

“Proteger las neuronas sanas es más factible que recuperar las dañadas”

En esta entrevista, el doctor Facundo Manes, director de INECO y del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, ofrece un panorama sobre los trabajos más recientes relacionados con temas como el deterioro cognitivo, la toma de decisiones y la esquizofrenia, entre otros.

Ser parte de la Fundación Favaloro (FF) y dirigir al excelente equipo de profesionales que trabajan en su Instituto de Neurociencias es un honor y, a la vez, un desafío permanente”. Así comienza la entrevista el doctor Facundo Manes, para quien “los profesionales que integramos este proyecto pasamos a formar parte del sueño hecho realidad de uno de los argentinos más importantes del siglo XX (N. de la R.: en referencia al doctor René Favaloro).

“El objetivo principal del Instituto es brindar excelencia tanto asistencial como científica”, subraya Manes, quien además preside el grupo de investigación en Neurología Cognitiva de la World Federation of Neurology. Y especifica que, desde el ámbito asistencial la meta más importante es brindarles a los pacientes y a sus familiares y cuidadores, educación, información, orientación y acceso a los servicios necesarios para que logren el mayor grado de independencia posible, con dignidad y autodeterminación”. Desde el plano científico, “se promueve el desarrollo de un polo multidisciplinario de trabajo clínico y de investigación en Neurociencias de referencia internacional”.

En los últimos tiempos, Manes y su equipo desarrollaron varias investigaciones de gran interés relacionadas con la memoria, el deterioro cognitivo y la demencia frontotemporal, entre las más salientes.

Una prueba del equipo logró detectar, en un grupo de personas, a aquellas que presentaban mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. “En este estudio, demostramos que el olvido acelerado de información puede no ser detectado con las baterías cognitivas actuales en algunos pacientes con quejas de memoria a los que erróneamente se les dice ‘usted no tiene ningún problema porque su memoria fue evaluada y es normal’”, explica Manes.

“Nuestra hipótesis -continúa- fue que algunos sujetos que se quejaban de pérdida de memoria, realizaban la evaluación neuropsicológica de una hora y media, y esta era normal -es decir, que no había diferencias en el recuerdo a la media hora-; en realidad, no eran normales sino que presentaban problemas de memoria no detectados en la evaluación estándar porque el delay era de apenas 30 minutos entre la adquisición de la información y la evocación”. Se encontró que “el 60% de los individuos con quejas de memoria, pero que no cumplían criterios de deterioro cognitivo leve porque la evaluación de la memoria era normal a los 30 minutos, presentaban déficits en la memoria a las seis semanas. Es importante detectar a pacientes con deterioro cognitivo leve, porque este grupo tiene chances elevadas de desarrollar la enfermedad de Alzheimer o, incluso, hasta podría tratarse de pacientes con Alzheimer muy inicial”, subraya el neurólogo.

Consultado sobre cuándo son realmente preocupantes los trastornos de la memoria, el entrevistado responde que “si bien puede ser normal olvidarse esporádicamente algunas cosas, como, por ejemplo, dónde se ha dejado algún objeto, el nombre de un actor o el contenido de un artículo recién leído, la presencia cada vez más frecuente de estos síntomas debería ser un signo de alerta”. Y detalla los signos que “deberían alarmar”:

- Olvidar con frecuencia información recientemente aprendida.
- Dificultad para realizar tareas habituales y domésticas.
- Dificultad frecuente para encontrar las palabras.
- Desorientación en lugares habituales y conocidos.
- Disminución o pérdida del juicio (gastos innecesarios, propinas exageradas, etc.).
- Guardar con frecuencia cosas en lugares inapropiados (los anteojos en la heladera, por ejemplo).
- Cambios inapropiados en la conducta (irritabilidad sin causa aparente, indiferencia, etc.).
- Cambios en la personalidad (confusión, miedos, dependencia de otra persona).
- Pérdida de la iniciativa (dormir más de lo habitual, no realizar actividades).

Uno de los desarrollos recientes más interesantes en el campo de la investigación de la demencia concierne a la prevención. “La protección de las neu-

ronas intactas es más factible que la reparación de las dañadas. Retrasar la aparición del Alzheimer es un paso importante en la lucha contra la enfermedad. Si se pudiera llegar a retrasar cinco años, se reduciría drásticamente el número de personas que sufren esta enfermedad”, sostiene.

Y detalla que el término “reserva cognitiva” es un constructo hipotético utilizado para explicar cómo, ante cambios neurodegenerativos similares en extensión y naturaleza, los individuos varían considerablemente en la severidad del deterioro cognitivo.

La idea de desarrollar estrategias de prevención para el deterioro cognitivo es el resultado directo de lo que los investigadores han aprendido en los últimos 15 años sobre los factores de riesgo, epidemiología e interacciones genéticas y ambientales. “Aún no estamos seguros de las causas exactas que conducen al deterioro cognitivo. Esto significa que resulta difícil prevenirlo”. Sin embargo, Manes aclara que “existen evidencias que parecen indicar que mantenerse mental y socialmente activo, realizar ejercicios físicos regularmente, controlar los factores de riesgo vascular y mantener una dieta y un estilo de vida sano podrían reducir el riesgo de desarrollar una demencia vascular o la enfermedad de Alzheimer”.

La inteligencia

Recientemente, la prestigiosa revista *Brain* publicó un estudio desarrollado por la Lic. María Roca y Manes, de INECO y Favaloro, en colaboración con la Universidad de Cambridge, que confirma resultados previos que indican que la corteza dorsal prefrontal tendría un rol clave en la inteligencia fluida o



Dr. Facundo Manes

general. Pero, además, este trabajo demuestra que otras funciones, como la cognición social y pruebas ejecutivas más ecológicas o multitasking, se asocian particularmente con el área más anterior de esta área del cerebro (área 10 o corteza rostral prefrontal) y exceden el rol de la inteligencia general.

Otro trabajo publicado en *Brain* por el grupo de Manes y cuya primera autora fue la Lic. Teresa Torralva aborda la demencia frontotemporal (DFT), una entidad heterogénea que afecta las regiones prefrontales y la región anterior de los lóbulos temporales, aunque no en igual proporción en todos los casos. “En esta patología -describe Manes-, los síntomas más frecuentes reflejan una afectación de las áreas del cerebro responsables de las habilidades sociales, el razonamiento, el juicio y la toma de decisiones. Debido a los problemas emocionales y de conducta que caracterizan esta enfermedad, la DFT en los estadios iniciales es confundida muchas veces con trastornos psiquiátricos y puede producir un gran estrés en el cuidador del paciente”.

El interés del equipo se dirigió específicamente al estudio de la detección de los déficits ejecutivos y cognitivo-sociales de pacientes en estadios iniciales de la DFT. “Esto es importante, debido

a que muchos de estos pacientes pueden tener un desempeño normal en pruebas clásicas, aun cuando la familia observa grandes cambios de personalidad y en la conducta. Para esto, utilizamos una nueva batería de test que intentan simular más fidedignamente la vida diaria del paciente, y que fue comparada con los test tradicionales de la clínica”.

Hasta hace poco tiempo, no existían estudios que demostraran exactamente

qué combinación de pruebas podían ser las más útiles para la detección precoz de la disfunción ejecutiva en esta patología. El estudio, que contó con 35 pacientes con demencia frontotemporal y 14 controles sanos, demostró que la batería diseñada presenta mayor sensibilidad que las pruebas tradicionales en la detección de los problemas ejecutivos iniciales de pacientes con DFT (fallas en la cognición social y déficits en la toma de decisiones, entre otros). El hallazgo tiene implicancias importantes en la clínica: “Un diagnóstico temprano ayuda al manejo del paciente y de la familia que experimenta un gran estrés”.

La demencia frontotemporal es una enfermedad que ocurre, por lo general, en edades relativamente tempranas, aunque hay pacientes descriptos con patología confirmada en la segunda década de vida y a los 90 años. Esta realidad compleja la convierte en una de las dolencias neuropsiquiátricas menos reconocidas en nuestra sociedad. A su vez, “este desconocimiento representa un riesgo grave para los enfermos y su entorno”, expresa el especialista. Y explica: “El proceso de toma de decisiones humanas no es solo lógico ni computacional, sino también emocional. Y se ve afectado en diversas patologías que

involucran la corteza frontal. La variante conductual de la demencia frontotemporal se caracteriza por un cambio en la conducta social y personal, con una dificultad en la modulación de la conducta. Además existe una pérdida de la inhibición que resulta en conductas impulsivas e inapropiadas, y dificultades en la toma de decisiones”.

Pero, además, la progresión de la enfermedad conduce a una disminución en el juicio. Por lo tanto, resulta fundamental remarcar que “todo esto ocurre en un contexto en el cual los pacientes presentan escasa -o ninguna- preocupación por sus actos. Las neuroimágenes muestran atrofia frontal, y los pacientes generalmente tienen -en las etapas iniciales- preservadas habilidades cognitivas, como el lenguaje, la memoria, la atención, la orientación y el coeficiente intelectual, que no suelen alterarse”, aclara el doctor Manes.

Neurociencias y leyes

Pero lo más significativo, tal vez, es que las investigaciones acerca de las bases neurales de la toma de decisiones que está desarrollando con su grupo “son relevantes a cuestiones filosóficas más amplias, como la libertad de elección o libre albedrío. Esta se encuentra influenciada en gran medida por procesos implícitos que no necesariamente llegan a la conciencia. El daño frontal puede perturbar el funcionamiento normal de algunos de estos procesos implícitos”.

“Desde las neurociencias -continúa explicando-, se sugiere ‘que la idea de la libertad de elección, en la cual se basa nuestro sistema legal, no está apoyada por las neurociencias de la toma de decisiones’”. Por lo tanto, “bajo el sistema legal actual, los pacientes con demencia frontotemporal, cuyo daño frontal suele terminar frecuentemente en comportamientos ilícitos,

aunque mantengan la mayoría de las funciones cognitivas conservadas, serían hallados culpables, ya que la competencia se basa en test con gran énfasis en memoria, lenguaje, atención y funciones visual-espaciales desarrollados para la enfermedad de Alzheimer. La toma de decisiones es un proceso crítico que depende de sistemas neurales que resultan importantes para el procesamiento de las emociones. Aunque los pacientes con daño frontal generalmente presentan un funcionamiento cognitivo normal, muchas veces desarrollan dificultades en la planificación diaria, en las relaciones interpersonales (amigos, parejas), y sus acciones pueden derivar en grandes pérdidas financieras, sociales, emocionales y familiares. Las elecciones de estos pacientes dejan de ser ventajosas y son marcadamente diferentes de las que hubieran hecho en un período premórbido (antes de la afectación frontal). De modo que estos problemas que surgen con la disfunción frontal son difíciles de explicar en términos de conocimiento, de compromiso de las funciones intelectuales, de la comprensión del lenguaje, la memoria o la atención. Sin embargo, asociado a su intelecto normal, estos pacientes tienen anomalías en la emoción y los sentimientos, y un déficit severo en la toma de decisiones de la vida real”.

Por lo expuesto, el doctor Manes comenta que en varios países la investigación de la toma de decisiones en humanos está influenciando la idea de cómo la ley podría ser reestructurada tomando ventaja de los conocimientos actuales sobre nuestros mecanismos neurales con el objetivo de mejorar el bienestar social”. No obstante, sostiene que para desarrollar “políticas y alternativas legales que ayuden a las familias a lidiar con estos desórdenes devastadores y tan poco comprendidos”, aún falta desarrollar más investigaciones en esta área.

Investigaciones en INECO

En el Instituto de Neurociencias Cognitivas (INECO), del que Manes también es director y fundador, fue creado recientemente el Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias, a cargo del doctor Agustín Ibáñez, que está dedicado al “desarrollo de investigación de la actividad cerebral y comportamental de procesos cognitivos, afectivos y sociales (con potenciales relacionados a eventos -ERP- como principal técnica) en patologías neuropsiquiátricas”.

Desde esta mirada, continúa Manes, “nos centramos en las ciencias cognitivas y la neuropsiquiatría para el estudio de claves contextuales, coordinación del lenguaje e información no lingüística, toma de decisiones e integración de valencia semántica, procesamiento de expresiones faciales y claves sociales”.

INECO apoya diferentes programas de investigación tanto de mecanismos cerebrales básicos en humanos como de implicancia clínica, con el objetivo de permitir desarrollar estrategias eficaces de prevención, tratamiento y rehabilitación. Y para ello cuenta con un laboratorio de investigación de referencia internacional conformado por un grupo interdisciplinario conformado por neurólogos, psiquiatras, psicólogos, neuropsicólogos, terapeutas ocupacionales, fonoaudiólogos, biólogos, estadísticos y físicos. El laboratorio de INECO colabora intensamente con centros de vanguardia en el mundo.

Entre las contribuciones más importantes de este equipo, figura la identificación de las áreas cerebrales relacionadas con el proceso de toma de decisiones en humanos, los mecanismos neurales de la agresión, el rol de la ínsula en los procesos cognitivos y emocionales, las áreas cerebrales involucradas

en el desarrollo de los síntomas del déficit de atención e hiperactividad (ADHD) y el desarrollo de una batería neuropsicológica para detectar en forma temprana la demencia frontotemporal. Además, este grupo describió, por primera vez, el procesamiento emocional de pacientes con deterioro de conciencia mínima.

De las múltiples publicaciones en revistas internacionales realizadas en los últimos tiempos, sobresalen, fundamentalmente, dos. En primer lugar, una nueva investigación publicada en la revista *Journal of Attention Disorders*, titulada "Not Always Hyperactive? Elevated Apathy Scores in Adolescents and Adults With ADHD" (¿No siempre hiperactivos? Puntajes de apatía elevados en adolescentes y adultos con TDAH"), que lidera el Lic. Fernando Torrente y que introduce un novedoso concepto en la literatura actual del Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH). "Este trastorno presenta una gran paradoja clínica: si bien es el problema más comúnmente diagnosticado en la infancia, a tal punto que se lo suele considerar sobrediagnosticado, en el caso de la adolescencia y la adultez pasa exactamente lo contrario, ya que suele pasar inadvertido en la mayoría de las consultas que estas personas realizan en búsqueda de una respuesta a sus dificultades reales. Contra esta tendencia, existen estudios confiables que muestran que más de la mitad de las personas diagnosticadas de manera certera en la infancia, continúan presentando este problema en la adultez".

El dato aportado no es menor porque la presencia de TDAH en la adolescencia y la adultez se asocia a enormes consecuencias funcionales en el rendimiento académico (secundario y universitario) y laboral de quienes lo padecen. Al respecto, Manes advierte que "por el contrario, cuando se realiza un diagnóstico correcto y se ofrece un tratamiento adecuado, las posibilidades de

estas personas de mejorar en su funcionamiento se amplían notablemente. En este sentido, nuestro trabajo aporta una faceta novedosa sobre dicho trastorno, que tiene impacto en la forma de entenderlo, y también de tratarlo".

Y detalla: "Históricamente, el TDAH ha sido definido por tres principales tipos de síntomas: los déficit cognitivos (que incluyen las dificultades en la atención

“El proceso de toma de decisiones humanas no es solo lógico ni computacional, sino también emocional. Y se ve afectado en diversas patologías que involucran la corteza frontal”.

y las dificultades en el funcionamiento ejecutivo), la impulsividad y la hiperactividad. En este estudio, se mostró que estos pacientes presentan, además, serias dificultades motivacionales asociadas a un mal rendimiento cognitivo".

En la muestra de pacientes con TDAH, se observó un nivel de apatía importante, en comparación con las personas que no presentaban este trastorno. "Esto implica que parte de sus dificultades pueden ser atribuidas a una capacidad inadecuada de generar y sostener la motivación necesaria para el logro de las metas. Este efecto se observó más notoriamente en un subtipo de TDAH, denominado 'puramente inatento', que no presenta hiperactividad, que presentó los valores más altos de apatía. Estos valores, a su vez, se relacionaban con un funcionamiento

intelectual más pobre y déficits cognitivos más acentuados".

Para el neurólogo, este estudio resulta "alentador" en el aspecto terapéutico. Y explica por qué: "Si la motivación está involucrada en parte de las dificultades atribuibles a este trastorno, la posibilidad de mejorar el rendimiento mediante el aumento de la motivación se convierte en una hipótesis plausible. La motivación es un fenómeno biológico, psicológico y social. Desde el punto de vista biológico, depende del lóbulo frontal, en sus áreas mediales y otras vías y estructuras neurales relacionadas, que según se ha estudiado, están comprometidas en el TDAH. De hecho, algunos de los medicamentos que se utilizan eficazmente son estimulantes, es decir, drogas que actúan sobre la dopamina y que operan sobre los mecanismos de la motivación".

"Desde el punto de vista psicológico y social -continúa-, la motivación depende de la sumatoria de aprendizajes exitosos (o su contrario) a lo largo de la vida y de la influencia del entorno. Los tratamientos psicológicos de tipo cognitivo-conductual utilizados para estas dificultades también pueden ser útiles para aumentar la motivación a lo largo del tiempo en estos pacientes".

El otro trabajo del grupo encabezado por el doctor Agustín Ibáñez, del Laboratorio de Psicología Experimental de INECO es sobre la esquizofrenia, uno de los trastornos psiquiátricos más estudiados, que afecta a aproximadamente el 1% de la población mundial, y fue publicado en la revista científica internacional *Schizophrenia Research*. "Los resultados de estudios de familias, de adopción y de gemelos, han demostrado la existencia de un componente heredable en la etiología de la esquizofrenia, pero no existen evidencias de un componente genético único. Más bien se trataría de una vulnerabilidad genética básica. Una gran cantidad de estudios ha sugerido que la esquizofrenia tiene una predisposición fami-

liar. Y la mayoría de los déficits cognitivos/afectivos detectados en pacientes, son detectados también, en grados relativamente menores, en sus familiares directos”, describe Manes.

Precisamente, una de las principales afectaciones en esquizofrénicos se evidencia en la cognición social, que es “una colección de habilidades inferenciales que nos permiten desempeñarnos en el mundo social”. Particularmente, la detección de *faux pas* (pasos en falso sociales, o más familiarmente “metidas de pata”) constituye un logro muy avanzado en el desarrollo de dichas habilidades sociales.

“La identificación del *faux pas* requiere la integración de aspectos emocionales (por ejemplo, empatizar) y cognitivos (hacer inferencias) de acuerdo con un contexto social particular. Según la hipótesis de una vulnerabilidad genética básica, el Laboratorio de Psicología Experimental de INECO investigó si los familiares de primer grado de esquizofrénicos presentaban déficits en pruebas de cognición social, aunque no necesariamente con la misma severidad que los pacientes esquizofrénicos”.

En este contexto, surgió la búsqueda de endofenotipos, con especial énfasis en el estudio de los familiares. “Endofenotipo es la expresión observable o medible de la vulnerabilidad para la enfermedad, que es transmitida de forma hereditaria”, aclara. Y especifica que “un endofenotipo aparece como una variable intermedia entre la acción del gen y la aparición de la patología clínica observable. La idea es que la esquizofrenia puede ser ‘descompuesta’ en múltiples marcadores de endofenotipos. Estos marcadores deben estar presentes también, en menor grado, en los familiares directos de los pacientes. De esta manera, estaríamos en mejores condiciones de establecer la identificación de los genes que serían los responsables de provocar la vulnerabilidad para la aparición de determinadas patologías”.

El investigador reconoce que “buscar genes que se encuentren asociados al cuadro clínico de la esquizofrenia es como buscar ‘una aguja en un pajar’”, pero “es más efectivo buscar marcadores genéticos de aspectos más específicos de la enfermedad. Entonces, con el objetivo de determinar si déficits específicos de la cognición pueden ser considerados rasgos heredables presentes en la esquizofrenia y sus familiares, fueron examinados pacientes esquizofrénicos, familiares directos sin ningun-

“Debido a los problemas emocionales y de conducta que caracterizan esta enfermedad, la DFT en los estadios iniciales es confundida muchas veces con trastornos psiquiátricos y puede producir un gran estrés en el cuidador del paciente”.

na patología psiquiátrica y participantes control pareados por edad, género y nivel educacional. Todos los participantes fueron examinados con diversas medidas cognitivas”.

El estudio encontró que los pacientes esquizofrénicos presentan dificultades importantes para comprender los estados mentales ajenos. En particular, “los pacientes eran incapaces de comprender adecuadamente aspectos sutiles de la cognición social, especialmente el denominado ‘tino social’. Y el ‘paso en falso’ se produce cuando se viola este ‘tino social’ o alguna regla social. Los pacientes esquizofrénicos no detectaban adecuadamente la apari-

ción de esos pasos en falso presentados mediante una prueba estandarizada. Sorprendentemente, los familiares de primer grado, presentaban exactamente la misma dificultad. Mientras que los pacientes y los familiares no presentaron déficits en tareas de cognición social más básicas (por ejemplo en la detección de estados emocionales ajenos)”.

Aunque existen reportes de déficits en la detención de *faux pas* en esquizofrénicos, este estudio evidencia que los familiares directos también presentan dicho déficit. “Este estudio ha mostrado que aspectos complejos de la cognición social están afectados en los familiares directos de la esquizofrenia, y promueven el estudio de dichas habilidades sociales como posible endofenotipo. Estos estudios apoyan nuevas teorías que apuntan a un déficit neurocognitivo básico en la esquizofrenia y los resultados son relevantes porque evidencian que los familiares de esquizofrénicos presentan marcadores neurocognitivos, y constituyen una población en riesgo o con mayor vulnerabilidad psiquiátrica”, resume Manes.

Y agrega que si bien actualmente existe una tendencia mundial a considerar a los familiares de esquizofrénicos como una población en riesgo con mayor vulnerabilidad genética y con déficits neurocognitivos sutiles, en nuestro país, no son considerados por el Ministerio de Salud como una población en riesgo. De modo que al evidenciar un déficit específico en ellos, este estudio ofrece una base sólida para la elaboración de futuros programas de prevención y apoyo terapéutico para familiares directos de esquizofrénicos. Adicionalmente, “la búsqueda de endofenotipos en sí misma resulta de gran ayuda para una mejor definición diagnóstica de la enfermedad y es la base para futuros estudios sobre los factores etiológicos (epigenéticos), que contribuyen a la expresión de la enfermedad”, concluye el neurólogo. ■