evaluar la influencia del tipo de epilepsia sobre la medida en cuestión, considerando las covariables mencionadas con anterioridad. En tanto que el análisis de conectoma se llevó a cabo utilizando *NBS predict*, una herramienta que permite obtener clasificadores supervisados en base a algoritmos de *machine learning*, permitiendo de este modo identificar aquellas subredes de conectividad que se encuentran alteradas y que resultan distintivas para cada grupo. Luego, estas redes alteradas pueden implementarse como *features* para construir un modelo automático de clasificación, basado en un algoritmo LDA (análisis discriminante lineal, por sus siglas en inglés) que permite además probar el desempeño de modelos predictivos en nuevos conjuntos de datos y, de este modo, obtener una clasificación del tipo de epilepsia. Se obtuvieron medidas de sensibilidad, definida como la capacidad de identificar correctamente los casos positivos de la condición estudiada; exactitud (*accuracy* en inglés), la cual

representa proporción de sujetos clasificados correctamente por el modelo, tanto como pacientes y como controles; y precisión, que mide la proporción de pacientes clasificados correctamente sobre el total de verdaderos positivos y de falsos positivos.

La topología de la red se vio afectada principalmente en los pacientes con DCF, siendo que los coeficientes de agrupamiento y de mundo pequeño, la transitividad y la eficiencia global se mostraron disminuidas estadísticamente en el grafo de este grupo (Fig. 8).

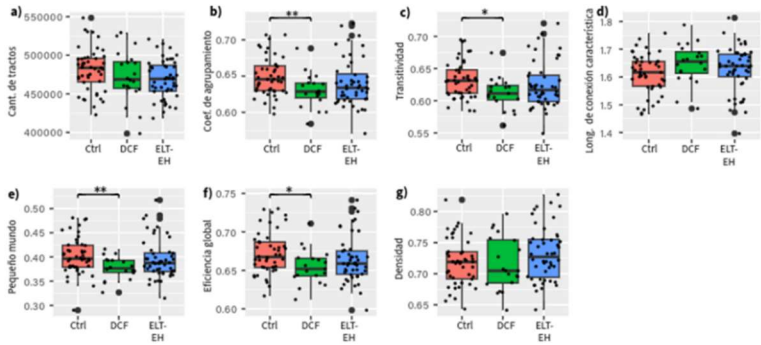


Figura 8. Variación de los parámetros topológicos globales de la red (conectividad ponderada por AF) que mostraron diferencias significativas entre los grupos diagnósticos (*Kruskal-Wallis*, corrección por *FDR*). El asterisco señala valores $p < 0,05$, mientras que el doble asterisco representa valores $p < 0,001$. (Vallejo-Azar, 2023). **A.** Valoración del parámetro de pequeño mundo. **B.** Valoración de la eficiencia global. **C.** Valoración del coeficiente de agrupamiento. **D.** Valoración de la transitividad.

Al comparar las matrices de conectividad ponderadas por AF de los sujetos con ELT-EH (n= 48) y controles sanos (n= 47) en el modelo de clasificación de NBS predict, evaluando en el contraste la disminución de la AF, el clasificador obtenido tuvo una exactitud de 0,72, y una capacidad predictiva significativa ($p < 0,001$).

El componente alterado reconocido por el algoritmo estuvo compuesto por enlaces que unían preferentemente estructuras subcorticales y corticales, siendo que los nodos de mayor grado se encontraron en el hemisferio derecho. El modelo predictivo generado a partir de la red alterada tuvo una buena performance para clasificar pacientes como tales (97%), pero tuvo baja precisión en detectar controles sanos (46%).

A continuación, se generaron modelos en base a la lateralidad de la esclerosis hipocampal, encontrando lo siguiente. La alteración en la conectividad en el modelo ELT-EH derecha (ELT-EHD) estuvo asociada al efecto del tiempo de evolución de la enfermedad, afectando de manera significativa a enlaces que incluyeron principalmente al tálamo óptico y al núcleo caudado derecho (capacidad predictiva del modelo: $p = 0,04$). En tanto que en el grupo de pacientes con ELT-EHI (n= 26), la red alterada incluyó nodos de mayor grado en cortezas temporales y orbitofrontales izquierdas, en enlaces preferentemente intra-hemisféricos, donde existió pérdida significativa de conectividad. El modelo generado a partir de este grafo alterado mostró una capacidad predictiva consistente es decir, una alta habilidad para anticipar correctamente los resultados clínicos esperados, con

valores de exactitud, sensibilidad y precisión aceptables. La sensibilidad, fue de 0,77; mientras que la precisión alcanzó un valor de 0,82 (capacidad predictiva: $p= 0,01$, Acc: 0,74, sensibilidad: 0,77, precisión: 0,82).

Finalmente, en el caso de los pacientes con DCF ($n= 20$), la red alterada estuvo compuesta por enlaces preponderantemente intra-hemisféricos izquierdos y frontales donde la AF se mostró disminuida, logrando un modelo con bajo desempeño clasificatorio, ya que si bien la *accuracy* fue elevada, la capacidad predictiva no fue significativa aunque sí sugestiva, indicando escaso poder para clasificar nuevos casos sobre la base de los *features* seleccionados, pero que podría eventualmente mejorar al aumentar el tamaño de la muestra. Este rendimiento deficiente del modelo también podría relacionarse a la falta de consistencia en los enlaces afectados entre pacientes, y probablemente a una mayor variabilidad intra-muestral respecto al grupo con ELT-EH (capacidad predictiva: $p= 0,05$, Acc: 0,68, sensibilidad: 0,71, precisión: 0,82).

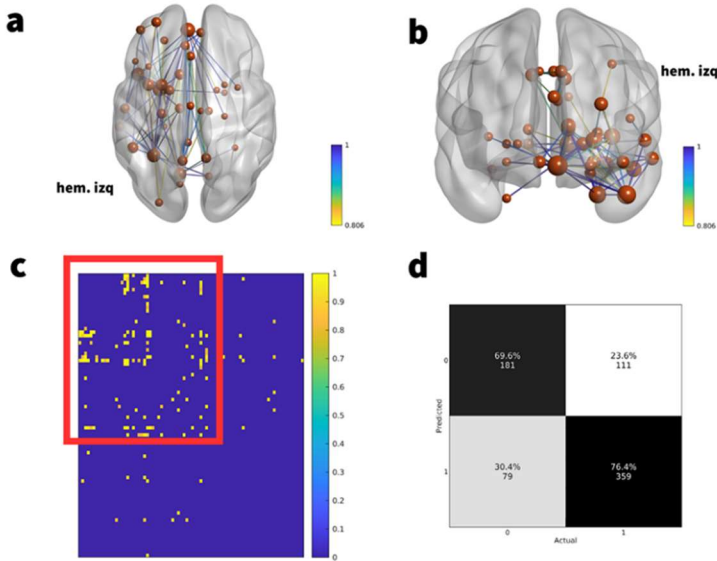


Figura 9. Modelo generado en base a los resultados del análisis de las matrices de conectividad (A-C) y su capacidad predictiva (D) (Vallejo-Azar, 2023). **A.** Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con ELT-EHI (n= 26), vista axial, umbralizadas en 0,8. **B.** Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con ELT-EHI, vista coronal, umbralizadas en 0,8. **C.** Matriz de adyacencia obtenida que muestra el patrón preponderantemente intrahemisférico de la disminución de la conectividad en el grupo de los pacientes con ELT-EHI, umbralizada en 0,8 (LDA, Acc: 0,74, p= 0,01). **D.** Matriz de confusión acerca del modelo predictivo obtenido para el grupo ELT-EHI que resume el número de predicciones correctas e incorrectas del modelo. Cuadrante inferior derecho: corresponde al porcentaje de sujetos que el modelo predijo correctamente que portaban la condición epiléptica (verdaderos positivos, VP). Cuadrante superior izquierdo: representa al porcentaje de sujetos controles clasificados como tales por el modelo predictivo (verdaderos negativos, VN). Cuadrante superior derecho: porcentaje de predicciones incorrectas de

los sujetos controles sin patología (falsos positivos, FP). Cuadrante inferior izquierdo: representa porcentaje en que el modelo predijo incorrectamente sujetos con la patología (falsos negativos, FN).

En suma, estos hallazgos evidencian fenómenos de reorganización específica de la conectividad cerebral, en respuesta o como consecuencia de la enfermedad. Las alteraciones en la conectividad estructural están condicionadas por el tipo de epilepsia resistente, y a su vez por el hemisferio lesionado y la duración de la epilepsia. Al respecto, la novedad de este estudio consiste en el enfoque comparativo utilizado para abordar la conectividad estructural de los dos tipos de epilepsias resistentes focales más prevalentes (ELT-EH y DCF). A su vez, efectos como el de la duración de la epilepsia y la lateralidad de la lesión fueron sometidas a prueba, encontrando impactos importantes de estas variables y arribando a la necesidad de considerar ambas en futuros estudios. La topología global de la red se muestra más afectada en las DCF, mientras que la conectividad ponderada por AF se evidencia con mayor impacto en la ELT-EHI. El tiempo de evolución de la epilepsia no tuvo influencia significativa sobre la topología global de la red, pero sí incidió en la pérdida de la conectividad estructural ponderada por AF en ELT-EHD. Finalmente, se logró caracterizar al grafo de conexiones alteradas que permite predecir casos controles y pacientes.

En estos momentos, el grupo se encuentra trabajando en el análisis de la conectividad estructural en una muestra de pacientes pediátricos con epilepsia estructural de distintas etiologías (ELT-EH, DCF y polimicrogirias) para caracterizar el impacto de la enfermedad sobre la organización de las redes de sustancia blanca

y la conectividad cerebral estructural. Así mismo, se están implementando los modelos conseguidos en el análisis descrito precedentemente para medir su desempeño al intentar clasificar un nuevo conjunto de datos de pacientes con epilepsia y con sospecha de etiología específica, pero donde no se logra demostrar una lesión estructural asociada u observable en la RM.

Conclusiones

Las técnicas aquí descritas permiten caracterizar al perfil de conectividad estructural cerebral en pacientes y población sana. De este modo, distintos *softwares* especializados en neuroimagen permiten obtener información y realizar comparaciones de manera objetiva y reproducible, requisitos para el desarrollo de técnicas diagnósticas más efectivas, sensibles y específicas. Por otro lado, el análisis de imágenes ponderadas en difusión para estudiar la conectividad cerebral se posiciona como una perspectiva interesante en el campo de la aplicación de técnicas de clasificación automática y predictiva basadas en *machine learning*, permitiendo en algún futuro -quizás no distante- poder clasificar o definir un pronóstico en distintos desórdenes neurológicos, como la epilepsia, en base a perfiles específicos de conectividad analizando su correlación con datos clínicos, demográficos y pruebas de función neurocognitiva.

Referencias

Basser, P. J., Mattiello, J., Pierpaoli, C., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor imaging of ischemic brain in vivo. *Proceedings of 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 566- 567. <https://doi.org/10.1109/EMBS.1994.411900>

Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(4), 625- 632. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200010\)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O)

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—A technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 435-455. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>

Bernhardt, B. C., Bonilha, L., & Gross, D. W. (2015). Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 50, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.005>

Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., Sammler, D., Colliot, O., Lehericy, S., Samson, S., & Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 100, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071>

De Reus, M. A., & van den Heuvel, M. P. (2013). The parcellation-based connectome: Limitations and extensions. *NeuroImage*, 80, 397-404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.053>

Donnelly-Kehoe, P. (2018). Desarrollo de algoritmos para el análisis multimodal de conectividad cerebral a través de resonancia magnética. Universidad Nacional de Entre Ríos.

Enriquez Santacruz, L. F., Reyes, P. A., & Rueda, A. D. P. (2019). Análisis de conectividad estructural cerebral en demencia frontotemporal, a partir de imágenes de resonancia de difusión. *Revista Ingeniería Biomédica*, 13(25). <https://doi.org/10.24050/19099762.n25.2019.1332>

Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. T. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Elsevier/Academic Press.

Hagmann, P. (2005). *From diffusion MRI to brain connectomics*. école polytechnique fédérale de lausanne.

Iturria-Medina, Y., Canales-Rodríguez, E. J., Melie-García, L., Valdés-Hernández, P. A., Martínez-Montes, E., Alemán-Gómez, Y., & Sánchez-Bornot, J. M. (2007). Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory. *NeuroImage*, 36(3),645- 660. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.012>

Kini, L. G., Gee, J. C., & Litt, B. (2016). Computational analysis in epilepsy neuroimaging: A survey of features and methods. *NeuroImage: Clinical*, 11, 515- 529. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.013>

Lee, D. A., Lee, H.-J., Kim, H. C., & Park, K. M. (2021). Alterations of structural connectivity and structural co-variance network in focal cortical dysplasia. *BMC Neurology*, 21(1), 330.

<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02358-7>

Ng, Y., McGregor, A. L., Duane, D. C., Jahnke, H. K., Bird, C. R., & Wheless, J. W. (2006). Childhood Mesial Temporal Sclerosis. *Journal of Child Neurology*, 21(6), 512-517. <https://doi.org/10.1177/088307380602100601>

Princich, J. P. (2016). *Organización de la Conectividad Estructural Cerebral en Pacientes con Epilepsia y Displasias Corticales Focales detectada mediante imágenes por tensor de difusión en RM*. Universidad de Buenos Aires.

Roger, E., Petit, L., Perrone-Bertolotti, M., Job, A.-S., Minotti, L., Kahane, P., & Baciú, M. (2018). The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy. *Epileptic Disorders*, 20(2), 88- 98. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0958>

Serin, E., Zalesky, A., Matory, A., Walter, H., & Kruschwitz, J. D. (2021). NBS-Predict: A prediction-based extension of the network- based statistic. *NeuroImage*, 244, 118625. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118625>

Urquia Osorio, H. O. (2021). *Imagem por tensor de difusão em pacientes com epilepsias focais: Análise comparativa das alterações microestruturais e conectividade anatômica entre epilepsias do lobo temporal e frontal com diferente etiologia, localização e resposta farmacológica*. Universidade Estadual de Campinas.

Vallejo-Azar, M. N. (2023). *Caracterización de la conectividad estructural cerebral en pacientes con epilepsia por esclerosis hipocámpal y displasia cortical focal, por medio de imágenes por resonancia*

magnética con tensor de difusión. Universidad Nacional Arturo Jauretche.

Zhao, X., Kang, H., Zhou, Z., Hu, Y., Li, J., Li, S., Li, J., & Zhu, W. (2022). Interhemispheric functional connectivity asymmetry is distinctly affected in left and right mesial temporal lobe epilepsy. *Brain and Behavior*, 12(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.2484>

Capítulo 6

Déficits nutricionales en la vida temprana: aportes y discusiones desde las neurociencias

Jimena Barbeito-Andrés, Noelia Bonfili, Sara Seguel y Paula N. González

Resumen

El suministro de energía y nutrientes, que provienen de los alimentos, es esencial para el crecimiento y desarrollo durante las etapas prenatal y postnatal. En esos períodos, ocurre un marcado aumento de tamaño de los órganos así como diversos procesos madurativos, de diferenciación, etc. El sistema nervioso central, y en particular el cerebro, es vulnerable frente al déficit de micro y macronutrientes en la vida temprana. Sin embargo, los efectos dependen de la magnitud y el tipo de restricción nutricional, así como del momento en que ocurre la exposición. Una de las características que define al cerebro es su plasticidad y, en ese sentido, las respuestas a estímulos adversos, por ejemplo, ciertos déficits nutricionales, está mediada por diversos procesos que pueden compensar o modificar, de alguna manera, el impacto de estos factores ambientales. En este capítulo abordaremos los

aportes de estudios de nuestro grupo de investigación y otros del campo de las neurociencias para conocer los principales cambios plásticos que ocurren durante la vida temprana frente a restricciones nutricionales. Esto será analizado sobre dos aspectos: por un lado, nos centraremos en el efecto de la desnutrición sobre las trayectorias de crecimiento del cerebro, es decir, en el aumento de su tamaño, mientras que, por otro lado, exploraremos los cambios en la conectividad estructural. Para la discusión de esta problemática, buscaremos integrar y poner en discusión trabajos con diseños metodológicos diferentes y complementarios, desde estudios en poblaciones humanas a experimentales.

Introducción

El cerebro¹⁸ humano exhibe una gran plasticidad, es decir, sus características estructurales y funcionales pueden ser transformadas o moduladas por estímulos ambientales. La plasticidad del cerebro se expresa, por ejemplo, en las conexiones neuronales que se establecen a partir de la interacción con el ambiente (i.e, neuroplasticidad) y que constituyen la base de funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje. Si bien esta capacidad se mantiene a lo largo de la vida, las etapas tempranas del desarrollo conforman un periodo de mayor plasticidad tisular y presentan, por lo tanto, mayor sensibilidad o vulnerabilidad frente a condiciones adversas como la malnutrición, la hipoxia, la exposición a sustancias nocivas y distintos factores estresores (Colombo et al., 2019). En particular, el ambiente prenatal puede inducir modificaciones persistentes en el epigenoma¹⁹ de las células, con efectos que continúan a lo largo del curso de la vida del individuo (Cao-Lei et al., 2020). En este sentido, diversos estudios han mostrado que existe una relación entre el ambiente adverso durante la gestación y el desarrollo de trastornos en la salud mental y en el neurodesarrollo, así como en el origen de enfermedades metabólicas (Franke et al., 2020). El concepto de “origen de la salud y enfermedad en el desarrollo”

¹⁸ En conjunto el cerebro, cerebelo y bulbo raquídeo forman lo que se conoce como encéfalo. El encéfalo, junto con la médula espinal, conforman el sistema nervioso central.

¹⁹ El epigenoma está constituido por un conjunto de moléculas que, en interacción con el ADN, pueden modificar la función de diferentes genes, aún sin cambios en el genoma propiamente dicho.

(*DOHaD*, por su sigla en inglés de *Developmental Origins of Health and Disease*), describe dicha asociación y brinda un marco amplio para estudiar las trayectorias de desarrollo bajo distintas condiciones ambientales (Gluckman et al., 2016).

El desarrollo temprano del cerebro es especialmente vulnerable a deficiencias en el suministro de nutrientes y oxígeno debido a la elevada demanda energética asociada a la síntesis de tejidos, que alcanza alrededor del 50% de los requerimientos energéticos diarios totales durante el periodo de crecimiento (Kuzawa et al., 2014; Lee et al. 2013; Donangelo y Bezerra, 2016). El presente capítulo se centra en los efectos del déficit de nutrientes sobre el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), particularmente en los cambios neuroanatómicos y estructurales documentados a partir de estudios experimentales con roedores. Para ello, en primer lugar, se presenta una breve síntesis del desarrollo del SNC focalizada en la comparación entre nuestra especie y animales corrientemente utilizados como modelos en estudios experimentales. Luego, se introduce el concepto de malnutrición, con énfasis en el déficit de nutrientes en la vida temprana. Finalmente, se resumen los hallazgos más destacados en relación al efecto de la desnutrición sobre la trayectoria de crecimiento del cerebro, mediante el análisis del tamaño global y de regiones específicas, así como sobre la red de conexiones neuronales que dan sustrato a la conectividad funcional del cerebro. Los aportes de nuestro grupo de investigación a partir de modelos experimentales con roedores son discutidos en el contexto de otros estudios en el campo de las neurociencias sobre modelos animales y poblaciones humanas.

Desarrollo del sistema nervioso central

El desarrollo del SNC en general y del cerebro en particular reúne un conjunto de procesos altamente conservados entre los mamíferos, es decir que los principales eventos y su secuencia son comunes, obviamente con diferencias en la duración y algunas características particulares. En ese sentido, las investigaciones que utilizan roedores como modelos animales para estudiar cuestiones relacionadas al desarrollo del cerebro fundamentan la relevancia de los resultados para nuestra especie, *Homo sapiens*, a partir de estas similitudes (Clancy et al., 2001).

Si bien la gestación en humanos tiene una duración (~42 semanas) mucho más prolongada que la de ratones o ratas -que es de alrededor de 20 días-, los primeros eventos del desarrollo del SNC ocurren muy tempranamente en todos los casos. En momentos iniciales, el embrión de un mamífero tiene tres capas germinales a partir de las cuales se formarán todos los tejidos y órganos. En una de ellas, la más externa, llamada ectodermo, se formará la placa neural, un engrosamiento que luego, por invaginación, dará origen al tubo neural. El tubo neural es la estructura precursora de todo el SNC. En humanos, el tubo neural inicia su formación aproximadamente 22 días después de la concepción (D 22) y se encuentra cerrado completamente hacia el día D 30, mientras que en ratones comienza hacia el día D 8 y culmina su formación en D 10 (Pryor et al., 2012). Tal como se puede notar, en ambos casos son eventos precoces y con una extensión temporal acotada.

A partir del extremo anterior del tubo neural se forman las tres vesículas primarias del encéfalo: prosencéfalo, mesencéfalo y

rombencéfalo (Figura 1). Luego, estos segmentos se diferencian de manera que el prosencéfalo forma el telencéfalo y el diencéfalo, mientras que el rombencéfalo genera el metencéfalo y el mielencéfalo. El cerebro propiamente dicho deriva de la vesícula más anterior, el telencéfalo (Gilbert, 2018). El espacio contenido inicialmente en el interior del tubo y luego en las vesículas formará los ventrículos y, en tanto las células progenitoras del SNC están en contacto con este espacio, la región en la que proliferan las primeras poblaciones celulares que darán origen a las diferentes partes del cerebro se conoce como “zona ventricular” (Stiles y Jernigan, 2010) (Figura 1).

En la zona ventricular ocurren, en principio, una serie de divisiones simétricas, es decir que a partir de una célula se forman otras dos con capacidad, a su vez, de generar dos células progenitoras idénticas. Esas divisiones simétricas permiten ampliar una población de progenitores suficientes para luego comenzar con rondas de división asimétrica, en las cuales una de las células que resulta de la división continuará siendo progenitora mientras otra tendrá como destino la diferenciación a algún tipo de neurona. Las neuronas que derivan de estas divisiones en la zona de proliferación, migran hacia diversos sitios del cerebro en formación: particularmente en la corteza se ubicarán en las diferentes capas que la constituyen. Además, parte de las células que migran forman una segunda región llamada zona intermedia que está entre la zona ventricular y la superficie pial del cerebro. La zona intermedia da origen tanto a neuronas como a células de la glía. Entre las células de la glía se encuentran los oligodendrocitos, que tienen como función cubrir con mielina

(una sustancia lipoproteica) los axones de las neuronas. Es decir que el desarrollo del cerebro incluye tempranamente procesos de proliferación, diferenciación y migración.

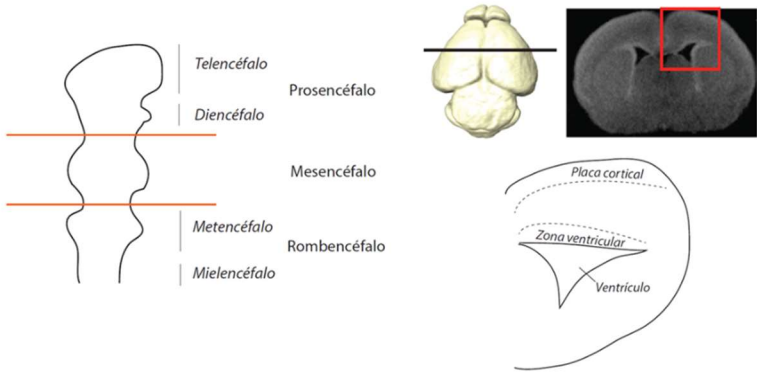


Figura 1. Estructuras tempranas del SNC. Luego del cierre del tubo neural, se diferencian las vesículas que luego darán origen a todo el SNC (izquierda). En contacto con los ventrículos, existe una región proliferativa, conocida como zona ventricular. Las neuronas diferenciadas pueden migrar hasta la placa cortical y formar las estructuras de la corteza (derecha).

Una de las propiedades que distingue al SNC es la capacidad de procesar y transmitir información. En gran medida, esto es posible gracias a la extensa red de conexiones que se establecen entre sus células. La conectividad, en ese sentido, hace referencia al conjunto de todas las interacciones de componentes del SNC entre sí, y de este sistema con otros tejidos y órganos. El concepto de conectividad ha sido empleado con diferentes acepciones más específicas. Una de ellas, la que nos interesa en este capítulo, refiere a lo que se conoce como conectividad estructural, es decir

el conjunto de elementos físicos, desde las sinapsis a las fibras o tractos, que forman la red y que permite la transmisión de información. Una de las piezas centrales en las redes de conectividad estructural la constituyen las fibras mielinizadas, es decir, los tractos recubiertos de mielina que permite que la transmisión del impulso nervioso sea más eficiente. La mielinización, establecimiento y refinamiento de los circuitos, si bien comienza de manera prenatal, continúa entrada la vida postnatal tanto en nuestra especie como en roedores (Figura 2). Tal como se presentó al principio de este capítulo, los estímulos ambientales tienen un papel central en la manera en que estas redes y circuitos se desarrollan y establecen, son procesos altamente susceptibles a factores del entorno y ofrecen numerosos ejemplos de lo que se conoce como neuroplasticidad. Puede observarse que la mielinización tiene ventanas temporales diferentes en ratones y humanos: mientras que en los primeros es fundamentalmente postnatal, en humanos comienza ya antes del nacimiento (Figura 2). De hecho, esta diferencia, en conjunto con otras, llevaron a algunos autores a sostener que un momento equivalente al nacimiento en nuestra especie para ratón se daría cerca de los 10 días después de nacer (<https://www.translatingtime.org/translate/>).

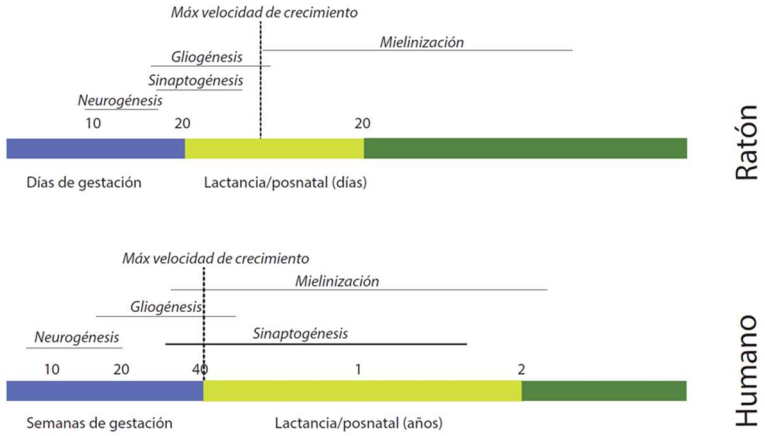


Figura 2. Comparación del desarrollo del SNC en humanos y ratones. Se presentan procesos destacados y la extensión temporal de mayor actividad aproximada en cada caso.

Malnutrición y desarrollo

La nutrición representa uno de los principales factores ambientales que afectan el desarrollo del SNC en general y del cerebro en particular (Walker, 2005; Alamy y Bengelloun, 2012). Si bien es posible reconocer diferentes definiciones para el término malnutrición, de manera amplia se puede conceptualizar como un estado de desbalance, por déficit o exceso, entre el consumo de energía y/o de nutrientes particulares y los requerimientos del organismo, los cuales pueden variar según la etapa del ciclo vital, el nivel de actividad física, entre otros muchos factores. Los nutrientes pueden ser clasificados en dos grandes categorías: los macronutrientes, dentro de los que se encuentran los carbohidratos, lípidos y proteínas; y los micronutrientes, que

incluyen una variedad de minerales y vitaminas. En ese sentido, los desbalances de macro y/o micronutrientes se pueden presentar aislados, es decir afectar solo un tipo, o combinados.

Desde el comienzo de la gestación ocurren una serie de cambios acelerados que permiten el crecimiento y desarrollo del embrión en principio y, luego, del feto. La temporalidad y la secuencia de esos procesos están altamente reguladas, lo que llevó a algunos autores a considerar “ventanas de desarrollo”, es decir momentos en los que se desenvuelven ciertos procesos del desarrollo específicos que no podrían tener lugar antes o después y que, por lo tanto, se constituyen como críticos. En esa línea, la temporalidad en la que las madres están expuestas a la malnutrición es determinante para comprender sus consecuencias (Prado y Dewey, 2014). Específicamente, se ha demostrado que cuanto más temprano en el desarrollo es la afectación de la nutrición materna, más severos son los efectos (Morgane et al., 1993). En muchos escenarios, la malnutrición constituye una condición crónica, sostenida en el tiempo e incluso, de manera intergeneracional (Kuzawa, 2004). En otras, es acotada en momentos particulares de la gestación. Por ejemplo, en poblaciones Maasai de Tanzania que practican una restricción notoria de la cantidad de alimentos consumidos solo durante el último trimestre de gestación, se constató una reducción del crecimiento del cerebro, medida a través del perímetro cefálico al nacimiento (Powell et al., 2020). Estos resultados se contraponen a los de diferentes estudios que muestran que, cuando la desnutrición proteico-energética se sostiene desde el comienzo de la vida intrauterina y se mantiene durante el embarazo, el

crecimiento del cerebro resulta relativamente menos afectado en tanto se despliegan mecanismos compensatorios que priorizan el crecimiento de este órgano (Miller et al., 2016). Es decir que la temporalidad de la exposición a la malnutrición, tanto el momento de la gestación como la duración, modula los efectos observables en la descendencia.

Además de la variable temporal, los efectos de la malnutrición sobre el crecimiento y desarrollo del cerebro dependen de la magnitud y el tipo de nutriente que se encuentre en falta o exceso (Prado y Dewey, 2014). Dentro de los tipos de malnutrición más comunes, se destaca la desnutrición proteico-energética y la desnutrición proteica. Los efectos de una reducción de estos macronutrientes son muy diversos y son consecuencia de diferentes mecanismos: mientras que algunos son muy generales como la alteración del crecimiento y el metabolismo por la modulación de la secreción de insulina (Nijhout et al., 2003), otros son muy específicos como la alteración en la formación de ciertos neurotransmisores de los cuales algunos aminoácidos son precursores (Chertoff, 2015). Por otro lado, ciertas deficiencias puntuales como la de hierro, que resulta además muy frecuente durante la gestación, afecta la mielinización (Georgieff, 2007), un proceso crucial para el establecimiento de circuitos neuronales que permitirán la transmisión de información en el cerebro.

Efecto de déficits nutricionales sobre la trayectoria de crecimiento del cerebro

El déficit de macronutrientes asociado a la malnutrición materna es una importante causa de retraso del crecimiento prenatal, el

cual resulta en un peso inferior al esperado para la edad gestacional, así como en una reducción en el tamaño de distintos componentes corporales. El concepto de crecimiento está directamente vinculado a la dimensión del tamaño: hay crecimiento en tanto ocurre un aumento constante del tamaño que, además, no es reversible. Diferentes medidas antropométricas sirven para evaluar el crecimiento de órganos y tejidos particulares. Por ejemplo, la estatura o talla brinda información sobre la longitud de huesos largos, es decir sobre el crecimiento del componente óseo. Incluso en la etapa prenatal se puede acceder a información antropométrica a partir de variables relevadas en imágenes, principalmente obtenidas mediante ultrasonido. Para evaluar el efecto de la malnutrición materna sobre el crecimiento del cerebro suele tomarse la circunferencia o perímetro cefálico al nacimiento. Si bien es una medida obtenida sobre el cráneo, ambas estructuras (cráneo y cerebro) están integradas y muestran patrones muy similares de cambio en tamaño como consecuencia de sus interacciones (Richtsmeier y Flaherty, 2013; Bonfili et al., 2022). Además, el perímetro cefálico es relativamente fácil de obtener y no requiere el uso de técnicas invasivas. Otras variables informativas del tamaño del cerebro son el ancho biparietal, o incluso la estimación del propio volumen o peso del cerebro. El volumen puede obtenerse, por ejemplo, a partir de imágenes de resonancia magnética (IRM) y el peso es una variable que suele aparecer en estudios que analizan muestras post-mortem. En definitiva, el crecimiento del cerebro puede evaluarse a través de variables simples, aunque no son tan simples los mecanismos por los que ocurre ese aumento de tamaño ni las

respuestas que se despliegan en casos en que intervienen factores ambientales que pueden alterar ese crecimiento.

En diseños experimentales, nuestro grupo demostró que una reducción del 70% de la cantidad de proteínas que contiene la dieta administrada a roedores puede inducir a una diferencia del tamaño del cerebro hacia el final de la gestación (González et al., 2016). Es decir que el impacto del déficit de proteínas se verifica ya prenatalmente sobre el crecimiento del cerebro. Cuando esa restricción se mantiene durante la gestación completa y la lactancia, la reducción de tamaño es más notable y se encuentra, en promedio, en torno al 10% del volumen total (Barbeito-Andrés et al., 2019). Sin embargo, desde hace varios años diferentes autores advirtieron que la afectación del crecimiento del cerebro es relativamente menor que la de otros componentes corporales. Por ejemplo, Kramer et al., (1989) analizaron una extensa muestra de neonatos y encontraron que, entre aquellos con bajo peso, es decir de los que se puede sospechar algún tipo de restricción intrauterina del crecimiento, el perímetro cefálico mostró una tendencia de compensación y no se vio disminuida en la misma magnitud. Mientras que estas tendencias observadas en neonatos sugieren que el patrón de crecimiento del cerebro es asimétrico con respecto al de otros tejidos y órganos, la causa de la restricción intrauterina de crecimiento en muchos casos no es conocida o puede responder a diferentes factores. En diseños experimentales, sin embargo, se ha modelado específicamente el déficit nutricional materno y se constató que, incluso con diferencias en el tipo, duración, y magnitud de la restricción, el tamaño del cerebro también está relativamente preservado en relación al peso

corporal (Antonow-Schlorke et al., 2011; González et al., 2016; Barbeito-Andrés et al., 2019; Ghaly et al., 2019).

Más allá del tamaño global del cerebro y los mecanismos que amortiguan el impacto de la malnutrición sobre su crecimiento, a partir de análisis histológicos se demostró que hay consecuencias estructurales significativas (Cordero et al., 1986; Díaz-Cintra et al., 1991; Antonow-Schlorke et al., 2011; Ranade et al., 2012). Al mismo tiempo, sabemos que el encéfalo no aumenta de tamaño de manera uniforme y en muchos otros aspectos es un órgano con una gran heterogeneidad (Hager et al., 2012). En ese sentido, resulta pertinente indagar cómo crecen las diferentes regiones o áreas del cerebro en condiciones de estrés nutricional durante la vida temprana. Para abordar esta cuestión, nuestro grupo realizó un experimento en el que se indujo el déficit de macronutrientes, en especial de proteínas, desde el inicio de la gestación y durante la lactancia. La decisión metodológica de sostener el tratamiento durante la lactancia se fundamenta en que muchas estructuras del sistema nervioso central continúan aumentando significativamente de tamaño en ratones luego del nacimiento (Qiu et al., 2018). A partir de IRM, se obtuvieron los volúmenes de diferentes regiones de interés, lo que permitió comparar el estado del crecimiento en los grupos experimentales de dieta control y los de restricción.

Los resultados de estos experimentos indicaron que el tamaño del encéfalo en su totalidad se reduce frente a la malnutrición materna por déficit proteico (Figura 3). Sin embargo, las respuestas de las distintas estructuras fueron dispares: en términos absolutos los

bulbos olfatorios, el hipocampo y el cerebelo se vieron especialmente afectados frente a la restricción de proteínas (Barbeito-Andrés et al., 2019). Además, se exploraron los cambios en el volumen relativo, es decir qué proporción del cerebro ocupa cada región, más allá de los tamaños absolutos. En ese sentido, en el grupo expuesto a restricción proteica se observó una reducción significativa del cerebelo y un mayor tamaño relativo de la corteza (Barbeito-Andrés et al., 2019) (Figura 3). En esa misma línea, la restricción proteica acotada en momentos cercanos a la implantación se vio relacionada con un aumento en el espesor cortical en animales adultos (Gould et al., 2018) y una desnutrición calórico-proteica resultó en espesores de la placa cortical similares entre fetos controles y tratamientos (Antonow-Schlorke et al., 2011).

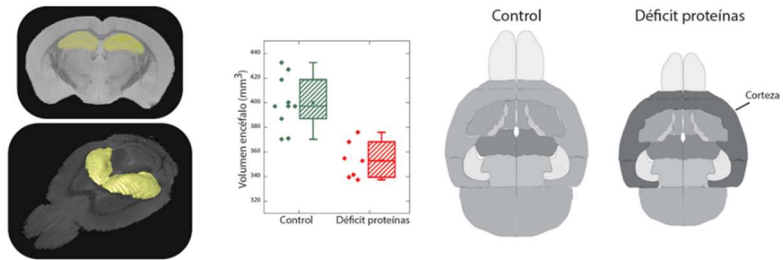


Figura 3. Crecimiento frente al efecto del déficit proteico. Sobre IRM se segmentaron regiones de interés para obtener sus volúmenes (izquierda). Se constató una reducción global del tamaño del encéfalo (medio), así como diferencias específicas en estructuras particulares (derecha).

Las causas por las que ocurre esta respuesta diferencial probablemente sean múltiples. Por un lado, las trayectorias de crecimiento de cada región o estructura son particulares. Si bien esto no explica completamente los resultados obtenidos por nuestro grupo, es notable que aquellas regiones del encéfalo más afectadas en su crecimiento fueron aquellas que continúan aumentando en tamaño en la etapa posnatal. Es decir que podría formularse como explicación, al menos tentativa, que los mecanismos que se despliegan durante la gestación, y como resultado de la interacción materno-fetal, son más consistentes a la hora de amortiguar el efecto del déficit nutricional crónico que los de la vida posnatal.

Alteraciones de la conectividad estructural asociadas a la restricción nutricional

Mientras que el estudio de los cambios en tamaño es informativo sobre el crecimiento de las estructuras del SNC, nuestro grupo de trabajo también ha abordado el análisis de algunas modificaciones que implican cambios estructurales madurativos. En particular, nos hemos enfocado en las redes de conectividad que forman los tractos mielinizados para entender el efecto de factores ambientales sobre ellas. Esto resulta especialmente relevante porque estos tractos representan el soporte anatómico para el flujo de información y, por tanto, se puede inferir un potencial compromiso funcional a partir de su alteración (Sporns et al., 2004).

Un tipo específico de IRM (imágenes con tensor de difusión) permite reconstruir fibras mielinizadas. La integridad de esas

fibras mielinizadas es susceptible de ser captada mediante la medida de anisotropía fraccional. Esta variable arrojó que en el grupo de malnutrición por déficit proteico los valores eran significativamente menores en varias regiones del cerebro, incluyendo el cuerpo caloso, la estructura que conecta ambos hemisferios (Barbeito-Andrés et al., 2019).

Luego, a partir de las fibras reconstruidas fue posible establecer la conexión entre distintas regiones o estructuras (Figura 4). De esas redes se obtuvieron cuantificaciones del grado de integración, segregación y eficiencia que explican cómo podría procesarse y transmitirse la información. A partir de los experimentos realizados en los que se modela un déficit de proteínas durante la gestación y la lactancia, se observó que, en términos generales las redes de los animales afectados por este tipo de malnutrición no mostraron diferencias disruptivas respecto a los controles (Barbeito-Andrés et al., 2018). Este resultado sugiere que, aún existiendo un compromiso estructural del cerebro, verificado por ejemplo a partir de los cambios en tamaño de las diferentes regiones, la conectividad no se afecta sustancialmente. En otros experimentos en los que se modeló una restricción intrauterina de crecimiento a partir de una cirugía que reduce el flujo de sangre oxigenada y rica en nutrientes a los fetos, Batalle et al., (2014) sí pudieron detectar cambios en la conectividad, tanto en la cantidad de conexiones de cada región o nodo (grado) como en la eficiencia de la red.

Sin embargo, al analizar en profundidad algunos aspectos, se encontraron diferencias. En primer lugar, se detectó para los

animales sometidos a déficit proteico una reducción en una medida conocida como *rich-club*, la cual cuantifica qué tan conectados entre sí están las regiones más conectadas de la red. En otras palabras, esta variable indica en qué medida aquellos nodos con más relaciones están a su vez integrados entre ellos. En un trabajo previo, realizado sobre sujetos que habían nacido antes de término (prematuros), Karolis et al., (2016) señalaron también la susceptibilidad de este parámetro de las redes de conectividad estructural.

Por otra parte, un hallazgo de nuestro trabajo fue una modificación en la distribución de tamaños, es decir de las longitudes, de los tractos. La longitud física de los tractos mostró, en promedio, un aumento para el grupo de déficit proteico. Sin embargo, como ya se ha dicho, los principales parámetros que describen la estructura de las redes se mantuvieron sin mayores modificaciones. En ese sentido, descubrimos que el promedio de longitud de los tractos se incrementó porque hay menos tractos de menor longitud: no varía la cantidad de tractos largos, es decir aquellos que presumiblemente tienen una función de conexión de largo alcance, pero sí la de aquellos más cortos que, en este tipo de redes, suelen ser redundantes (Barbeito-Andrés et al., 2018). Es decir que el efecto de la restricción proteica recae sobre la cantidad de tractos redundantes en las redes, lo cual amortigua el efecto sobre la estructura de conectividad.

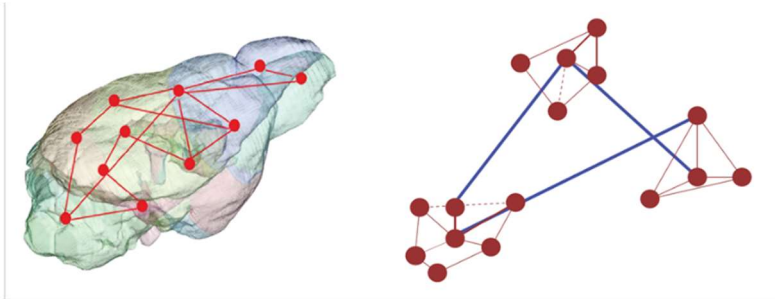


Figura 4. Redes de conectividad estructural. Se reconstruyeron las conexiones entre regiones del encéfalo a partir de IRM con el fin de construir redes de conectividad. En Barbeito-Andrés et al., (2018) se encontró que la restricción proteica durante la vida temprana afecta la frecuencia de tractos cortos, mientras que los de largo alcance están preservados (derecha).

A modo de cierre

Los estudios experimentales realizados por nuestro grupo de investigación muestran que el empleo de distintas modalidades de neuroimágenes permite identificar diversos cambios neuroanatómicos y en la conectividad estructural cerebral inducidos por la deficiencia de macronutrientes durante la gestación. Una de las ventajas de esta aproximación es que las técnicas no invasivas son aplicables a poblaciones humanas y, por lo tanto, es posible obtener datos comparativos y evaluar el efecto específico de la exposición a distintos factores ambientales sobre el neurodesarrollo. Sin embargo, el empleo de IRM para evaluar los efectos de la malnutrición materna aún es limitado, en tanto la mayoría de los estudios se han centrado en la restricción fetal del crecimiento asociada a la insuficiencia placentaria y en el efecto del nacimiento prematuro (antes de las 37 semanas de gestación;

Dudink et al., 2022). Una excepción son los estudios sobre la cohorte de la denominada “hambruna holandesa”, los cuales indican que la exposición a restricción nutricional en la gestación temprana tiene efectos adversos perdurables en la etapa adulta, incluyendo la reducción del volumen cerebral, y el incremento de un tipo de lesión conocida como hiperintensidad de la sustancia blanca²⁰ (Franke et al., 2020). Estos sujetos presentan, además, una edad biológica estimada del cerebro mayor a la esperada, indicativo de una mayor atrofia cerebral, demostrando que el ambiente temprano puede afectar procesos a largo plazo como el envejecimiento, con el consecuente incremento en el riesgo de deterioro cognitivo (Franke et al., 2018). Otro estudio sobre la misma cohorte reportó una alteración en la conectividad funcional, que se encuentra reducida en sujetos expuestos a malnutrición durante la gestación (Boots et al., 2022). Tal reducción se asocia a procesos de envejecimiento patológico del cerebro, en consonancia con lo observado a nivel neuroanatómico. En línea con estos resultados, trabajos recientes basados en técnicas de electroencefalografía (EEG) han hallado una reducción de la actividad cerebral compatible con el retraso en el neurodesarrollo en niños con antecedentes de malnutrición (Galler et al., 2021). No obstante, los correlatos estructurales de estas alteraciones no han sido explorados en profundidad, en parte debido al elevado costo del equipamiento para la obtención de neuroimágenes especialmente en los países de ingresos medios y bajos, donde la prevalencia de malnutrición es mayor. En tal

²⁰ Esta lesión es causada por daños en los vasos sanguíneos y es un factor de riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

sentido, los resultados obtenidos en modelos experimentales constituyen una referencia para la realización de estudios poblacionales tendientes a testear la influencia del tiempo y duración de la restricción nutricional, la comorbilidad con factores asociados, y la variabilidad de respuestas a estresores ambientales. En resumen, la integración de las herramientas de detección por neuroimagen puede contribuir a identificar biomarcadores que permitan vincular los hallazgos neuropsicológicos y conductuales, y de esta manera aportar al desarrollo de estrategias para la identificación y tratamiento de trastornos del desarrollo en contextos ambientales adversos.

Referencias

Alamy, M., & Bengelloun, W. A. (2012). Malnutrition and brain development: An analysis of the effects of inadequate diet during different stages of life in rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(6), 1463- 1480. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.03.009>

Antonow-Schlorke, I., Schwab, M., Cox, L. A., Li, C., Stuchlik, K., Witte, O. W., Nathanielsz, P. W., & McDonald, T. J. (2011). Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3011–3016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009838108>

Barbeito-Andrés, J., Schuler-Faccini, L., & Garcez, P. P. (2018). Why is congenital Zika syndrome asymmetrically distributed among human populations? *PLoS Biology*, *16*(8), e2006592. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006592>

Barbeito-Andrés, J., Castro-Fonseca, E., Qiu, L. R., Bernal, V., Lent, R., Henkelman, M., Lukowiak, K., Gleiser, P. M., Hallgrímsson, B., & Gonzalez, P. N. (2019). Region-specific changes in *Mus musculus* brain size and cell composition under chronic nutrient restriction. *The Journal of Experimental Biology*, *222*, jeb204651. <https://doi.org/10.1242/jeb.204651>

Batalle, D., Muñoz-Moreno, E., Arbat-Plana, A., Illa, M., Figueras, F., Eixarch, E., & Gratacos, E. (2014). Long-term reorganization of structural brain networks in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *NeuroImage*, *100*, 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.065>

Bonfili, N., Barbeito-Andrés, J., Bernal, V., Hallgrímsson, B., & Gonzalez, P. N. (2022). Morphological correspondence between brain and endocranial surfaces in mice exposed to undernutrition during development. *Journal of Anatomy*, *241*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/joa.13639>

Boots, A., Thomason, M. E., Espinoza-Heredia, C., Pruitt, P. J., Damoiseaux, J. S., Roseboom, T. J., & de Rooij, S. R. (2022). Sex-specific effects of prenatal undernutrition on resting-state functional connectivity in the human brain at age 68. *Neurobiology of Aging*, *112*, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.01.003>

Cao-Lei, L., de Rooij, S. R., King, S., Matthews, S. G., Metz, G. A. S., Roseboom, T. J., & Szyf, M. (2020). Prenatal stress and epigenetics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *117*, 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.016>

Clancy, B., Darlington, R. B., & Finlay, B. L. (2001). Translating developmental time across mammalian species. *Developmental Neuroscience*, *23*(1), 22–29. <https://doi.org/10.1159/000046143>

Chertoff, M. (2015). Protein malnutrition and brain development. *Brain Disorders & Therapy*, *04*(03). <https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000171>

Colombo, J., Gustafson, K. M., & Carlson, S. E. (2019). Critical and sensitive periods in development and nutrition. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *75*(Suppl 1), 34–42. <https://doi.org/10.1159/000508053>

Cordero, M. E., Trejo, M., García, E., Barros, T., Rojas, A. M., & Colombo, M. (1986). Dendritic development in the neocortex of adult rats following a maintained prenatal and/or early postnatal life undernutrition. *Early Human Development*, *14*(3-4), 245–258. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(86\)90186-6](https://doi.org/10.1016/0378-3782(86)90186-6)

Diaz-Cintra, S., Cintra, L., Galvan, A., Aguilar, A., Kemper, T., & Morgane, P. J. (1991). Effects of prenatal protein deprivation on postnatal development of granule cells in the fascia dentata. *Journal of Comparative Neurology*, *310*(3), 356–364. <https://doi.org/10.1002/cne.903100306>

Donangelo, C., & Bezerra, F. (2016). Pregnancy: Metabolic adaptations and nutritional requirements. En: B. Caballero, P. Finglas, & F. Toldrá (Eds.), *The Encyclopedia of Food and Health* (4th ed., pp. 484-490). Oxford: Academic Press.

Dudink, I., Hüppi, P. S., Sizonenko, S. V., Castillo-Melendez, M., Sutherland, A. E., Allison, B. J., & Miller, S. L. (2022). Altered trajectory of neurodevelopment associated with fetal growth restriction. *Experimental Neurology*, 347, 113885. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113885>

Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., ... & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059-1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>

Franke, K., Van den Bergh, B. R. H., de Rooij, S. R., Kroegel, N., Nathanielsz, P. W., Rakers, F., Roseboom, T. J., Witte, O. W., & Schwab, M. (2020). Effects of maternal stress and nutrient restriction during gestation on offspring neuroanatomy in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 117, 5-25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.031>

Galler, J. R., Bringas-Vega, M. L., Tang, Q., Rabinowitz, A. G., Musa, K. I., Chai, W. J., Omar, H., Abdul Rahman, M. R., Abd Hamid, A. I., Abdullah, J. M., & Valdés-Sosa, P. A. (2021). Neurodevelopmental effects of childhood malnutrition: A neuroimaging perspective. *NeuroImage*, 231, 117828. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117828>

Ghaly, A., Maki, Y., Nygard, K., Hammond, R., Hardy, D. B., & Richardson, B. S. (2019). Maternal nutrient restriction in guinea pigs leads to fetal growth restriction with increased brain apoptosis. *Pediatric Research*, *85*(1), 105– 112. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0230-6>

Georgieff M. K. (2007). Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *85*(2), 614S– 620S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.614S>

Gilbert, S. F. (2018). *Developmental biology* (11th ed.). Sinauer Associates.

Gluckman, P., Buklijas, T., & Hanson, M. (2016). The developmental origins of health and disease (DOHaD) concept: Past, present and future. En: P. Gluckman, T. Buklijas, & M. Hanson (Eds.), *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Concept: Past, Present and Future* (pp. 3-10). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801383-0.00001-3>

González, P. N., Gasperowicz, M., Barbeito-Andrés, J., Klenin, N., Cross, J. C., & Hallgrímsson, B. (2016). Chronic protein restriction in mice impacts placental function and maternal body weight before fetal growth. *PloS One*, *11*(3), e0152227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152227>

Gould, J. M., Smith, P. J., Airey, C. J., Mort, E. J., Airey, L. E., Warricker, F. D. M., Pearson-Farr, J. E., Weston, E. C., Gould, P. J. W., Semmence, O. G., Restall, K. L., Watts, J. A., McHugh, P.

C., Smith, S. J., Dewing, J. M., Fleming, T. P., & Willaime-Morawek, S. (2018). Mouse maternal protein restriction during preimplantation alone permanently alters brain neuron proportion and adult short-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(31), E7398–E7407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721876115>

Hager, R., Lu, L., Rosen, G. D., & Williams, R. W. (2012). Genetic architecture supports mosaic brain evolution and independent brain-body size regulation. *Nature Communications*, *3*, 1079. <https://doi.org/10.1038/ncomms2086>

Karolis, V., Froudust-Walsh, S., Brittain, P. J., Kroll, J., Ball, G., Edwards, A. D., Dell'Acqua, F., Williams, S. C., Murray, R. M., & Nosarti, C. (2016). Reinforcement of the brain's rich-club architecture following early neurodevelopmental disruption caused by very preterm birth. *Cerebral Cortex*, *26*(9), 1322–1335. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv305>

Kramer, M. S., McLean, F. H., Olivier, M., Willis, D. M., & Usher, R. H. (1989). Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: A critical reappraisal. *Pediatrics*, *84*(4), 717–723.

Kuzawa, C. W. (2005). Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *American Journal of Human Biology*, *17*(1), 5-21. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20091>

- Kuzawa, C. W., Chugani, H. T., Grossman, L. I., et al. (2014). Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(36), 13010–13015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323099111>
- Lee, S., Talegawkar, S., Meriardi, M., & Caulfield, L. (2013). Dietary intakes of women during pregnancy in low- and middle-income countries. *Public Health Nutrition*, *16*(8), 1340–1353. <https://doi.org/10.1017/S1368980012004417>
- Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*, *594*(4), 807–823. <https://doi.org/10.1113/JP271402>
- Morgane, P. J., Mokler, D. J., & Galler, J. R. (1993). Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *17*(1), 91- 128. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80223-7](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80223-7)
- Nijhout, H. F. (2003). The control of growth. *Development (Cambridge, England)*, *130*(24), 5863– 5867. <https://doi.org/10.1242/dev.00902>
- Powell, C. D., Wilson, W. M., Olesaningo, G., Manyama, M., Jamniczky, H., Spritz, R., Cross, J. C., Lukowiak, K., Hallgrimsson, B., & Gonzalez, P. N. (2020). Lack of head sparing following third-trimester caloric restriction among Tanzanian Maasai. *PLoS One*, *15*(9), e0237700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237700>

al.pone.0237700

Prado, E. L., & Dewey, K. G. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, 72(4), 267–284. <https://doi.org/10.1111/nure.12102>

Pryor, S. E., Massa, V., Savery, D., Greene, N. D. E., & Copp, A. J. (2012). Convergent extension analysis in mouse whole embryo culture. En: K. Turksen (Ed.), *Planar Cell Polarity* 133-145. *Methods in Molecular Biology*, 839. Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-510-7_11

Ranade, S. C., Sarfaraz Nawaz, M., Kumar Rambtla, P., Rose A. J., Gressens, P., Mani, S. (2012). Early protein malnutrition disrupts cerebellar development and impairs motor coordination. *British Journal of Nutrition*, 107(8), 1167- 75. <https://doi.org/10.1017/S0007114511004119>

Qiu, L. R., Fernandes, D. J., Szulc-Lerch, K. U., Dazai, J., Nieman, B. J., Turnbull, D. H., Foster, J. A., Palmert, M. R., & Lerch, J. P. (2018). Mouse MRI shows brain areas relatively larger in males emerge before those larger in females. *Nature Communications*, 9(1), 2615. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04921-2>

Richtsmeier, J. T., & Flaherty, K. (2013). Hand in glove: Brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta Neuropathologica*, 125, 469-489.

Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain

networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418–425.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>

Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348.
<https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>

Walker, C. D. (2005). Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(8), 1249–1263. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.010>

Capítulo 7

Indicaciones de registro con electrodos intracerebrales en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico

Brenda Giagante, Silvia Oddo y Silvia Kochen

Resumen

La cirugía de la epilepsia es una opción de tratamiento para el grupo de pacientes con epilepsia resistente a los fármacos. La identificación y localización de la zona epileptógena, donde se inician las crisis en el cerebro, es el objetivo de las investigaciones prequirúrgicas. Los registros intracerebrales son necesarios cuando los datos obtenidos durante las evaluaciones no invasivas prequirúrgicas son no concluyentes o concordantes entre la semiología clínica de las crisis y el EEG, cuando una lesión visible en la RM parece no guardar relación con los datos electroclínicos, o en los casos con RM negativa. El objetivo de la estereo electroencefalografía (SEEG) es determinar la zona epileptógena, configurada como una red, para definir la resección a realizar, según los resultados de las correlaciones anatomo-electro-clínicas en el espacio estereotáxico. Este capítulo presenta evidencia que respalda que la SEEG es un método invasivo útil para definir

anatómicamente la ZE y las áreas corticales funcionales relacionadas en pacientes con epilepsia focal refractaria a tratamiento médico.

Introducción

Estudios epidemiológicos de países en desarrollo sugieren una prevalencia de epilepsia farmacorresistente comparable a la de los países desarrollados (Palmini, A., 2000; Singh, G., & Sander, J. W., 2020). La cirugía de la epilepsia es una valiosa opción de tratamiento para personas con epilepsia farmacorresistente (Wiebe, S. *et al.*, 2001), y alivia la situación extremadamente difícil de los pacientes y sus familias. Una revisión reciente ha demostrado que la cirugía de la epilepsia está disponible en pocos países de ingresos bajos y medianos, y es aún menos común cuando se necesita monitorización intracerebral para definir la Zona Epileptogénica (ZE) (Singh, G., & Sander, J. W., 2020).

Los métodos no invasivos de localización de las crisis, incluido el video-electroencefalograma (video-EEG) y las neuroimágenes, deben interpretarse en conjunto para establecer la localización anatómica de la ZE, de acuerdo con el patrón temporal y espacial de la actividad epiléptica. Cuando los datos no invasivos son insuficientes para definir la ZE, se puede indicar monitorización invasiva extra-operatoria. La estéreo-electroencefalografía (SEEG) es un método invasivo de exploración para epilepsias focales farmacorresistentes, que contribuye a un estudio tridimensional y temporalmente preciso de la descarga epiléptica. La SEEG permite definir la ZE y las áreas corticales funcionales relacionadas, las correlaciones anatómo-eléctricas y avanzar en cirugía, definida a partir de los resultados (Talairach, J. *et al.*, 1974; Trébouchon *et al.*, 2016; Munari *et al.*, 1994; Bancaud *et al.*, 1970; Talairach, J. *et al.*, 1973).

Este método fue diseñado y desarrollado en la década de 1960 en París, Francia, por Talairach y Bancaud (Isnard et al., 2018). El concepto de ZE fue creado por los pioneros de este método para identificar la región donde se originan las crisis, y las redes involucradas en su propagación. La identificación de la ZE mediante SEEG ha ganado aceptación en la última década en contraste con la electrocorticografía, otro método de estudio invasivo, utilizado en algunos centros de epilepsia (McGonigal et al., 2019).

La historia de la medicina moderna muestra que los avances tecnológicos son inicialmente costosos y, por lo tanto, limitados a países con altos niveles de ingresos. A medida que su uso se expande, los costos de las nuevas tecnologías disminuyen, haciéndolas más accesibles. Al igual que con otras tecnologías, el uso de SEEG ha comenzado a utilizarse en países en desarrollo. En nuestra experiencia, la creación de centros locales especializados en epilepsia capaces de realizar evaluaciones prequirúrgicas y cirugía de epilepsia enfrenta varios desafíos, siendo el más importante la necesidad de contar con personas adecuadamente capacitadas que puedan realizar los estudios diagnósticos necesarios y tratamiento quirúrgico adecuado, que realicen un análisis crítico de los avances tecnológicos, con recursos relativamente limitados.

Presentamos nuestra experiencia en Argentina desde 2014. Nuestro Centro de Epilepsia Quirúrgico estuvo activo en un hospital público desde 1984 hasta 2014. En 2014, el equipo profesional de este centro se trasladó a nuestro actual hospital El

Cruce Dr Nestor Kirchner, continuando la actividad asistencial, de investigación y educación. Algunos miembros del Centro de Epilepsia Quirúrgico comenzaron a realizar SEEG intraoperatoria, y posteriormente a partir de 1994, se comienza a realizar SEEG como procedimiento de registro extraoperatoria crónico.

De acuerdo a nuestra experiencia, podemos afirmar que en nuestro país, se puede llevar a cabo el tratamiento quirúrgico asociado a SEEG en pacientes con epilepsia farmacorresistente, con resultados similares a los de los países desarrollados. El procedimiento incluye diferentes fases que se describen a continuación.

En la Fase no invasiva, el objetivo es localizar la Zona Epileptogénica (ZE) utilizando técnicas que no representen un riesgo para el paciente. Entre estas técnicas, se incluye el registro de video-EEG, el cual, junto con los hallazgos clínicos, nos permite identificar la estructura cortical de las redes hipotéticas que podrían estar implicadas en la organización de las crisis (Giagante et al., 2003). Además, para validar nuestra hipótesis anatómica, recurrimos a imágenes estructurales, como resonancia magnética (RM) de 3 Tesla (Princich et al., 2013; Blenkmann et al., 2017), y tomografía por emisión de positrones (PET), aunque esta última no siempre está disponible en nuestro centro. Es fundamental destacar que esta fase también incluye una evaluación neuropsicológica y de salud mental.

Los estudios no invasivos nos ayudan a localizar la ZE en la mayoría de los pacientes en los que se realiza una evaluación

prequirúrgica. Sin embargo, en algunos casos, no se logra establecer una hipótesis clara y única. Cuando los datos no invasivos son insuficientes para definir la ZE, es necesario considerar la monitorización invasiva.

La SEEG está indicada cuando existe una hipótesis quirúrgica, pero los datos anatómo-electro clínicos recopilados durante la fase no invasiva son insuficientemente concordantes con respecto a la supuesta localización de la región responsable de las crisis (zona epileptogénica, EZ) y/o su relación con áreas funcionales. También se indica cuando si tiene una hipótesis pero no hay lesión en la resonancia que permita tener mayor certeza de la hipótesis planteada, cuando hay lesiones bilaterales, como por ejemplo, esclerosis hipocámpal bilateral

Es importante resaltar que la red epileptogénica no está restringida a la extensión de una lesión ni a su expresión clínica. Aunque el descubrimiento de una lesión aumenta la probabilidad de éxito, la SEEG se basa en el concepto de red epileptogénica y debe seguir la regla de independencia entre la información lesional, interictal e ictal.

En cuanto a la metodología SEEG, seguimos el criterio originalmente descrito por Bancaud et al., 1970, basado en correlaciones anatómo-electro-clínicas (AECs). La estrategia de implante de electrodos es personalizada, teniendo en cuenta las hipótesis preimplante, las correlaciones electro clínicas y la posible relación con una lesión, que sea evidenciable o que se sospechara su presencia.

Durante el monitoreo a largo plazo (7 a 12 días / 24 h), se realiza la SEEG, incluyendo el registro de Video-SEEG durante el tiempo necesario para registrar varias crisis del paciente. Durante los períodos ictales y postictales, se evalúa sistemáticamente al paciente, con un exhaustivo interrogatorio, a la vez que se analiza la actividad eléctrica que se registra durante la crisis.

Se colocan de seis a doce electrodos multiconductores (Ad Tech) por paciente en las áreas definidas en la etapa no invasiva, dependiendo del origen sospechado y la región de propagación temprana de las crisis. Los electrodos se insertan siguiendo la trayectoria propuesta con la cabeza del paciente fija en el marco estereotáctico de Talairach.

Experiencia de nuestro Programa de Cirugía de la epilepsia y SEEG

En el programa de cirugía de la epilepsia publicado por nuestro grupo (Oddo et al., 2021), las señales se registran utilizando un Equipo Micromed de 128 canales, modelo Brain Quick SD LTM 64 express, filtradas entre 0.3 y 7,500 Hz, y muestreadas a 30,000 Hz. La señal de SEEG se filtra con un paso bajo a 1000 Hz, se muestrea a 2000 Hz y se registra utilizando un EEG de 128 canales.

La posición exacta de cada electrodo se verifica mediante imágenes de tomografía computarizada (TC) inmediatamente después del implante, fusionadas con una resonancia magnética previa (Princich et al., 2013). Los electrodos se mantienen implantados entre 7 y 12 días hasta que se obtiene suficiente

información, incluida la grabación de las crisis habituales del paciente y las generadas por estimulación cortical.

La actividad del EEG se visualiza utilizando registros bipolares entre contactos contiguos y/o montajes referenciales, en un montaje global y en canales más seleccionados, agrupando regiones adyacentes y estrechamente conectadas y mostrándose a lo largo de ejes rostro caudales y/o dorsoventrales. Además, se monitorea sistemáticamente el electrocardiograma.

Todos los registros de SEEG son revisados por 3 neurólogos calificados con experiencia en la interpretación de video-SEEG. Se alcanza un consenso sobre los cambios en el EEG por los 3 expertos después de su discusión.

Los registros se revisan diariamente para identificar la actividad de base y la actividad paroxística. El análisis de SEEG incluye la identificación del patrón de inicio ictal, así como la actividad interictal. Para el análisis interictal, se evalúan períodos de 2 horas de registro de EEG durante el día, la noche y el sueño. Se investiga la presencia de actividad lenta en el EEG, espigas, ondas agudas y ondas lentas, y fundamentalmente la actividad rápida. La evaluación de la actividad ictal incluye la identificación del inicio de la crisis indicado por cambios del ritmo de base que evolucionan a una clara actividad ictal sin volver a la actividad basal durante toda la crisis. La zona de inicio de la crisis se identifica en los registros de SEEG como la región en la cual se evidencia la actividad que se describe a continuación, y que ocurre en el inicio mismo de la crisis clínica o antes de la manifestación clínica ictal más temprana: 1) Actividad rápida de bajo voltaje; 2)

Una onda lenta de gran amplitud con actividad rápida superpuesta en la pendiente ascendente o descendente de la onda lenta; 3) Espigas u ondas agudas repetitivas en la fase pre ictal, seguidas de actividad rápida (Figuras 1, 2, 3).

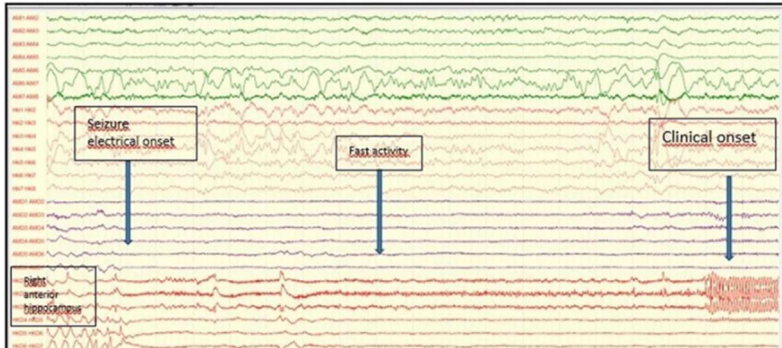


Figura 1: Las primeras y segundas flechas indican un patrón de actividad rápida de bajo voltaje sostenido. La tercera flecha indica el inicio de la manifestación clínica de la crisis asociada con cambios discognitivos.

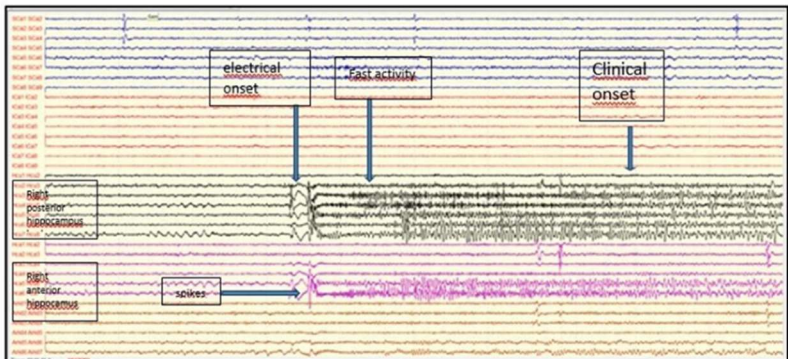


Figura 2: Las dos primeras flechas indican una onda de sincronización lenta de alta amplitud con actividad rápida superpuesta, seguida de una

actividad rápida (segunda flecha). La tercera flecha indica el inicio de las manifestaciones clínicas de la crisis, asociadas con sensación epigástrica.

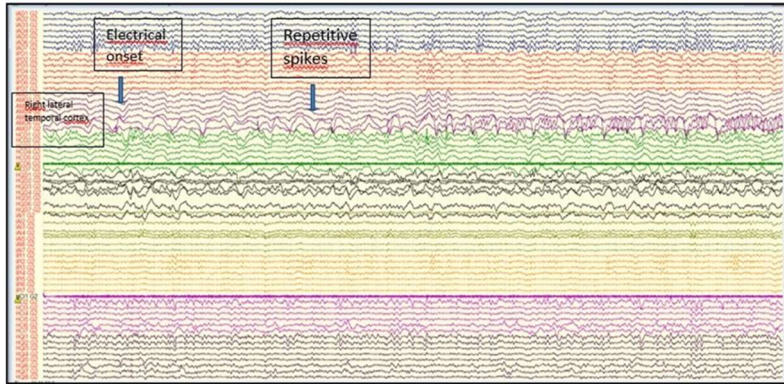


Figura 3: Las dos flechas indican espigas repetitivas y ondas agudas, progresando hacia una actividad rápida de alta amplitud. Estas descargas se correlacionan con el inicio clínico de la crisis asociada con una sensación de zumbido e ilusiones auditivas.

Estimulación eléctrica durante SEEG

Las crisis desencadenadas por estimulación eléctrica (EE) tienen un importante valor diagnóstico cuando reproducen el patrón clínico habitual de las crisis del paciente. La EE bipolar se lleva a cabo para mapear las áreas elocuentes y evaluar el umbral epileptógeno en la corteza epileptogénica. Si es necesario, la medicación anti-crisis se reduce progresivamente durante la monitorización SEEG (Trébouchon et al., 2016; Chauvel et al., 2019; Collavini et al., 2021).

La EE se realiza generalmente después del registro de crisis espontáneas, alrededor del día 4-5 del SEEG. Se lleva a cabo utilizando dos contactos contiguos de cada electrodo, aplicando estimulación de corriente bipolar y bifásica. Se utiliza un solo pulso bipolar o un tren de estímulos para inducir la EE. La presencia de post-descargas evocadas por EE ayuda a diferenciar áreas epileptogénicas de no epileptogénicas.

Se pueden usar dos protocolos diferentes para inducir ES:

- Estimulación de baja frecuencia (estimulación de choque): pulsos de 0.3 a 3 ms de duración a 0.5 a 5 mA, aplicados a 1 Hz durante 20 a 60 s.
- Estimulación de alta frecuencia (estimulación de tren): pulsos de 0.1 a 1 ms de duración a 0.5 a 5 mA, aplicados a 50 Hz durante 5 s.

Los cambios en la función cerebral pueden evaluarse después de aplicar EE, evaluando diferentes tareas como nominar, hablar automáticamente (contar, días de la semana, meses del año), repetir, leer en voz alta y fluidez del lenguaje.

Adquisición de RM, TC y PET

Nuestro programa incluye la evaluación por imágenes de todos los pacientes. Incluye RM, en una Unidad de Imanes Philips Achieva 3T, con una resolución final isótropa en plano de 1 mm (TR/TE/TI=9.2/4.2/450 ms, matriz 256 x 256, ancho de banda 31.2 kHz, FOV 256 mm x 256 mm y 180 cortes). Realizamos segmentación anatómica específica del sujeto, eliminación del

hueso del cráneo y extracción de superficies piales 3D para evaluaciones posteriores utilizando el análisis de imágenes freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Se realizan escaneos de TC sin contraste (LSVCT GE, 64 detectores) para cada paciente inmediatamente después del implante de electrodos para visualizar los contactos de cada electrodo intracerebral y como parte de la evaluación clínica.

Para cada paciente, obtenemos la RM preoperatoria de alta resolución y la TC post-implante, utilizando la plataforma de análisis de imágenes médicas de código abierto 3D Slicer (<http://www.slicer.org>). Este procedimiento asegura que las imágenes de TC y los electrodos intracerebrales estén alineados con la RM preimplante y todas las parcelaciones cerebrales y reconstrucciones cerebrales 3D proporcionadas por freesurfer, como se describe en detalle por Princich et al., 2013 (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00260/full>).

Nuestro hospital no tiene equipo de PET. Sin embargo, en algunos pacientes podemos realizar PET con fludesoxiglucosa (FDG) interictal en otra institución.

Evaluación neuropsicológica

El protocolo neuropsicológico utilizado en nuestro programa de cirugía de la epilepsia es el mismo que fue publicado previamente por nuestro grupo y demostró ser útil para reforzar la hipótesis de la ZE (Oddo et al., 2003; Lomlomdjian et al., 2011; Allegri et al., 1997; Munera et al., 2015). La evaluación neuropsicológica se

realiza en tres etapas diferentes: antes de la cirugía, 6 meses después de la resección y un año después. Si el paciente tiene una crisis durante la entrevista, esta se interrumpe hasta que termine el período postictal

El protocolo contiene tareas para evaluar las siguientes funciones: (i) Digit Span hacia adelante y hacia atrás, WAIS, y Prueba de Trazos de Conexión Parte A para evaluar la atención; (ii) Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey (RAVLT) y Prueba de Aprendizaje de Lista para evaluar la memoria verbal; (iii) Prueba Compleja de la Figura de Rey-Osterrieth (RCFT) para analizar la memoria visual; (iv) Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST), Prueba de Trazos de Conexión Parte B y Fluidez Verbal (FAS) para evaluar la función ejecutiva; (v) Prueba de Nombres de Boston (BNT) y Prueba de Token (TT) para evaluar el lenguaje; (vi) Cociente Intelectual (CI); (vii) Cuestionario de Edimburgo (EHQ) para evaluar la lateralidad manual; (viii) Pruebas de Hooper para estimar la integración visual.

Evaluación psiquiátrica

La evaluación psiquiátrica es realizada por psiquiatras capacitados, durante el monitoreo de Video EEG de superficie, (que generalmente tiene una duración de cinco días), según un protocolo estandarizado, con dos objetivos principales: diagnóstico de comorbilidades y psicoeducación para tratamiento quirúrgico o procedimientos invasivos (D'Alessio et al., 2014; Scévola et al., 2017; Lombardi N, 2021). Si el paciente tiene una

crisis durante la entrevista, esta se interrumpe hasta que termine el período postictal.

La semiología psiquiátrica se complementa con entrevistas estructuradas para historia presente y pasada de trastornos psiquiátricos y trastornos de personalidad, utilizando evaluaciones estandarizadas: la Entrevista Clínica Estructurada para diagnósticos del Eje I del DSM-IV (Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del DSM [SCID]-I y -II, respectivamente) (First et al., 1999). Además de estas entrevistas, se utilizan escalas específicas: Evaluación Global de Funcionamiento (GAF) (Asociación Americana de Psiquiatría, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 2000), Inventario de Depresión de Beck (BDI II) (Beck et al., 1996), y Escala de Impulsividad de Barratt (Patton et al., 1995). Además, la evaluación incluye el Programa de Entrevista Narrativa de Enfermedades de McGill (MINI) (Groleau et al., 2006), Cuestionario Breve de Percepción de Enfermedad (Broadbent et al., 2006), y el Inventario de calidad de vida en epilepsia-31 P (Cramer et al., 1999).

Cirugía y evaluación de seguimiento

El plan quirúrgico se determina en base a los resultados del SEEG ictal y respaldado por resultados de otras evaluaciones no invasivas, que contribuyeron previamente a plantear la ZE. La extracción de electrodos se lleva a cabo en el quirófano y se procede en un segundo tiempo a la cirugía de la epilepsia. Todas las recomendaciones de tratamiento se hacen de acuerdo con la discusión realizada por el grupo multidisciplinario de epilepsia. La

cirugía se realiza en la misma institución por los mismos cirujanos (P.S. y E.S.). En los pacientes operados se realiza un examen histopatológico del tejido cerebral resecado.

En el periodo postoperatorio, los pacientes son seguidos por el cirujano (P.S.), así como por epileptólogos, neuropsicólogas, psiquiatras y psicólogos (Oddo et al., 2021). El resultado de la cirugía de epilepsia se evalúa según el sistema de clasificación ILAE. Se definen como buena evolución a las clases ILAE 1 a 3 y como mala evolución a las Clases 4 a 6 (Wieser et al., 2001).

Planeamiento del implante considerando la organización anatómico-funcional de la red

Durante la planificación de las SEEG, resulta fundamental el conocimiento de los circuitos anatómicos involucrados en las crisis. El plan de implantación depende principalmente de la semiología del paciente y secundariamente de los resultados de la resonancia magnética.

En pacientes en los cuales la hipótesis de la ZE involucra estructuras del lóbulo temporal mesial, se implantan electrodos de profundidad de manera ortogonal en el complejo amigdalino adyacente y el hipocampo (cabeza, cuerpo y cola) para definir mejor su participación (o no). Además, se pueden implantar electrodos en la corteza perirrinal y entorrinal. Cuando la hipótesis de la ZE excede áreas temporales mesiales, y se considera que el complejo amigdalino tiene una conectividad importante con otras áreas cerebrales, la SEEG incluye las áreas perisilvianas anteriores, las porciones rostrales del giro temporal superior

(plano polar), y la corteza orbitofrontal. Se implantan electrodos laterales ortogonales cuando es necesario evaluar las áreas insulares anteriores, limen insulae, áreas correspondientes al cíngulo y áreas operculares frontales.

En la epilepsia del lóbulo frontal, antes de discutir la planificación de la SEEG, es obligatorio contar con una hipótesis preliminar sólida en términos de lateralización y localización (anterior versus posterior, mesial versus dorso-lateral).

En la epilepsia del lóbulo frontal, se deben explorar las diversas estructuras involucradas en una red anatomo-funcional (corteza orbitaria, surco cingulado anterior, ínsula en la epilepsia frontal anterior, por ejemplo; área motora suplementaria, surco cingulado, corteza motora en casos de epilepsia frontal posterior).

Para muestrear la convexidad cortical, la elección de trayectorias oblicuas puede ser útil.

El muestreo de la región central debe tener en cuenta los riesgos particulares en caso de complicaciones hemorrágicas y el balance riesgo-beneficio de cada electrodo debe ser evaluado específicamente.

Las epilepsias posteriores requieren más a menudo muestreo multilobar, unilateral o bilateral, prestando especial atención a las vías de propagación y la implicación de las estructuras funcionales.

En las epilepsias perisilvianas, es necesario explorar la ínsula y los opérculos. La exploración de la ínsula se puede realizar de forma

oblicua u ortogonal, la técnica de implantación y la elección de las trayectorias dependen de la experiencia de los equipos y de las restricciones vasculares.

Resultados de nuestra experiencia

En nuestra experiencia (Oddo et al., 2021), entre 2014 y 2021 realizamos 273 lobectomías temporales anteriores estándar más amigdalohipocampectomía (LATS+AH), y un total de 50 SEEGs (18,3%). De este grupo, 33 pacientes (66%) fueron elegibles para la cirugía, 17 pacientes (34%) fueron excluidos. Del grupo de los pacientes que fueron operados: Diez pacientes (30%) se sometieron LATS+AH, izquierda N=5, derecha N=5. En 17 pacientes (51,5%) se realizaron resecciones extratemporales, mientras que en 6 pacientes (18,1%) se realizaron resecciones multilobares. Los pacientes que fueron excluidos de la cirugía presentaban crisis bilaterales. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones postquirúrgicas.

Conclusión

El paso central en SEEG es definir una estrategia para la colocación de electrodos. La integración de la información provista por el video-EEG prequirúrgico, especialmente la semiología clínica ictal, junto a los datos de las neuroimágenes y de la evaluación neuropsicológica, nos permite definir la hipótesis EZ y planificar el esquema de implante de la SEEG. Para esta instancia, un equipo multidisciplinario bien entrenado que incluye especialistas en epilepsia, psiquiatría, neuropsicología, psicología, neurorradiología y neurocirugía, constituye el pilar

fundamental. Consideramos esencial trabajar con un protocolo muy estricto, evaluando solo a los pacientes que claramente son candidatos para recibir tratamiento quirúrgico. Un estudio reciente de un centro de epilepsia en el Reino Unido (Singh, G., & Sander, J. W., 2020), informa que solo la mitad de los pacientes adultos con epilepsia focal resistente a medicamentos que se someten a una evaluación prequirúrgica, llegan al procedimiento quirúrgico.

Nuestros hallazgos electro-clínicos en SEEG son similares a los descritos por otros autores (Chauvel et al. 2019; Di Vito et al., 2016; Feng et al. 2020; Ferrari-Marinho et al., 2016). La semiología clínica juega un papel fundamental para el esquema de implantación, y la actividad eléctrica demuestra los correlatos neuronales durante la evolución de las crisis. Los patrones electro-clínicos estereotipados contribuyen a la definición de la EZ y al conocimiento sobre las redes neuronales y sus correlatos anatómicos. La identificación de ciertas secuencias de semiología indica sus correlaciones anatómicas y las trayectorias ictales probables en el cerebro en crisis temporales y extratemporales (Chauvel et al, 2019).

En nuestra experiencia, la cirugía fue indicada en el 66% de los pacientes, lo cual es similar a la proporción descrita en otros centros de epilepsia alrededor del mundo (Palmini, A., 2000; Wiebe, S. *et al.*, 2001; Chauvel et al., 2019). A pesar del desarrollo de fuertes hipótesis preimplantación, algunas localizaciones de epilepsia pueden estar asociadas con EZ bilaterales. Existe controversia sobre el tratamiento quirúrgico en pacientes con

epilepsia del lóbulo temporal bilateral. Didato et al. (2015) concluyeron que el tratamiento quirúrgico debe descartarse en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal bilateral (ELTB), como se identificó en el video-EEG ictal. En un metaanálisis de datos publicados sobre resultados quirúrgicos en 1,403 pacientes con presunta ELTB, Aghakhani et al. (2014) informaron, "cuando el SEEG confirmó la bilateralidad de las convulsiones ("verdadera BTLE"), al mostrar convulsiones derechas e izquierdas independientes, solo el 45% de los pacientes tuvo un buen resultado después de la lobectomía temporal unilateral". En nuestro estudio, los pacientes con inicio independiente bilateral de convulsiones identificados por SEEG, no fueron considerados para tratamiento quirúrgico, considerando el mal resultado reportado en esos informes. Otros dos pacientes fueron excluidos de la cirugía debido al origen multifocal de sus convulsiones.

Un aspecto importante a considerar en países con recursos económicos limitados como el nuestro es el alto costo directo de la cirugía, especialmente cuando es necesario la SEEG. Sin embargo, hasta la fecha no hay otras alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes, por lo que creemos que el SEEG debería incluirse en los protocolos de diagnóstico de todos los centros de epilepsia del mundo. En nuestro centro, realizamos un estudio de costos directos de hospitalización en la Unidad de video-EEG, cirugía convencional y SEEG, que resultó en aproximadamente 4500 dólares estadounidenses por paciente (Pereira de Silva et al., 2016). Estudios recientes en países desarrollados demostraron que la intervención quirúrgica se compara con la no intervención y la rentabilidad del SEEG (Garcia-Lorenzo et al., 2019, Kovács et al.,

2021). Otros autores han evaluado los costos directos de diferentes técnicas SEEG y realizado un análisis de rentabilidad estimando un costo total de 8000 euros por paciente. Es importante considerar que los altos costos de estos procedimientos y tratamientos se compensan significativamente con la mejora en los resultados de los pacientes.

Basándonos en los resultados presentados en este capítulo, esperamos fomentar la expansión de centros de cirugía de epilepsia en la región, definir los requisitos técnicos y, a pesar de los altos costos de los electrodos y el equipo técnico, plantear la posibilidad de su desarrollo con la misma calidad que la realizada en países desarrollados (Palmini, A., 2000). Esperamos que, como con otros recursos tecnológicos, el aumento del uso de recursos propios estimule su desarrollo, con el mismo nivel y seguridad técnica que en países desarrollados, pero con una reducción significativa de los costos.

Referencias

Aghakhani Y, Liu X, Jette N et al (2014). Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. *Epilepsia* 55(12):1892-901. <https://doi.org/10.1111/epi.12856>.

Allegrì, R. F., Mangone, C. A., Villavicencio, A. F. et al (1997) Spanish Boston Naming Test norms. *Clinical Neuropsychologist* 11(4), 416–420. <https://doi.org/10.1080/13854049708400471>.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2000) (4th e, Text Revision, DSM-IV-TR). Washington: DC: American Psychiatric Press.

Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli et al. (1970). Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28: 85–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb05188>.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. (1996) Beck depression inventory: second edition manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Blenkman Phillips HN, Princich JP et al. (2017). iElectrodes: A Comprehensive Open-Source Toolbox for Depth and Subdural Grid Electrode Localization. *Front. Neuroinform* 2: 11-14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00014>

Broadbent E, Petrie KJ, Main J, et al (2006). The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 60(6):631-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020>.

Chauvel P Gonzalez-Martinez J, Bulacio J. (2019) Presurgical intracranial investigations in epilepsy surgery. *Handbook of Clinical Neurology* 161: 45-71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00040-0>

Collavini S, Fernández-Corazza M, Oddo S et al (2021). Improvements on spatial coverage and focality of deep brain stimulation in pre-surgical epilepsy mapping. *J Neural Eng* <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abe5b9>.

Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, et al (1999). Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia* 40(8): 1114-21. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00828.x>.

D'Alessio, L. Scévola, M. Fernandez Lima et al. (2014) Psychiatric outcome of epilepsy surgery in patients with psychosis and temporal lobe drug-resistant epilepsy: a prospective case series. *Epilepsy & Behavior* 37:165– 170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.002>

Di Vito L, Mauguière F, Catenoix H, et al (2016) Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates. *Epilepsy Res* 128:73-82. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.10.015>.

Didato G, Chiesa V, Villani F, et al (2015). Bitemporal epilepsy: A specific anatomo-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum. *Seizure* 31:112- 9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.013>.

Feng R, Farrukh Hameed NU, Hu J, et al (2020). Ictal stereo-electroencephalography onset patterns of mesial temporal lobe epilepsy and their clinical implications. *Clin Neurophysiol* 131(9):2079-2085. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.033>.

Ferrari-Marinho T, Perucca P, Dubeau F, et al. (2016) Intracranial EEG seizure onset-patterns correlate with high-frequency oscillations in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 127:200-206. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.09.009>.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2000) (4th e, Text Revision, DSM-IV-TR). Washington: DC: American Psychiatric Press.

First M, Gibbon M, Spitzer R et al (1999). Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV, SCID-I. Barcelona: Masson.

Garcia-Lorenzo B, Del Pino-Sedeño T, Rocamora R, et al (2019). Stereoelectroencephalography for Refractory Epileptic Patients Considered for Surgery: Systematic Review, Meta-Analysis, and Economic Evaluation. *Neurosurgery* 84(2): 326-338. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy261>.

Giagante, B., Oddo, S., Silva, W., et al. (2003). Clinical-electroencephalogram patterns at seizure onset in patients with hippocampal sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 114: 2286–2293. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00284-](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00284-).

Groleau D, Young A, Kirmayer LJ. (2006). The McGill Illness Narrative Interview (MINI): an interview schedule to elicit meanings and modes of reasoning related to illness experience. *Transcult Psychiatry* 43 (4): 671-91. <https://doi.org/10.1177/1363461506070796>.

Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin* 48(1): 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>.

Kovács S, Tóth M, Janszky J, et al (2021). Cost-effectiveness analysis of invasive EEG monitoring in drug-resistant epilepsy.

Epilepsy Behav. 114 (Pt A): 107488. <https://doi.org/10.1016/j.yeb eh.2020.107488>.

L. D'Alessio, L. Scévola, M. Fernandez Lima *et al.* (2014) Psychiatric outcome of epilepsy surgery in patients with psychosis and temporal lobe drug-resistant epilepsy: a prospective case series. *Epilepsy & Behavior* 37:165– 170. <https://doi.org/10.1016/j .yeb eh.2014.06.002>

Lombardi Scévola L, Sarudiansky M, *et al.* (2021). Differential Semiology Based on Video Electroencephalography Monitoring Between Psychogenic Nonepileptic Seizures and Temporal Lobe Epileptic Seizures. *J Acad Consult Liaison Psychiatry* 62(1):22-28. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.07.003>.

Lomlondjian C, Solis P, Medel N *et al* (2011). A study of word finding difficulties in Spanish speakers with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 97(1- 2):37- 44. <https://doi.org/10.1016/j.e plesyres.2011.06.016>

McGonigal, A., Bartolomei, F., Chauvel, P. (2019) On seizure semiology. *Epilepsia* 20-35. <https://doi.org/10.1111/epi.16994>

Munari, C. Hoffmann D, Francione S, *et al* (1994). Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. *Acta Neurol Scand Suppl.*152: 56-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600- 0404.1994.tb05188>.

Munera C, Lomlondjian C, Gori B *et al* (2014). Episodic and Semantic Autobiographical Memory in Temporal Lobe Epilepsy.

Epilepsy. *Research and Treatment* 2014:157452. <https://doi.org/10.1155/2014/157452>.

Munera C, Lomlondjian C, Terpiluk V *et al* (2015). Memory for emotional material in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* PtA: 57-61 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.009>

Oddo, S., Giagante, B., Kochen, S. (2021). Surgical Strategies for Epilepsy in Developing Countries: Experience with SEEG in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Epilepsy Seizure* 3(1): 1014.

Oddo S., Solis, P., Consalvo D., *et al* (2003). Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy & Behavior* 4: 717-722. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.09.008>

Palmini A. (2000). Medical and surgical strategies for epilepsy care in developing countries. *Epilepsia*.41 Suppl 4:S10-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01539>.

Patton J. H., Stanford M. S., Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51: 768-774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:63.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:63.0.CO;2-1).

Pereira de Silva, N., Kurtzbart, R., Oddo, S., *et al.* (2016). Refractory epilepsy economic impact in a public hospital in Argentina. IX LACE. 9 th Latin American Congress on Epilepsy (LACE), Mexico. <https://www.ilae.org > congresses>

Princich, J. P., Wassermann, D, Latini, F., *et al.* (2013) Rapid and efficient localization of depth electrodes and cortical labeling

using free and open source medical software in epilepsy surgery candidates. *Front. Neurosci* 7:260. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00260>

Scévola L, Sarudiansky M, Lanzillotti A, *et al* (2017). To what extent does depression influence quality of life of people with pharmaco-resistant epilepsy in Argentina? *Epilepsy Behav* 69:133-138. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.007>.

Singh, G., & Sander, J. W. (2020). The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy & Behavior* 105: 106949. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106949>

Talairach J Bancaud J, Szikla G, *et al* (1974). Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. 1. Introduction et historique [New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history]. *Neurochirurgie* 20 Suppl 1:1-240.

Talairach J, Bancaud J. (1973). Stereotaxic approach to epilepsy methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Progress in Neurological Surgery Basel*, Karger 297-354 <https://doi.org/10.1159/000394343>

Trébuchon A, Chauvel P. (2016). Electrical stimulation for seizure induction and functional mapping in stereoelectroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 33 (6):511-21. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000313>

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al (2001). Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 345:311– 8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>

Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al (2001). Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 42 (2):282-6.

Capítulo 8

Correlatos neurofisiológicos de las experiencias traumáticas infantiles en Trastornos Límite de la Personalidad (TLP) y Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

María Soledad Ladrón de Guevara

Resumen

En este capítulo se intenta dar una descripción de la etiología y manifestación clínica del trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno límite de la personalidad (TLP) incluyendo una perspectiva neurofisiológica, la cual revela la complejidad de estos trastornos psiquiátricos desde una base biológica. Tanto el TDM como el TLP representan entidades psiquiátricas debilitantes que afectan significativamente la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes. Aunque históricamente se han abordado de manera independiente, estudios recientes destacan una superposición considerable en las características clínicas y fenomenológicas de ambos trastornos, así como en su sintomatología. La investigación neurofisiológica describió en ambos trastornos irregularidades en la estructura del cerebro,

destacando la interacción entre la adversidad temprana y la vulnerabilidad a los trastornos mentales a lo largo del desarrollo y la vida adulta. Se identificaron alteraciones en diversas regiones cerebrales, como el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal, que están implicadas en la regulación emocional y la toma de decisiones. Estas anomalías estructurales pueden contribuir a la expresión clínica de los trastornos, como la labilidad emocional y la impulsividad. Así mismo, se describieron similitudes en los correlatos fisiológicos del TDM y el TLP, destacando la importancia de comprender la base neurobiológica común de estos trastornos para avanzar en su diagnóstico, tratamiento y prevención. Este enfoque proporciona una visión integral de la relación entre el TDM y el TLP desde una perspectiva neurofisiológica, identificando las regiones cerebrales clave implicadas en la expresión clínica de estos trastornos y destacando la necesidad de intervenciones terapéuticas dirigidas a abordar los mecanismos neurobiológicos subyacentes.

En síntesis, este capítulo describe la relación entre el TDM y el TLP desde una perspectiva neurofisiológica, destacando las regiones cerebrales implicadas.

Trastorno Límite De Personalidad (TLP)

El TLP es una enfermedad mental que afecta la capacidad de regular y controlar las emociones. Este trastorno ejerce un significativo impacto en la forma en que un sujeto siente y piensa sobre sí mismo y sobre los demás, lo que puede generar dificultades potenciales para su inserción e integración en la sociedad y para su desenvolvimiento en la vida cotidiana, debido a los cambios anímicos y actitudinales que lo conflictúan en las relaciones sociales de diversas índoles. En ese sentido, las relaciones interpersonales suelen verse afectadas con frecuencia, ya sea por frecuentes episodios de enojo o malestar, como también dificultades en la toma de decisiones, comunicación, y en el reconocimiento emocional, aspecto fundamental para las interacciones sociales (Soledad y Quintero, 2019; González. et al., 2023). González Marin (2023), explica que las adversidades tempranas afectan a sujetos que padecen de TLP, señalando cómo el desarrollo de estilos de apego inseguro, originados por dichas adversidades, pueden dar lugar a rasgos desadaptativos de la personalidad. El inicio del TLP depende de la combinación de factores genéticos y ambientales, especialmente de la vulnerabilidad biológica y la exposición a experiencias traumáticas durante la infancia (Núñez Morales et al., 2019).

Existen diversos análisis sobre los cambios neurológicos que padecen los sujetos diagnosticados con TLP comparados con individuos sin esta condición. Un estudio de morfometría basado en vóxeles (Soloff et al., 2012) encontró que individuos con este diagnóstico, sufren de una disminución en la densidad de la materia gris en ciertas regiones del cerebro, como el giro

cingulado ventral, el hipocampo, la amígdala, el giro parahipocampal, y el uncus. Estas áreas tienen un rol fundamental en regular y procesar emociones, así como también la recuperación, codificación y consolidación de la memoria. En otro trabajo realizado en el año 2020, se analizaron las anomalías en el volumen de la materia gris en pacientes mujeres con TLP en relación con su depresión crónica, en donde se halló una reducción de volumen orbitofrontal. Este último estudio, a diferencia de los anteriores, profundiza en los factores biológicos y ambientales que contribuyen al inicio del TLP, incluida la combinación de vulnerabilidad genética y exposición a experiencias traumáticas durante la infancia. Además, describe algunos cambios neurológicos asociados con el TLP, como la disminución en la densidad de la materia gris en regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional y la memoria, así como la reducción del volumen orbitofrontal relacionada con la depresión crónica y la autoagresión. A su vez, es necesario destacar el hallazgo que relaciona la disminución del volumen de la corteza orbitofrontal con alteraciones en la autopercepción y la autoagresión (Nenadić, et al., 2020).

Esto contribuye con la idea de que el TLP no solo somete a quién lo padece a un constante y reiterado cambio de emociones, sino que también perturba los procesos cognitivos en los que el sujeto se centra en sí mismo, como la reflexión, la autoconciencia, y la propia evaluación interna de emociones y pensamientos.

Neurofisiología del Trastorno límite de la personalidad:

En los últimos años, este fue un objeto de investigación identificando diferencias estructurales en el cerebro de personas con TLP, para comprender mejor las bases neurobiológicas de esta compleja condición psiquiátrica, sugiriendo posibles respuestas a los indicadores clínicos observados en este tipo de pacientes. Se observó la reducción del volumen del hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal (Ruocco et al., 2019). Estas alteraciones están vinculadas a dificultades en la regulación emocional, la memoria autobiográfica y la toma de decisiones, características centrales del TLP (Cullen et al., 2020). La reducción en el volumen del hipocampo se asoció específicamente con dificultades en la regulación emocional y la memoria autobiográfica, mientras que las alteraciones en la amígdala están relacionadas con la intensidad de las respuestas emocionales y la sensibilidad al estrés (Ruocco et al., 2019).

Además de los estudios estructurales, se observó en estudios de conectividad funcional revelaron patrones disfuncionales de comunicación entre regiones cerebrales como, el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal lo que sugiere una disrupción en las redes neurales implicadas en la autorregulación emocional y el procesamiento cognitivo, lo que también podría explicar la dificultad de los individuos con TLP para controlar sus impulsos de manera efectiva (Santangelo et al., 2021).

A su vez, en relación a la actividad cerebral, el TLP se caracteriza por una hiperactivación de las redes neurales asociadas con la respuesta emocional, como el sistema límbico, y una disminución

en la actividad de las redes encargadas del control ejecutivo, como el córtex prefrontal dorsolateral (Koenigsberg et al., 2020). Esta desregulación neurofuncional puede contribuir a la labilidad emocional, y los problemas de control de los impulsos de los que se habló con anterioridad (Bertsch et al., 2019).

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

El trastorno depresivo mayor es un trastorno emocional caracterizado por el sentimiento de tristeza y una pérdida de interés motivacional para realizar distintas actividades cotidianas. Está indiferencia, que en ocasiones puede manifestarse como apatía, afecta los comportamientos, sentimientos y pensamientos del individuo, provocando alteraciones físicas como también emocionales (Gelenberg, 2010). Este trastorno del ánimo suele ser persistente y pueden surgir reiterados episodios a lo largo de la vida. Se suelen vivenciar síntomas como la desesperanza, enojo e irritabilidad, la pérdida de interés o placer en actividades cotidianas, alteración del sueño, falta de energía, falta de apetito, ansiedad, pensamientos recurrentes sobre la muerte, ideación e intentos suicidas, entre otros (Kupfer & Frank, 2001). Se describió recientemente que aproximadamente 280 millones de personas en el mundo sufren depresión (OMS, 2024). Un 25% de la población mundial ha padecido en algún momento de su vida al menos un episodio depresivo (Stagnaro et al., 2018). Si este no se trata de manera efectiva, suele reiterarse frente a diversas situaciones de estrés que lo desencadenen existiendo el riesgo a cronificarse (Distimia) y/o como suele ocurrir con frecuencia, a confundirse con una tendencia, rasgo o estilo de personalidad (Urreiztieta, 2019).

Neurofisiología de la Depresión:

Para explicar el origen de la Depresión existen diferentes teorías entre las cuales se encuentra la hipótesis monoaminérgica, que sugiere la disminución de ciertos neurotransmisores llamados monoaminas, como la dopamina, la serotonina y la noradrenalina, puede estar involucrada en la patogénesis de la depresión (Matos, A et al., 2021). La particularidad del TDM y estos neurotransmisores se basa en que los sujetos que sufren de este trastorno tienen sus niveles desequilibrados, resultando en una disfunción en la regulación emocional, así como en una alteración en los procesos cognitivos. El déficit de alguna de estas monoaminas es lo que termina resultando en un posible síntoma de la depresión. Por ejemplo, un déficit en la noradrenalina podría presentarse como una disminución de conciencia, falta de motivación, desregulación del sueño, entre otras (Tellez Vargas, 2000). Cada monoamina tiene una función especial, y en su trabajo conjunto, se elabora una constante interacción que tiene como objetivo regular el estado de ánimo, el bienestar y la funcionalidad total del individuo. Además, se ha demostrado que los medicamentos antidepresivos que aumentan la disponibilidad de serotonina y noradrenalina, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), son eficaces para tratar la depresión (Nutt, 2008).

En cuanto a las regiones cerebrales alteradas por el trastorno depresivo mayor, un estudio realizado por Cruzblanca Hernández en el año 2016, analizó la neurobiología de la depresión mayor y su tratamiento farmacológico. Se destaca como la presencia de una

disfunción de la corteza prefrontal dorsolateral afectaría a funciones cognitivas, como la toma de decisiones y el razonamiento. Al mismo tiempo, las áreas medial y orbitofrontal de la corteza prefrontal influyen en la regulación emocional. En dicho estudio se descubrieron resultados en torno a imágenes realizadas con resonancia magnética, donde se observaron cambios estructurales como una disminución en el volumen de la corteza cingulada anterior (CCA) y el hipocampo. La reducción del volumen de estas dos regiones, específicamente en la CCA, podría interferir con la regulación de la atención ejecutiva y con el procesamiento emocional (Guzmán-Ramírez, et al., 2018). Una segunda teoría complementaria, la cual podría utilizarse para explicar el origen de la depresión es la hipótesis del estrés crónico. En ésta, se describe como padecer un estado de estrés prolongado puede alterar y modificar el sistema nervioso central e inducir comportamientos semejantes a los de la depresión. En este estudio el estrés crónico tiene un efecto en la función y estructura cerebral, incluida la atrofia neuronal y la reducción de la neurogénesis como resultado de cambios en la liberación de neurotrofinas impulsando la atrofia neuronal y reduciendo la neurogénesis (proceso de generación de nuevas neuronas) (McEwen, 2004). Estas teorías ofrecen diferentes perspectivas sobre los posibles mecanismos subyacentes a la depresión y destacan la importancia de factores neuroquímicos y ambientales en su etiología. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la depresión es un trastorno multifactorial y complejo.

Superposiciones y diferencias entre los correlatos fisiológicos de ambos trastornos

Tanto el trastorno depresivo mayor como el trastorno límite de personalidad demostraron tener una alteración tanto en la estructura como en la función cerebral. Por un lado, se describió la disminución en el volumen de la materia gris en áreas principales relacionadas con la memoria y la regulación emocional, como el hipocampo y la amígdala. Se observó que las personas con TDM mostraron un grosor cortical menor en comparación con aquellas con TLP. La corteza prefrontal, particularmente la región dorsolateral, ha sido implicada en la regulación emocional y la toma de decisiones (Vasic et al., 2008). La corteza cingulada anterior, asociada con la regulación emocional y la atención (Bora et al., 2012). También se ha observado que el grosor cortical en regiones de la corteza temporal, involucradas en el procesamiento emocional y la memoria (Schmaal et al., 2017).

En una investigación abordada por De la Peña-Arteaga en el año 2021, se realizó un estudio de resonancia magnética funcional sobre la reevaluación cognitiva en individuos diagnosticados con TDM y TLP, entendiendo este proceso como la capacidad de reinterpretar un estímulo negativo de una manera diferente para modificar su respuesta emocional asociada. Se encontró que pacientes diagnosticados con TLP, al igual que pacientes diagnosticados con TDM, durante la tarea cognitiva comparten una disminución en la activación de la corteza prefrontal ventrolateral derecha que conlleva a una carencia en la regulación

emocional, característica notoria de personas que sufren de TLP y TDM (De la Peña- Arteaga V, et al., 2021).

Por otro lado, según el modelo neurocognitivo de la especificidad de la disfunción cerebral, las diferencias en las regiones cerebrales afectadas entre el TLP y el TDM reflejan las diferencias en los síntomas y las características clínicas de cada trastorno. Una diferencia a nivel neural entre ambos trastornos es que, en el TLP, se pueden encontrar disminuciones particulares en el volumen orbitofrontal mientras que implica a los síntomas característicos de este trastorno tales como; inestabilidad emocional, dificultades en la regulación emocional, impulsividad y problemas en las relaciones interpersonales, todos asociados con disfunciones en el procesamiento emocional y la toma de decisiones. En cambio, en el TDM, se observó una reducción en el hipocampo (afectando los síntomas depresivos, a la memoria, la concentración y el procesamiento emocional) y en volumen de la corteza cingulada anterior (contribuye a los síntomas como la tristeza persistente y la anhedonia).

Para el estudio de la regulación emocional, la tarea de reevaluación cognitiva fue compuesta por 12 bloques de 10 segundos de duración en los que se presentan pares de imágenes de la misma valencia (4 bloques de imágenes neutras y 8 bloques de imágenes emocionales). Los bloques con imágenes emocionales se dividieron a su vez en 4 bloques en los que se le solicitó al sujeto que experimente la emoción evocada, y 4 bloques en los que se solicitó que reevalúe el significado de la imagen para regular a la baja la emoción evocada. Después de cada bloque de

imágenes se solicitó al sujeto que cuantifique la emoción experimentada en una escala de 1 (neutro) a 5 (extremadamente negativa). Además, después de cada bloque de imágenes emocionales se le solicitó que cuantifique el grado de control emocional percibido en una escala de 1 (nada) a 5 (absoluto). Tras cada evaluación se dejaron transcurrir 10 segundos para evitar la interferencia entre bloques. El tipo de condición experimental (aleatorizado) se le anunció al sujeto 2 segundos antes de su inicio con las instrucciones "Observe", "Experimente" o "Suprima" en el centro de la pantalla. Esta tarea de regulación emocional ha sido previamente validada (Albein-Urios, 2013).

Una segunda diferencia entre ambos trastornos observada en el mismo estudio llevado a cabo el mismo tipo de reevaluación cognitiva que, la exposición a experiencias adversas tempranas se relaciona con aumento de la actividad en la red autonómica central (CAN) en pacientes que padecen TDM en comparación a los pacientes con TLP (Wainsztein A.E., et al., 2021). Por último, es importante mencionar como ambos trastornos hacen inferencia en las experiencias adversas tempranas, pero en el TLP se encontró una etiología más relacionada con experiencias traumáticas y un desarrollo alterado como consecuencia de patrones de apego inseguro.

La adversidad infantil

Ha sido ampliamente descrito que experimentar adversidad temprana afecta directamente al desarrollo del cerebro, y tiene un gran impacto en la maduración emocional y cognitiva de las personas (Bellis M., 2013). La interacción con adultos durante la

infancia modela el desarrollo emocional y cognitivo del niño, pero la adversidad infantil, como el abuso psicológico/sexual, la negligencia y la pobreza extrema, incrementa la posibilidad de desarrollar problemas en el crecimiento y en la adultez, como dificultades en las estrategias de afrontamiento, el uso de drogas, el bajo rendimiento escolar, la negligencia, entre otros (Gomis Pomares. et al., 2022). La exposición crónica y repetida a situaciones estresantes, especialmente durante la infancia, puede tener efectos perjudiciales en la salud física y mental a través de la activación prolongada del sistema de respuesta al estrés y la liberación de cortisol, una hormona relacionada con la respuesta de "lucha o huida". De este modo el estrés crónico puede llevar a una regulación disfuncional del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), que controla la liberación de cortisol, y a una serie de cambios fisiológicos y neurobiológicos que aumentan el riesgo de enfermedades crónicas y trastornos mentales. En esos casos, la respuesta biológica al estrés deja de ser adaptativa y se vuelve neurotóxica, aumentando el riesgo de enfermedades crónicas (Vitriol et al., 2020).

La determinación de los eventos adversos en la Infancia en cada trastorno.

A pesar de que existen algunas hipótesis etiológicas, aún no se conoce una causa exacta para el TLP. Sin embargo, se destaca un vínculo claro entre la adversidad temprana y el desarrollo potencial de este trastorno. Las experiencias adversas en la temprana edad pueden dar lugar a ciertos patrones de respuestas cognitivas y emocionales disfuncionales, las cuales se logran manifestar una vez llegada la adultez (González Marín, 2023). Este

tipo de experiencias pueden provocar alteraciones en la percepción de uno mismo y de su ambiente, al igual que generar dificultades en la toma de decisiones y en la regulación emocional. Todas estas distorsiones impactan en la vida cotidiana de quién padece TLP, ya sea la forma en la que se percibe a sí mismo o en la manera que procesa sus propias experiencias. Al suceder en un momento crucial en el desarrollo, las adversidades infantiles tienen el potencial de alterar el desarrollo del sistema nervioso central, específicamente en las áreas del cerebro como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal medial. Estos son algunos de los cambios estructurales y funcionales que podrían incrementar la susceptibilidad del individuo a desarrollar síntomas del TLP en la adultez.

Según un estudio reciente desarrollado en población local, se observaron los efectos de las experiencias adversas tempranas en las estructuras cerebrales, comparando pacientes con TDM y TLP, midiendo el grosor cortical y los volúmenes de la materia gris subcortical (se aplica a todas las estructuras cerebrales ubicadas debajo de la corteza cerebral, siendo estas esenciales para las funciones que incluyen el procesamiento sensorial, la regulación del estado de ánimo, el aprendizaje, la memoria y la regulación motora). Se evaluaron las Experiencias Adversas en la Infancia con la escala ACE para cuantificar la exposición auto informada al trauma infantil.

En este estudio las escalas de adversidad infantil mostraron una relación significativa con el grosor cortical en TLP, pero no en TDM, mientras que los sujetos control mostraron una asociación

opuesta, es decir, la adversidad infantil no se relacionó significativamente con el grosor cortical en este grupo.

En el caso del TLP, la presencia de una relación significativa entre la adversidad infantil y el grosor cortical sugiere que las experiencias traumáticas durante la infancia pueden tener un impacto directo en la estructura cerebral de estos individuos (Camacho-Téllez. et al., 2024).

Este hallazgo respalda la idea de que las experiencias traumáticas durante la infancia pueden influir en el desarrollo y la manifestación de este trastorno de personalidad.

Por otro lado, describe la falta de una relación significativa entre la adversidad infantil y el grosor cortical en individuos con TDM sugiere que, en este grupo, otros factores pueden estar más relacionados con la estructura cerebral. Esto podría implicar que los mecanismos subyacentes al TDM, como la predisposición genética o los factores neurobiológicos específicos de este trastorno, podrían estar más directamente relacionados con las características estructurales del cerebro en comparación con la adversidad infantil. Estos resultados resaltan la importancia de considerar múltiples factores en la comprensión de la relación entre la estructura cerebral y la psicopatología.

Por otra parte, se estudió el abuso infantil asociado con el deterioro estructural en la corteza prefrontal ventrolateral y agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad (Morandotti, 2012). Se descubrió una reducción del volumen de la materia gris en la corteza prefrontal ventral derecha,

directamente asociada como consecuencia de los antecedentes de abuso infantil en pacientes con TLP. La corteza prefrontal ventral desempeña un papel crucial en el control emocional. Este estudio ayuda a comprender la importancia y el significativo impacto que tiene la corteza prefrontal ventral en cuanto a la formación de síntomas del TLP.

Conclusiones

En este capítulo se describió al trastorno límite de la personalidad y el trastorno depresivo mayor. Ambos trastornos tienen un significativo impacto en la vida cotidiana de quienes lo padecen, obstaculizando su regulación emocional, sus habilidades interpersonales, su inserción en la sociedad, la percepción de sí mismos y de los demás. Se destacó la importancia de comprender y analizar ambos trastornos desde su estructura cerebral y la conectividad funcional que describió similitudes en los correlatos fisiológicos de ambos trastornos, lo que sugiere que comparten mecanismos neurobiológicos subyacentes. También, se observó cómo la adversidad infantil representa un factor decisivo en el desarrollo cerebral, la maduración cognitiva y emocional a largo plazo. A su vez, existe un mecanismo potencial por el cual las experiencias traumáticas infantiles pueden influir en la psicopatología, específicamente a través de cambios en la estructura cerebral, aunque la naturaleza exacta de esta relación puede variar según el trastorno psiquiátrico en estudio. Este enfoque neurofisiológico proporciona información crucial para el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a abordar los mecanismos neurobiológicos comunes y mejorar el abordaje los mecanismos neurobiológicos subyacentes, para mejorar el

tratamiento, su pronóstico como la prevención de estos trastornos, dando lugar a una mayor calidad de vida.

Referencias

Aguilar-Ortiz S, Salgado-Pineda P, Marco-Pallares J, Pascual JC, Vega D, Soler J, et al. (2018) Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: A VBM study. *PLoS ONE* 13(2): e0191946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946>.

Albein-Urios M., (2013). *Eur Neuropsychopharmacol.* 23(12): 1898-707, *Addict Biol* 19(3): 415-26.

Bellis, M., Lowey, H., Leckenby, N., Hughes, K., & Harrison, D. (2013). Adverse childhood experiences: Retrospective study to determine their impact on adult health behaviours and health outcomes in a UK population. *Journal of public health* 36. <https://doi.org/10.1093/pubmed/ftd038>

Benito, R. (2023). Consecuencias del maltrato infantil para el neurodesarrollo y su impacto en el entorno escolar. *JONED. Journal of Neuroeducation* 4(1): 7- 20. <https://doi.org/10.1344/joned.v4i1.42378>.

Bertsch K, Krauch M, Klimke A, Schmidinger I, Herpertz SC. (2019). Reduced Amygdala Reactivity in Borderline Personality Disorder in Response to Emotional Stimuli: A Meta-Analysis.

Journal of Psychiatry and Neuroscience 44(2): 77-89. DOI: 10.1503/jpn.170100.

Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders* 138(1-2), 9-18.

Camacho-Téllez V., Castro M.N., A. E., Wainsztein, A. E., Goldberg, X., De Pino, G., Costanzo, E. Y., Cardoner, N., *et al.* (2024). Childhood adversity modulates structural brain changes in borderline personality but not in major depression disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 340: 111803. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2024.111803>

Cheong, E. V., Sinnott, C., Dahly, D., *et al.* (2017). Adverse childhood experiences (ACEs) and later-life depression: perceived social support as a potential protective factor. *BMJ Open* <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013228>

Cruzblanca Hernández, H., Lupercio Coronel, P., Collas Aguilar, J., & Castro Rodríguez, E. (2016). Neurobiología de la Depresión mayor y de Su Tratamiento farmacológico. *Salud Mental* 39(1): 47-58. <https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2015.067>

Cuesta Mosquera, E. L., Picón Rodríguez, J. P., & Pineida Parra, P. M. (2022). Depresión y su relación con el abuso de sustancias: una revisión teórica. *Journal of American Health*, 5(1). <http://www.jah-journal.com/index.php/jah>

Cullen, K. R., Westlund, M. K., Klimes-Dougan, B., Mueller, B. A., Hourri, A., Eberly, L. E., & Lim, K. O. (2020). Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA psychiatry* 77(3): 274-283.

De la Peña-Arteaga V, Berruga-Sánchez M, Steward T, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Wainsztein A, Abulafia C, Cardoner N, *et al.* (2021). An fMRI study of cognitive reappraisal in major depressive disorder and borderline personality disorder. *European Psychiatry* 64(1): e56, 1– 8. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2231>

Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). *Adverse Childhood Experiences Study Questionnaire*. APA PsycTests.

Gelenberg, A. J. (2010). The prevalence and impact of depression. *The Journal of clinical psychiatry* 71(3): e06.

Gomis Pomares, A., & Villanueva, L. (2022). ¿Influye el tipo de maltrato sufrido en la infancia en la adopción de los mecanismos de afrontamiento adultos? *Informacion Psicologica* (122): 2–15. <https://doi.org/10.14635/ipsic.1894>

González Marín, E. M., Montoya Otálvaro, J. A., Cadavid Buitrago, M. A., Gaviria Gómez, A. M., Vilella, E., & Gutiérrez-Zotes, A. (2023). Trastorno límite de la personalidad (TLP), experiencias adversas tempranas y sesgos cognitivos: una revisión

sistemática. *Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud* 5(1): 273-293. <https://doi.org/10.46634/riics.174>

Guzmán-Ramírez, W & Ríos-Muñoz, L & Abundis-Gutiérrez, Alicia & Vazquez-Moreno, Almitra & Villaseñor, Teresita & Abundis-Gutiérrez, Dra. (2018). Corteza del cíngulo anterior: Un área imprescindible para el control cognitivo y emocional.

Kang, H. J., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Yoon, J. S., & Kim, J. M. (2015). Comorbidity of depression with physical disorders: research and clinical implications. *Chonnam medical journal* 51(1): 8– 18. <https://doi.org/10.4068/cmj.2015.51.1>.

Koenigsberg HW, Denny BT, Fan J, Liu X, Guerreri S, et al. (2020). The Neural Bases of Impulse Control and Emotional Dysregulation in Borderline Personality Disorder: The Role of the Frontoamygdaloid System. *Frontiers in Neuroscience*, 14: 141. DOI: 10.3389/fnins.2020.00141.

Kupfer, D. J., & Frank, E. (2001). Chronobiology and mood disorders. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The fourth generation of progress* (pp. 1061–1075). Lippincott Williams & Wilkins.

Liang, J., Yu, Q., Liu, Y., Qiu, Y., Tang, R., Yan, L., & Zhou, P. (2023). Gray matter abnormalities in patients with major depressive disorder and social anxiety disorder: a voxel-based meta-analysis. *Brain imaging and behavior* 17(6): 749–763. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00797-z>

Nuñez Morales N., Sancho. M, Granados Martínez B., Gibert Rahola J. (2019). Trastorno límite de la personalidad (TLP): características, etiología y tratamiento. *Psiquiatría Biológica* 26: 85-98. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2019.10.001>

Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69 (Suppl E1); 4-7.

Morandotti, N., Dima, D., Jogia, J., Frangou, S., Sala, M., Vidovich, G. Z., Lazzaretti, M., Gambini, F., *et al.* (2013). Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry research* 213(1): 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.02.002>

Moch, S. (2011). Dysthymia: more than “minor” depression. *S Afr Pharmacol J* 78: 38-43.

Nenadić, I., Voss, A., Besteher, B., Langbein, K., & Gaser, C. (2020). Brain structure and symptom dimensions in borderline personality disorder. *European Psychiatry* 63(1): e9. doi:10.1192/j.eurpsy.2019.16

Pérez Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Revista Biomédica* 28(2). <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>

- Retamal C, P. (2001). Psicofarmacoterapia antidepresiva. *Revista médica de Chile* 129(7): 813- 818. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001000700016>.
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., & McMMain, S. F. (2019). Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry* 71(12): 164-172.
- Santangelo, P. S., Reinhard, I., Koudela-Hamila, S., Härpfer, K., Kleindienst, N., Schmahl, C., & Bohus, M. (2021). Intranasal oxytocin enhances neural processing of monetary reward cues in patients with borderline personality disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 16(3): 313-322.
- Soledad, P., & Quintero, J. (2019). Intervenciones con familiares de personas con Trastorno Límite de Personalidad basadas en la Terapia Dialéctico Conductual (DBT). *Revista ALAMOC* 2: 5-16.
- Soloff, P. H., Pruitt, P., Sharma, M., Radwan, J., White, R., & Diwadkar, V. A. (2012). Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research* 46(4): 516– 525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.003>
- Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., *et al.* (2019). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *Vertex* 29 142: 275–299.

Tellez Vargas, Jorge. (2000). La noradrenalina, su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 29(1): 50-73.

Vasic, N., Walter, H., Höse, A., & Wolf, R. C. (2008). Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders* 109(1-2): 107-116.

Vitriol, V., Sciolla, A., Cancino, A., Contreras, F., Mansilla, C., Muñoz, M. I., Suazo, C., & Jara, M. (2020). Cuidado Informado En Trauma: Un Modelo Emergente Para El Abordaje Del Subtipo Depresivo Con Historia De Adversidad Infantil. *Revista chilena de neuro-psiquiatría* 58(4): 348-362

Wainsztein AE, Castro MN, Goldberg X, Camacho-Téllez, V, Vulcano M, Abulafia C, Ladrón-de-Guevara MS, *et al.* (2021). Childhood adversity modulation of central autonomic network components during cognitive regulation of emotion in major depressive disorder and borderline personality disorder. *Psychiatry research. Neuroimaging* 318: 111394. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111394>

Autores

Lucía M. Alba-Ferrara. Estudió psicología en la Universidad de Buenos Aires (UBA). Realizó una Maestría en Neuropsicología Cognitiva en University College London. Obtuvo un doctorado en Neurociencia de la Universidad de Durham (Reino Unido). Fue becaria posdoctoral en el Roskamp Lab. en el Departamento de Psiquiatría y Neurociencia de la Universidad del Sur de Florida (EEUU) y en el Stanford Research Institute (EEUU). En 2015 regresó a Argentina para ocupar un puesto como Investigadora Adjunta de CONICET. Actualmente investiga la organización cerebral del lenguaje y el procesamiento emocional en la epilepsia en la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencia y Sistemas Complejos (ENyS). *Coautora y compiladora.*

María Carolina Dalmasso. Estudió bioquímica en la Universidad Nacional de Córdoba, realizó el doctorado en Biología Molecular y Biotecnología en la Universidad Nacional de General San Martín. Actualmente es Investigadora Adjunta de CONICET y Profesora Adjunta en la Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ). Se especializa en genética y enfermedad de Alzheimer, llevando a cabo su trabajo en la Unidad Ejecutora ENyS. Ha publicado 26 artículos científicos con referato y forma parte de consorcios de investigación internacionales. *Coautora y compiladora.*

Jimena Barbeito-Andrés. Estudió Antropología en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) y obtuvo el título de Doctora en Ciencias Naturales en la misma universidad. Actualmente se desempeña como Investigadora Adjunta de CONICET, y su tema de trabajo se centra en la influencia de diferentes factores ambientales, en especial relacionados con la nutrición, sobre el desarrollo del sistema nervioso central. Es docente de grado y posgrado en la UNLP y la UNAJ. Ha publicado 30 artículos científicos con referato y presentado los resultados de sus investigaciones en eventos de alcance nacional e internacional. *Coautora*

Noelia Sabrina Bonfili. Estudió Antropología en la UNLP y está realizando el Doctorado en Ciencias Naturales en la misma universidad. Actualmente es becaria doctoral CONICET en la Unidad Ejecutora ENyS, y docente de la UNAJ. Ha publicado artículos en revistas de alcance nacional e internacional con referato, y presentado trabajos en diversos eventos científicos. *Coautora*

Bárbara Catellani. Es médica egresada de la Universidad Nacional de Rosario. Además, realizó la especialidad de Diagnóstico por Imágenes en el Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez (HECA-Rosario). Es estudiante de la Maestría de Neurociencias de la UNAJ. En la actualidad se encuentra realizando una subespecialidad en Neuroimágenes y colaborando con investigaciones de técnicas avanzadas de imágenes resonancia magnética en el Hospital Ribera Povisa (España). Finalmente, es autora de publicaciones científicas de alcance nacional. *Coautora*

Pilar Freccero. Licenciada en Bioquímica, graduada en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. A fines de 2023 realizó el trabajo final de la carrera sobre métodos de purificación de material genético en la ENyS y en 2024 obtuvo una beca Agencia para iniciar el Doctorado en Ciencias Biológicas de la misma facultad. Actualmente también es docente de la UNAJ. Ha presentado trabajos en varios eventos científicos. *Coautora*

Brenda Giagante. Médica Neuróloga, Doctora en Medicina. Egresada de la Fac de Medicina de la UNLP. Realizó su especialidad en Neurología y posteriormente el Doctorado en Medicina en la UBA, siendo su tema “Patrones Electro Clínicos en epilepsias focales”. Actualmente se desempeña como Jefa de Servicio de Neurociencias del Hospital El Cruce (HEC), e integrante de la Unidad Ejecutora ENyS. Co-directora y docente de la Diplomatura Superior en Epilepsia y Diplomatura Superior en Neurofisiología Clínica aplicada a las Epilepsias de la UNAJ, y docente de la Maestría en Neurociencias de la UNAJ. Ha publicado 26 artículos científicos con referato y presentado los resultados de sus investigaciones en eventos de alcance nacional e internacional. *Coautora*

Paula N. Gonzalez. Obtuvo el título de Licenciada en Antropología en la UNLP y realizó el doctorado en Ciencias Naturales en la misma universidad. Se desempeña como Investigadora Principal de CONICET, y actualmente dirige la Unidad Ejecutora ENyS. Es docente de grado y posgrado en la UNLP y la UNAJ. Ha publicado más de 50 artículos en revistas

con referato y participado en numerosos eventos científicos de carácter nacional e internacional. *Coautora.*

Silvia Kochen es Investigadora Principal de CONICET, Profesora Adjunta de Neurología en la Facultad de Medicina (UBA) y doctora en Medicina, especialista en Neurología. Fue directora de la Unidad Ejecutora ENyS y dirige el Centro de Epilepsia de los hospitales J. M. Ramos Mejía y 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. Ha publicado numerosos artículos, libros y revisiones en revistas científicas. *Coautora.*

María Soledad Ladrón de Guevara. Psicóloga Clínica, Doctora en Salud Mental de Facultad de Medicina (UBA). Realizó su tesis doctoral sobre trastornos del estado de ánimo y sus correlatos neurofisiológicos en cardiopatías agudas. Trabajó como investigadora del Grupo INAAC y en el Instituto FLENI. Desarrolló la creación de nuevas políticas públicas educativas en España para la identificación de factores de riesgo emocional en población infanto-juvenil (Fundación La Caixa). Es titular de la materia Sexualidad y Salud Mental de la Licenciatura en Psicología en la Universidad de Belgrano. Actualmente se desempeña como investigadora Asistente de CONICET desarrollando sus estudios científicos en trastornos de la personalidad y factores de riesgo en población joven, en colaboración con la Unidad Ejecutora ENyS.

Julián Lamonarca. Es médico Especialista en Psiquiatría y ex concurrente Hospital T. Borda. Egresó de la escuela en

Psicoterapias Breves Héctor Fiorini y es miembro del Capítulo de Suicidiología APSA. Actualmente se desempeña como psiquiatra e investigador en la Unidad Ejecutora ENyS. También es director Médico Clínica de Salud Mental COMAVE S.A.

Nancy Medel. Es Licenciada en Psicología, Egresada de la UBA. Se especializó en Neuropsicología en el posgrado de UBA. Curso la especialización en Políticas Públicas de Niñez, Adolescencia y Familia de la UNER. Actualmente se desempeña en la evaluación neuropsicológica en la Clínica de la Memoria de los consultorios Asistencia Médica Integral (AMI) en Florencio Varela y la Unidad Ejecutora ENyS. Cumple función docente de grado en UNAJ. Coautora de artículos científicos publicados. *Coautora*

Inés Mintz. Licenciada en Psicología por la UBA. Maestranda en Neurociencias por la UNAJ. Becaria Salud Investiga (2022) y Julieta Lanteri (2023). Actualmente se desempeña como Fellow en Neuropsicología en el Servicio de Neurociencias del HEC y en la Clínica de la Memoria de los consultorios AMI y la Unidad Ejecutora ENyS. Docente y tutora de la Diplomatura Superior en Neuropsicología Clínica. Docente de la carrera de Licenciatura en Enfermería en la Universidad Nacional Arturo Jauretche. *Coautora*

Silvia Oddo. Es médica neuróloga especialista en epilepsia. Estudió en la UBA. Se desempeña como Coordinadora de la unidad de video-EEG del HEC. Realizó el doctorado en Medicina de la UBA. Actualmente es Investigadora Asistente de CONICET en la Unidad Ejecutora ENyS y docente de la Diplomatura Superior en Epilepsia, de la Maestría en Neurociencias, en la

Diplomatura en Electrofisiología y en la Diplomatura Superior de Cannabis. Miembro de Cannabis-CONICET y ARRICAME. Ha publicado más de 20 artículos científicos en revistas internacionales y presentado numerosos trabajos en eventos de alcance nacional e internacional. *Coautora*

Manuela Villanueva. Es médica recibida en la UBA. Realizó su formación en Neurología en el Hospital J. M. Ramos Mejía y una especialización en Epilepsia Clínica en el HEC. Actualmente, es estudiante en la Maestría en Neurociencias de la UNAJ y cursa su doctorado en la Facultad de Medicina (UBA). Es becaria Doctoral de CONICET en la Unidad Ejecutora ENyS, bajo el título de tesis “Dinámica de la conectividad cerebral y su relación con la memoria episódica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal”. Ha participado en numerosos eventos científicos y es autora de trabajos científicos. *Coautora*

María Bárbara Postillone. Estudió biología con orientación genética y molecular en la Universidad Maimónides, realizó el doctorado en Ciencias Naturales en la UNLP y se encuentra cursando la maestría en Neurociencias de la UNAJ. Se especializó en el estudio de la ancestría de poblaciones actuales y precolombinas de Argentina. Actualmente se desempeña como Profesional Adjunta CPA de CONICET en la Unidad Ejecutora ENyS, Ayudante Diplomada en la UNLP y Docente de la maestría en Arqueometría de la UNLP. Además, forma parte del Nodo AMBA del programa nacional PoblAr. Ha publicado artículos científicos con referato de alcance nacional e internacional, capítulos de libro, y presentados trabajos en diversos eventos

científicos nacionales. *Coautora.*

Juan Pablo Princich. Estudió Medicina en la UNC. Realizó el curso superior de Especialistas en Diagnóstico por Imágenes y el doctorado en Medicina (UBA). Actualmente trabaja como especialista en el Servicio de Neurociencias del HEC, es integrante de la Unidad Ejecutora ENyS y Profesor de postgrado en la UNAJ. Es autor de publicaciones científicas de alcance nacional e internacional, y ha participado en numerosos eventos científicos del mismo alcance. *Coautor*

Patricia Solis. Licenciada en Fonoaudiología egresada de la Universidad Nacional de La Plata. Especialista en Neuropsicología Clínica - UBA. Actualmente se desempeña en el Servicio de Neurociencias del HEC y es integrante de la Unidad Ejecutora ENyS. Co-directora y docente de la Diplomatura Superior en Neuropsicología Clínica. Docente de la Carrera de Licenciatura en Enfermería, Diplomatura Superior en Epilepsia, Diplomatura Superior en Neurofisiología Clínica aplicada a las Epilepsias y de la Maestría en Neurociencias de la UNAJ. Coordina la Clínica de la Memoria de los consultorios AMI. Coautora de artículos científicos publicados. *Coautora*

Mariana Vallejo-Azar. Es Licenciada en Antropología por la UNLP. Actualmente se encuentra en las etapas finales de la Maestría en Neurociencias (UNAJ) y de su Doctorado en Ciencias Médicas Básicas (UBA). Cuenta con una beca doctoral de CONICET en la Unidad Ejecutora ENyS, investigando cambios neuroanatómicos y de conectividad estructural en la población sana local y con epilepsia a través de neuroimágenes. Es docente

en el grado y el posgrado en UNAJ. Es autora de publicaciones científicas de alcance nacional e internacional, y ha participado en numerosos eventos científicos del mismo alcance. *Coautora*

Ivana Soledad Villella. Licenciada en Psicología por la Universidad Favaloro. Doctoranda en Psicología con orientación Cognitiva y Neurociencias (UFLO). Especialización en Neuropsicología por el Colegio de psicólogos Distrito XV. Especialización en Neuropsicología Clínica (UBA) en curso. Actualmente se desempeña en el Servicio de Neurociencias del HEC. Es docente y tutora de la Diplomatura Superior en Neuropsicología Clínica de la UNAJ. Coautora de artículos científicos publicados. *Coautora*

Magdalena Biota. Traductora pública en inglés (UNLP) y especialista en gestión de bibliotecas (UCES), tesista doctoral en ciencias sociales y humanas (UNQ). Es docente del taller de tesis en la Maestría en Neurociencias de la Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ). Desde 2013 trabaja en CONICET, y desde 2018 coordina actividades de formación académica y divulgación en la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS, CONICET-Hospital El Cruce-Universidad Nacional Arturo Jauretche). Recientemente, presentó su tesis de doctorado, cuya predefensa ya cuenta con la aprobación del jurado.

Este libro explora los avances más recientes en neurociencia, abarcando temas que van desde el uso terapéutico del cannabis hasta el tratamiento de trastornos neurológicos como el Alzheimer y la epilepsia.

A través de investigaciones realizadas en la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS), se revela la importancia de enfoques multidisciplinarios para comprender mejor el cerebro y sus trastornos.

Cada capítulo desentraña algunos misterios del sistema nervioso, presentando técnicas avanzadas como la resonancia magnética y terapias innovadoras para trastornos cognitivos y psiquiátricos. Una obra esencial para quienes buscan adentrarse en el mundo de la neurociencia.



OBRAS
COLECTIVAS
SOBRE RESULTADOS/
AVANCES DE
INVESTIGACIÓN

Secretaría de
**Investigación y
Vinculación Tecnológica**

Dirección de
**Gestión de la
Investigación**

