

Pasantía final de grado Andrés Méndez

Orientado por Rodolfo Ferrando



Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDeLaR

Licenciatura en Biología Humana,

Marzo 2015



**Estudio de la activación funcional durante la tarea de Wisconsin en
adultos mayores y su posible uso en estudios longitudinales de la
enfermedad de Alzheimer.**

Estudio de la activación funcional durante la tarea de Wisconsin en adultos mayores y su posible uso en estudios longitudinales de la enfermedad de Alzheimer.

Estudiante: Andrés Méndez

Orientador de Pasantía: Rodolfo Ferrando, Centro de Medicina Nuclear, H de C.

Co-orientadora: Alicia Silveira, Policlínica de Neuropsicología, Instituto de Neurología, H de C.

Lugar de realización: Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas

RESUMEN

Estudios de daño o enfermedades neurodegenerativas muestran evidencia de una reorganización funcional del tejido nervioso. Se plantea que, frente al envejecimiento y deterioro cognitivo, la corteza prefrontal es un elemento crucial en esta reorganización. Los abordajes aún no logran unificar la evidencia proveniente de los modelos cognitivos, datos comportamentales, la neurofisiología y la neuropatología. La comprensión del deterioro en relación a los posibles mecanismos compensatorios o factores de resiliencia es un área de creciente estudio y con interesantes posibilidades para ofrecer explicaciones no solo de las formas de enfermar del cerebro sino de su funcionamiento en condiciones saludables. Como resultado podrían diseñarse alternativas a terapias que aún no han logrado dar una respuesta satisfactoria a enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA). Esto implica el estudio no solo de las áreas en deterioro sino un enfoque en las áreas conservadas en la enfermedad. Una posibilidad es el uso de protocolos de activación mediante neuroimagen que pudieran apuntar a dichas zonas y pudieran ser aplicados a poblaciones clínicas. Con este objetivo, se diseñará un protocolo de activación con SPECT con la tarea de Wisconsin y se discutirán los resultados en relación a su posible uso como herramienta para evaluar los posibles mecanismos compensatorios en relación a los patrones degenerativos, variables socio-educativas y la reserva cognitiva.

Palabras clave: Tarea de Clasificación de Wisconsin, Enfermedad de Alzheimer, Reserva cognitiva, SPECT.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El presente trabajo inicia con una definición de la enfermedad de Alzheimer (EA) y sus rasgos característicos en el plano biológico y cognitivo. Se describirán, a su vez, variables asociadas al envejecimiento y al rol del cerebro en los procesos cognitivos, debido a su importancia para la comprensión de la EA. Sin pretender hacer una revisión exhaustiva, se pretende dar cuenta de la complejidad de la aproximación a dicha enfermedad y de las controversias en el estudio de las bases neurales de la cognición y del envejecimiento. A su vez, se dedicará una sección a las propuestas de compensación vinculadas a la EA y al envejecimiento, y a las discusiones en torno a cómo estudiar dicha reserva. Se hará hincapié en la necesidad de investigar la enfermedad en su evolución y en sus patrones de activación, entendiendo que el esfuerzo del cerebro para sostener las tareas de la vida cotidiana debe comenzar años antes de la detección de los síntomas, como se ha descrito. Específicamente, se apuntará a estudiar las bases neurales utilizadas en la enfermedad de Alzheimer para resolver tareas de control cognitivo que activen la corteza prefrontal, la cual ha sido asociada a la posibilidad de compensar los daños. Esto implica diseñar protocolos que midan la activación cerebral, lo cual precisa de tareas cuya actividad sea conocida y detectable por técnicas de neuroimagen. Con este fin, se hará un repaso de los modelos asociados a la corteza prefrontal y de las bases neurales de la tarea de Wisconsin, una tarea asociada a la activación prefrontal que a su vez recluta áreas de corteza posterior. Finalmente, se describirá el diseño de un protocolo de activación con dicha tarea y se analizarán los resultados. El SPECT, a pesar de no ser una herramienta muy utilizada para el estudio de la cognición, es una técnica utilizada en la clínica en forma rutinaria y de fácil acceso que podría ser utilizada en protocolos con el fin antedicho. De interés a futuro es promover el diseño de estudios longitudinales que puedan evaluar la existencia de activaciones implicadas en compensaciones correlacionadas con un buen desempeño, como han sido descritas en otros estudios de corte transversal, permitiendo estudiar la naturaleza de las mismas en relación a otras variables y a los patrones de evolución de la enfermedad. Este tipo de diseños podría fomentar la comprensión de los factores involucrados y el desarrollo de intervenciones eficaces.

Definición de la EA

La EA es la causa más común de demencia y está definida como una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por un determinado espectro clínico cognitivo-conductual y hallazgos neuropatológicos específicos (Labos et al., 2008). Estudios mundiales

estiman que había cerca de 24.3 millones de personas con demencia en el mundo en el 2001 y predicen que aumentará a cerca de 42.3 millones para el 2020 y 81.1 millones en el 2040 (Ballard et al., 2011). La prevalencia de EA varía según la región. Los principales factores de riesgos incluyen la edad, la genética, síndrome de Down, estilo de vida (ocupación, educación, actividad física, obesidad, tabaquismo), diabetes, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, etc.

Al día de hoy, a pesar de conocerse complejos procesos que forman parte de la degeneración neuronal, el disparador de la misma sigue dando lugar a discusión. Debates entre expertos postulan que el diagnóstico de la enfermedad debería realizarse en base a evidencias clínico-biológicas y sugieren necesaria la distinción entre la “Patología de Alzheimer” y la “Enfermedad de Alzheimer” para una mejor comprensión de los hallazgos clínicos y de investigación (Dubois et al., 2010). De esta manera, la EA propiamente dicha, correspondería a la presencia de la neuropatología típica más los síntomas cognitivos correspondientes.

Se hace fundamental, a la hora de investigar las afecciones del sistema nervioso central, poder distinguir el gran número de variables que se ponen en juego y complejizan el análisis de los resultados experimentales. La variabilidad de la EA en cada paciente es evidencia de la complejidad de dicha enfermedad y de la dificultad de vincular las afecciones cerebrales al tipo de consecuencias cognitivo-conductuales y emocionales. Rubinstein y Politis ponen incluso en crisis el concepto mismo de enfermedad refiriéndose al hecho que “la EA no es una enfermedad en sentido estricto, sino un síndrome anatomoclínico, muy heterogéneo desde el punto de vista etiopatogénico. En consecuencia, no es extraño que exista una gran variabilidad en su evolución y en su expresión clinicopatológica”(Rubinstein et al., 2009). Esta variabilidad genera un conflicto a la hora de sacar conclusiones en el marco de la investigación. ¿Cómo se interpretan los datos que se alejan de los promedios? ¿Con qué grado de convicción se puede hablar de los mecanismos de la EA como únicos e invariables? Responder estas preguntas es indispensable, no solo para avanzar en la comprensión de las demencias y afecciones del cerebro, sino además para poder distinguir qué es más eficaz dentro de los diferentes métodos que se utilizan para lidiar con dicha patología.

Clínica y neuropatología de la EA

Respecto a la neuropatología, los dos marcadores neurotóxicos reconocidos como sello de la EA son la acumulación extracelular de placas de amiloide (formadas por agregados de péptidos de

beta amiloide) e intracelular de ovillos neurofibrilares (formados por agregados de proteína Tau) (Ballard et al., 2011). Las rutas que conectan ambos fenómenos neuropatológicos han sido sugeridas sin ser comprobadas. En las formas típicas de la EA, dichas alteraciones afectan la corteza entorrinal, el hipocampo y estructuras temporales mediales relacionadas, expandiéndose luego hacia áreas neocorticales de asociación.

Por otro lado, el rol de la acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer ha sido objeto de discusión. Las primeras hipótesis postularon a la acetilcolina el mismo rol que la dopamina en el Parkinson (Mesulam, 2004). Actualmente, sin embargo, el rol de la acetilcolina no se considera tan central como los primeros autores postulaban. Hay evidencia de interacción entre el metabolismo colinérgico y las rutas neuropatológicas de la EA. Por otro lado, la inervación colinérgica de la corteza prefrontal y límbica se correlaciona con un rol del neurotransmisor en la cognición, sobre todo en la memoria y la atención (Mesulam, 2004). Resta aún mucho por investigar, sobre todo en etapas tempranas, las cuales no han sido objeto de investigación suficiente en relación al déficit colinérgico.

En cuanto a los síntomas cognitivos, el DSM IV-TR describe “trastornos de memoria y al menos uno de los siguientes disturbios cognitivos: afasia, apraxia, agnosia y síntomas disejecutivos.” Dichos síntomas deben ser lo suficientemente severos como para afectar el funcionamiento social y laboral respecto al nivel previo del paciente y a los cuales se suman los síntomas conductuales en general no descritos como centrales de la patología, como apatía, depresión, alucinaciones, etc., pero esenciales para el trato con el paciente.

En su presentación clínica, la EA puede ser muy variable. Para explicar dicha variabilidad, varios modelos han sido propuestos: el modelo de fases, el modelo de compensación y el modelo de subtipos (Rubinstein et al., 2009). El modelo de fases postula una desintegración continua y las diferentes presentaciones clínicas se explican por ser diferentes etapas de la EA. Para el modelo de compensación, distintos procesos neurobiológicos compensatorios se oponen a la degeneración celular, explicando la heterogeneidad. Dicha teoría refiere al concepto de reserva cerebral y reserva cognitiva buscando explicar cómo cerebros muy afectados conservan sin embargo habilidades cognitivas a diferencia de otros menos afectados. Por último, el modelo de subtipos describe diferentes subtipos de la EA. Por ejemplo, el modelo de subtipos de Mayeux reporta la existencia de cuatro subtipos: benigno, típico, extrapiramidal y mioclónico (Rubinstein et al.,

2009). Recientemente, estudios neuropatológicos han descrito 3 subtipos según la distribución de los ovillos neurofibrilares de proteína Tau: predominantemente límbico (compromiso predominante del hipocampo y sectores límbicos), preservación hipocampal (mayor afectación de corteza de asociación en comparación con el hipocampo), y típico (compromiso balanceado de hipocampo y corteza de asociación) (Murray et al., 2011). Una correlación entre los subtipos y el déficit cognitivo parecería señalar que el subtipo con preservación del hipocampo sería más propenso a un déficit cognitivo más pronunciado y de curso más rápido.

El hallazgo de ausencia de correlación entre la neuropatología y los síntomas genera dificultades en la definición, como se ha dicho, pero a su vez vuelve a traer una pregunta que se había superado: ¿es el Alzheimer una enfermedad neurológica o psiquiátrica? (Gzil, 2009). No es este un intento de promover un cambio radical, sino de sumar a la EA a otras enfermedades que a su vez cuestionan el nivel de conocimiento que se tiene entre la neurobiología y la neuropsicología, como el déficit atencional y la esquizofrenia, entre otros. Son muchas las variables en juego descritas y entre ellas se cuentan también procesos inflamatorios, afección vascular, variantes genéticas, coexistencia de diferentes fenómenos neuropatológicos, forma en la que se pierde la conectividad, afección de otros neurotransmisores, etc. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de información que surge de los estudios moleculares, neuropsicológicos y genéticos, algunos autores describen un vacío epistemológico, resultante de la extrapolación casi directa de hipótesis mayormente moleculares en el campo de las demencias a niveles más “altos” como las redes neurales y el comportamiento de los individuos (Kuljis, 2009). Esta dificultad, según estos autores, y al igual que para Gzil, es solo la consecuencia más tangible de la ausencia de un marco desde el cual entender el comportamiento humano y la cognición como propiedades emergentes del cerebro.

Cerebro y envejecimiento

El porcentaje de personas con EA aumenta considerablemente con la edad, haciendo que el envejecimiento sea una variable crucial para la comprensión de la enfermedad. Una dificultad en la investigación, sin embargo, surge del hecho que el paso del tiempo no es una variable manipulable lo cual complica el entendimiento de lo que sería un proceso de envejecimiento. Pero, ¿cómo diferenciamos lo que entendemos como procesos del paso del tiempo, no solo cerebrales sino del organismo en su totalidad, de los procesos patológicos? Más específicamente, para el estudio de los cambios cognitivos es necesario distinguir qué cambios corresponden a

fenómenos compensatorios o desarrollo de nuevas estrategias y qué cambios corresponden al envejecimiento.

Una posibilidad es realizar el seguimiento de personas a lo largo del tiempo. Esto conlleva diversas dificultades además de la inversión de tiempo. Para sortear dicha dificultad se recurre muchas veces a estudios transversales entre grupos de diferentes edades. Ambos tipos de dispositivos influyen en los resultados. Los estudios entre grupos tienden a maximizar las diferencias entre ellos por diferencias de cohorte (influencias históricas como la educación, cultura, rango socio-económico, etc.). Por otro lado, los estudios longitudinales tienden a minimizar las diferencias (Hedden & Gabrieli, 2004).

A pesar de esto, numerosos estudios han logrado extraer conclusiones acerca de los cambios del cerebro con el envejecimiento. En una revisión, Park y col. resumen tres tipos de cambios con el envejecimiento (Park & Reuter-Lorenz, 2009): estructurales, funcionales y neuropsicológicos. Dentro de los cambios estructurales con la edad, refieren una disminución volumétrica, atrofia en zonas de la corteza, cambios en la sustancia blanca y disminución de receptores dopaminérgicos. Los análisis corticales describen zonas de corteza afectadas tanto por la EA como por el envejecimiento normal (ej. corteza prefrontal dorsolateral y parietal inferior), algunas afectadas mayormente por la EA (ej. corteza temporal medial) y otras afectadas por el envejecimiento sin efecto de la EA (ej.: corteza calcarina) (Bakkour et al., 2013; Raz et al., 1997).

Dentro de los cambios neuropsicológicos, se habla de disminución en la velocidad de procesamiento, en la memoria de trabajo, en la capacidad de inhibición y también de una mayor propensión a la distracción por ruido en las señales (Frisina & Frisina, 1997; Rousselet et al., 2010) y mayor procesamiento de estímulos irrelevantes (Healey et al., 2008). Por último, dentro de los funcionales, describen una tendencia hacia la activación frontal (modelo de PASA) (Davis & Cabeza, 2008), la bilateralidad (modelo de HAROLD) (Cabeza et al., 2002), hiperactivación de los mismos circuitos usados en edades más tempranas (CRUNCH) (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008), muchas veces correlacionada con un mejor desempeño. Según cómo se den estos procesos, un cerebro va a envejecer y hacer frente al envejecimiento de diferente manera. Algunos autores proponen que las diferencias individuales en el envejecimiento normal son probablemente debido a la variabilidad en la integridad de la corteza prefrontal (Hedden & Gabrieli, 2004).

Hablar sobre la EA implica hablar de envejecimiento, dado que uno de los factores de mayor incidencia en la prevalencia de la EA es el paso del tiempo. Como ya se dijo, la población con EA crece con la edad. Esta relación se hace más directa dada la evidencia de que la EA se empieza a manifestar muchos años antes, a través de un deterioro cognitivo leve, aunque no todas las personas con dicho deterioro van a padecer EA (Morris et al., 2001; Petersen, 2001; Sun et al., 2014).

Cerebro y cognición

Se ha hablado de los síntomas mnésicos y de los correlatos neuropsicológicos del envejecimiento. A su vez, se ha hablado de la relación entre deterioro y cognición. Esto se debe a que, a diferencia de lo sostenido por Aristotéles, hace muchos años ya que la ciencia postula que el cerebro es la sede de la “mente” y la “inteligencia”.

En el prefacio del libro de “Mind and Brain”, Raymond Nickerson hace un repaso de los grandes hitos en relación al surgimiento de las neurociencias cognitivas (Uttal, 2011). El interés acerca de la posibilidad de asociar funciones específicas con áreas diferentes del cerebro empezó, según él, en el siglo XIX, cuando la localización se basaba primordialmente en el estudio de los efectos de lesiones cerebrales en diferentes partes del cerebro en varias funciones psicológicas y muchas veces con especulaciones creativas. Anteriormente, Thomas Willis, un médico inglés del siglo XVII y autor de *Cerebri Anatome* (1664), creía que la memoria estaba localizada en los giros corticales del cerebro (y no en el cerebelo), porque observó que es la sien y la frente, y no al parte de atrás, que frotamos cuando deseamos recordar algo. El médico alemán Franz Joseph Gall (1758-1828) desarrolló la idea de inferir propiedades psicológicas de la detallada forma del cráneo de las personas. Es probable, para Nickerson, que el primer intento serio de localizar funciones en el cerebro de forma empírica debería considerarse el del médico francés Paul Broca (1824-1889), quien realizó estudios post-mortem del cerebro de personas que sufrían parálisis y afasia, encontrando lo que se denominó el área de Broca. Por otra parte, el incidente más publicitado involucrando el estudio de la localización de funciones cerebrales en consecuencia de un accidente, aunque discutido, fue sin duda el caso de Phineas Gage en 1848.

La idea de que el flujo sanguíneo local del cerebro está íntimamente relacionado con la función cerebral es sorprendentemente vieja. El fisiólogo italiano Angelo Mosso, en el siglo XIX, monitoreaba las pulsaciones del cerebro adulto a través de defectos en el cráneo de las personas.

Notó que cuando los sujetos realizaban tareas como cálculos matemáticos, el número de pulsaciones aumentaba. Sus observaciones lo llevaron a concluir, de una forma un poco apresurada, que la función cerebral precedía el flujo sanguíneo (Raichle, 2009).

Posteriormente en el último siglo, el desarrollo de técnicas de estimulación, los avances en neurocirugía (con los casos de lobotomía o las transecciones del cuerpo calloso) y el desarrollo de técnicas de neuroimagen, promovieron una enorme cantidad de estudios en relación al rol del cerebro. A pesar de los grandes avances, las posibilidades que ofrece la neuroimagen han dado lugar a grandes controversias y posturas extremas. Los tipos de medidas vinculadas al cerebro pueden ser de naturaleza muy diversa: cambios eléctricos de neuronas individuales o conjunto de neuronas, medidas de perfusión cerebral, medidas de la fracción de consumo de oxígeno, medidas de señales magnéticas dependientes del nivel de oxígeno en sangre, medición de la activación del sistema nervioso vegetativo, análisis de factores o hormonas en la sangre, medidas de grosor cortical, correlatos comportamentales de lesiones o patologías neurológicas o psiquiátricas, entre otras; tanto en humanos, modelos animales o en tejidos sintetizados en laboratorio. Esto hace que la cantidad de información y de tipos de estudios sea muy vasta.

El estudio de la cognición con PET fue impulsado de gran manera por los psicólogos cognitivos de 1980, a través del uso de teorías de procesamiento de la información. La estrategia del estudio de la mente de Franciscus C. Donders, quién infirió el tiempo de procesos mentales a través de la sustracción de tiempos de reacción en dos situaciones diferentes, fue transferida y usada para el diseño de tareas experimentales con neuroimagen, particularmente PET y fMRI (Raichle, 2009). El desarrollo de dichas técnicas dio lugar a un entusiasmo muy grande sobre la posibilidad de buscar localizaciones en el cerebro y responder la pregunta de “¿dónde?”. Para esto se ha utilizado la detección de la actividad cerebral a través del aumento del consumo metabólico o de perfusión neuronal. Esto ha sido criticado en diversos ámbitos en los años recientes, denunciando lo reduccionista del planteo, no solo desde el punto de vista de las asunciones teóricas que esta pregunta postula, sino por estudios que muestran que la excitabilidad cerebral puede no ir acoplada al consumo metabólico, que la actividad cognitiva puede no implicar consumo metabólico sino coherencia de fase entre circuitos neurales (ver la propuesta de Buzsáki, 2006) y por los avances en el estudio de la conectividad cerebral.

No solo importa definir en qué nivel se mire (celular, circuital, etc.) y con qué técnica, sino a su vez

cuál es la pregunta que se hace según el tipo de diseño y qué consigna comportamental sigue el sujeto. Desde esta perspectiva se han hecho estudios de correlación con estímulos externos (con análisis de sustracción o correlación), o comparación entre tareas (asunción de 'pure insertion' en diseños de sustracción como los de Donders, o como alternativa, diseños paramétricos o factoriales) (Culham, 2004). La necesidad de comparación entre estados viene de la mano también con el poco poder que tienen aún muchas técnicas. En neuroimagen, por lo general los niveles de activación deben ser considerados relativos a otra condición. La señal en un área determinada depende de muchos factores como el consumo metabólico y la localización respecto del detector (más aún en señales con más ruido en algunas regiones que en otras). De esta forma, el nivel absoluto de la señal es relativamente insignificante por sí solo. Todos los estudios de neuroimagen se basan en una lógica de sustracción para darle sentido a los datos (Culham, 2004)

Una pregunta muy relevante para la psicología es ¿en qué nivel se esperan encontrar las explicaciones de los procesos cognitivos? Muchos investigadores critican a su vez el reduccionismo que se observa muchas veces en el pasaje de funciones cognitivas a modelos neurales. En un artículo de 2003, Michael Posner defiende el uso de la neuroimagen y entiende que este tipo de críticas provienen de apoyarse en concepciones teóricas que están aún en desarrollo. Posner asegura que el perfeccionamiento de los diseños experimentales trae información cada vez más precisa, lo cual a su vez modifica los modelos previos como debe ser en una ciencia empírica (Posner, 2003). Posner cita ejemplos de las tareas de reconocimiento de caras, diseños en tareas de atención y el uso de neuroimagen en el estudio de las lesiones cerebrales específicas.

De acuerdo a Michael Anderson, debido a los avances en la tecnología y a las preguntas que postulan los hallazgos empíricos y teóricos, los investigadores en el área de la neurociencia cognitiva han empezado a explorar las categorías que el cerebro usa para interpretar el mundo y usar estas interpretaciones para revisar las categorías básicas de la psicología (Anderson, 2015). Este debate ha sido motivado de gran manera por el hallazgo que los procesos cognitivos de los modelos contemporáneos (atención, percepción, memoria, etc.) no mapean en el cerebro de una manera directa: los procesos cognitivos requieren generalmente de un gran número de regiones, y cada región por lo general está implicada en diferentes procesos cognitivos. Para Anderson, se podría distinguir tres grupos de opiniones en relación al tipo de reforma que va a resultar de estas revisiones: conservadores, moderadas y radicales. Las opiniones conservadoras sostienen que la revisión se dará en los confines del vocabulario usado actualmente para la descripción de los

modelos de las ciencias cognitivas, lo cual permitirá el mapeo de dichas propuestas en el cerebro. La reforma principal resultaría de considerar la evidencia neurobiológica en la descomposición de los procesos cognitivos. Los moderados consideran que muchos elementos de la ontología actual son constructos los cuales en muchos casos no tienen realidad psicológica. Estas opiniones postulan que un detallado examen de la respuesta del cerebro durante experimentos diseñados para manipular dichos constructos revelará la verdadera naturaleza de los mismos. Estos sostienen, al igual que los conservadores, que un set de operaciones mentales mapearán claramente en el cerebro. Por último, los radicales defienden la revisión de las categorías más fundacionales de la psicología, a la luz de la evidencia de las neurociencias y la biología evolutiva. Estas opiniones postulan la necesidad de dividir las operaciones mentales de forma diferente, y que el mapeo directo en el cerebro no será tan directo. En muchos casos, las opiniones más radicales defienden que el cerebro está caracterizado por el uso y re-uso de la mismas regiones para propósitos diferentes (Anderson, 2010). Esto implicaría, por ejemplo, que un circuito neural asociado con el control motor será utilizado, por ejemplo, para la cognición social. A su vez, se propone que las funciones cognitivas serían mejor caracterizadas usando el lenguaje que es apropiado para describir los sistemas en los cuales se sustentan en etapas más tempranas del desarrollo (sensorio-motores en el caso del ejemplo de la cognición social). Las tres posturas, de todas formas, rechazan la autonomía de la psicología respecto de las neurociencias. Según Anderson, no se trata de reducir el dolor a las fibras C o los procesos cognitivos a equilibrios electroquímicos, sino de debatir los requisitos ontológicos para una ciencia unificada de la mente y el rol apropiado de la evidencia neurobiológica en la construcción de dicha ontología (Anderson, 2015).

A pesar de que uno quiera evitar caer en este debate (que sin dudas excede este trabajo) a la hora de analizar el deterioro asociado a la enfermedad de Alzheimer, este tema está en la base de muchas de las discusiones. Una más que relevante, como ya fue discutido, es la concepción de la enfermedad misma. ¿Debería llamarse EA a cualquier neuropatología con patrón similar a la descrita, incluso ante la ausencia de síntomas comportamentales claros? Por otro lado, la discusión de qué factores llevan a algunos sujetos a resistir más a la patología se apoya no solo en aspectos genéticos, sino que busca una relación entre la historia del sujeto, que debería incluir una perspectiva de los aspectos cognitivos (no solo escolaridad, aspectos laborales, eventos traumáticos, sino a su vez manejo del lenguaje, manejo de la cognición social, estilos cognitivos, entre otros) y eso se basa en la asunción de que la mente y el cerebro presentan una relación

directa, lo cual influye de manera deliberada (o a través de presupuestos no considerados) en los diseños experimentales. Estudios longitudinales que relacionen los patrones de deterioro con el funcionamiento cerebral y los síntomas asociados, no solo se verán beneficiados por mejores modelos, sino que quizás podrán colaborar con la comprensión de dicha relación.

Reserva cognitiva

Como ya vimos, el cerebro sano está sujeto a múltiples factores de deterioro. El estudio de las enfermedades neurodegenerativas ha hecho crucial el comprender de qué manera el cerebro lidia con estos factores para poder distinguir los procesos propios de una patología determinada de otros procesos degenerativos del envejecimiento. Algunos autores, sin entrar en los procesos patológicos, describen el potencial y las estrategias del cerebro para mantener sus funciones. Park y Reuter-Lorenz usan el término “andamiaje” (*scaffolding*) (modelo STAC) para denotar aquellos procesos que resultan en cambios en el funcionamiento del cerebro mediante el fortalecimiento de conexiones existentes, formación de nuevas conexiones y desuso de conexiones que se han hecho débiles (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Los modelos de CRUNCH, HAROLD y PASA entrarían dentro de estos cambios.

Otros autores, manejan los términos de reserva cerebral, mantenimiento cerebral (*brain maintenance*) y reserva cognitiva para referirse al potencial del cerebro de lidiar no solo con el envejecimiento sino además con el daño, indiferentemente de su origen. La noción de reserva (en general) surge de no encontrar una relación directa entre el grado de daño o patología cerebral y la manifestación clínica de ese daño (Stern, 2002). De esta manera, este concepto busca comprender qué factores se ponen en juego a la hora de explicar la diversidad de grados de tolerancia del cerebro a daños vasculares, degenerativos, traumáticos, infecciosos, etc. (Sumowski et al., 2010; Wolf et al., 2004; Basso & Robert, 2010).

El concepto de reserva cerebral refiere a medidas cuantitativas como el tamaño del cerebro y el número de neuronas o de conexiones sinápticas (Stern, 2002). De acuerdo a este modelo, existiría un umbral a partir del cual los déficits clínicos comienzan a ser aparentes y aquellas personas con mayor reserva tolerarían mayor daño antes de alcanzar dicho umbral. Este modelo no es suficiente ya que la asociación de mayor tamaño o número de conexiones no correlaciona necesariamente con mejor funcionamiento. El concepto de ‘*brain maintenance*’, por su parte, busca estudiar los factores que promueven el mantenimiento cerebral que podría explicar por qué las diferencias

individuales en la manifestación de cambios cerebrales asociados a la edad y a la patología brindan a algunos la posibilidad de no mostrar deterioro cognitivo a edades tardías (Nyberg et al., 2002).

Por otra parte, la reserva cognitiva puede implicar dos conceptos. Por un lado, que algunos circuitos podrían ser más resistentes al daño que otros (más similar a los conceptos anteriores). Por otro, el concepto de compensación, o sea, el uso de estructuras o redes no usadas normalmente, para compensar por las zonas dañadas. El último concepto es muy utilizado en la clínica, pero no tan simple de analizar. La aparición de nuevas áreas o una mayor activación de las mismas áreas en imágenes funcionales no necesariamente se correlaciona con su uso para la tarea en cuestión (Raz et al., 1997). Cabe destacar, que el término de reserva cognitiva abarca más que la compensación, y se utiliza como factor explicativo de por qué diferentes cerebros hacen frente al daño de maneras diversas, y por qué en algunos casos se es más exitoso (solapándose con los otros dos conceptos). A pesar de la dificultad de medir y definir los mecanismos de los diferentes tipos de reserva cognitiva, este concepto provee una posible vía para comprender la correlación no directa entre el grado de daño de un cerebro y los síntomas clínicos (Stern, 2009; Stern et al., 2013). En el presente trabajo nos referiremos a la reserva cognitiva por el interés de abordar las posibilidades asociadas a la posible compensación del cerebro frente al deterioro, entendiendo, de todas formas, que disociar estos tres conceptos (reserva cerebral, factores de mantenimiento cerebral y reserva cognitiva) es engorroso debido a la estrecha relación entre estructura y función.

Corteza prefrontal y reserva cognitiva

La corteza prefrontal, con gran desarrollo en los seres humanos, es el sector de la corteza mejor posicionado para ser el centro del control cognitivo, influyendo en el procesamiento de la información tanto externa como interna y dando lugar a la síntesis de información de diversos orígenes en relación a un objetivo determinado. Las diferentes regiones de la corteza prefrontal poseen conexiones superpuestas pero únicas con el resto del cerebro, que sugieren algunas diferencias funcionales. Cada región forma un circuito cerrado con los ganglios basales: son la corteza dorsolateral, la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior que dan lugar a las funciones ejecutivas cognitivas, al comportamiento gobernado por normas sociales y a la motivación, respectivamente. Estas regiones, como otras regiones corticales presentan conexiones entre sí. Las regiones dorsolateral (BA 9, 10, 46) y ventrolateral (BA 47) de la corteza prefrontal reciben información visual, auditiva y somatosensorial mientras la región orbitofrontal recibe información química y visceral. Estas conexiones no se realizan directamente con las áreas primarias sino a

través de las áreas de asociación. La corteza dorsolateral, por su parte, está conectada también con zonas motoras como el área motora suplementaria, el cerebelo y el colículo superior, pero no directamente con el área motora primaria. La corteza orbitofrontal, por otra parte, está más asociada con estructuras límbicas del lóbulo temporal medial. Posee conexiones directas e indirectas (a través del tálamo) con el hipocampo. Estas conexiones son críticas para la memoria a largo plazo y el procesamiento de información interna como el afecto y la motivación (Miller & Wallis, 2008).

Los estudios respecto del funcionamiento del sector más frontal del cerebro son más recientes. La corteza prefrontal anterior, frontopolar o rostral (BA 10) comprende el sector más frontal del lóbulo prefrontal. Esto se debe, posiblemente, a que es una región no desarrollada en otros mamíferos, los cuales carecen de esta región (a excepción de los primates). Los límites son poco claros, debido a que el área de Broadmann 10 extiende el área frontopolar (y muchos autores no distinguen lo dorsolateral de lo frontopolar). Esta estaría delimitada por lo que es el área 10p dentro de la subdivisión de BA 10 (Ramnani N & Owen AM, 2004). Una importante característica que distingue a la corteza prefrontal anterior (CPA) es la gran cantidad de espinas dendríticas comparado con otras áreas prefrontales, y la baja densidad de cuerpos neuronales. Esto sugiere un rol de dicha corteza en la integración de inputs (Ramnani et al., 2004). Basados en diversos estudios, los mismos autores afirman que la CPA no estaría interconectada con áreas de nivel inferior en el procesamiento neural y es la única región prefrontal que está predominantemente conectada con cortezas supramodales de la corteza prefrontal, corteza temporal anterior y corteza cingular. Para Ramnani y col, la región frontopolar es reclutada cuando el problema en cuestión implica más de un proceso cognitivo y especulan que un aspecto importante de la CPA es la coordinación del procesamiento de información y la transferencia de la misma entre múltiples operaciones a través de cortezas supramodales. Otros autores proponen que dicha corteza está asociada a la realización de múltiples tareas (*multitasking*) (Burguess et al., 2000), el control de la reasignación atencional (Pollman, 2001), un rol primordial en la exploración y rápida adquisición de opciones comportamentales novedosas (Boschin et al., 2015), a la memoria prospectiva (Benoit et al., 2012), al pensamiento contrafáctico (Donoso et al., 2014), al pensamiento abstracto (Badre & D'Espósito, 2009), al seguimiento de posibles resultados en toma de decisiones (Boorman et al., 2011), a la planificación (Gerlach et al., 2014) y a la comparación y/o integración de varios sets de representaciones mentales (Bunge & Wendelken, 2009).

Como se mencionó anteriormente, una mayor activación prefrontal es descrita en varios modelos que describen los cambios en el funcionamiento con la edad. En diversos estudios se encontró un aumento de la activación prefrontal muchas veces correlacionado con un mejor desempeño en las tareas (Cabeza & Grady, 1997; Morcom, 2003; Reuter-Lorenz & Jonides, 2000), lo que llevó, por ejemplo, al desarrollo de los modelos de CRUNCH, PASA y HAROLD ya descritos. Muchos autores proponen estas activaciones como compensadoras del déficit que acompaña al envejecimiento (Cabeza, 2002; Logan et al., 2002; Velanova et al., 2007; Rosen et al., 2002), la queja de memoria subjetiva (Erk et al., 2011) o la EA ya establecida (Grady et al., 2003). Sin embargo, la interpretación de las activaciones no es simple, y algunos autores las atribuyen a deficiencias en desactivaciones (Bejanin et al., 2011) y deficiencias en el funcionamiento de la corteza prefrontal (McDonough et al., 2013). Un consenso no es logrado dado que los estudios manejan diferentes tareas con diferentes parámetros y dificultades, lo cual puede llevar a la visualización de diferentes fenómenos. Stern, uno de los impulsores del concepto de reserva cognitiva, sugiere, por ejemplo, diferenciar el aumento de actividad de las mismas áreas relacionadas con la tarea específica vinculado a una mayor dificultad (reserva neural), de aquellos procesos que implican una activación de áreas nuevas (compensación neural) (Stern et al., 2012).

No cabe duda, sin embargo, que la respuesta de la corteza prefrontal juega un rol crucial en la tolerancia al deterioro dadas las duras consecuencias conductuales que tiene el daño de los circuitos prefrontales. Además, considerando la capacidad de dicha región de procesar información de diferentes niveles tanto internos como externos, sería lógico pensar que comprender mejor el funcionamiento de esta región y su respuesta a la degeneración podría tener un rol importante en el desarrollo de estrategias para enfrentar la EA.

En nuestro país, Pérez y Berriel evaluaron la eficacia de un dispositivo de psicoterapia grupal de 7 meses de duración para pacientes con EA y sus cuidadores en el marco del “Proyecto de prevención y mejora de la atención en la Enfermedad de Alzheimer”, financiado por la Fundación Panamericana de Salud y Educación (PAHEF, por su sigla en inglés). La intervención se llevó a cabo en el Centro de Investigación Clínica en Psicología y Procesos Psicosociales de Pequeña Escala de la Facultad de Psicología, Universidad de la República, en los años 2010-2011 y su evaluación incluyó indicadores biológicos (SPECT cerebral) y clínicos (estudio neuropsicológico y psicodiagnóstico). Los resultados sugieren un potencial de aprendizaje y flexibilidad como consecuencia del trabajo, que pudiera verse reflejado en el uso de zonas sanas del cerebro (Pérez & Berriel, 2011). Respecto

a los indicadores clínicos, no se evidenció deterioro cognitivo significativo de las personas con EA durante los siete meses que duró la intervención. Por otro lado, el SPECT cerebral evidenció progresión leve de las alteraciones en la corteza temporoparietal posterior izquierda, consistente con el curso natural de la EA y, aún más significativo, la presencia de activaciones prefrontales, involucrando corteza prefrontal dorsolateral e inferolateral bilateral a franco predominio derecho y cíngulo anterior dorsal bilateral a predominio izquierdo. Esto podría estar vinculado a mecanismos para compensar los trastornos funcionales de la corteza posterior, que podrían relacionarse con fenómenos de plasticidad asociados al tratamiento. Sin embargo, el vínculo con la intervención terapéutica es débil debido a que no fueron incluidos sujetos control con EA que no participaran de la intervención. Estas observaciones clínicas y biológicas podrían bien ser producto de la intervención, ser parte de la evolución misma de la EA en sus primeras etapas, o bien ser parte de los procesos normales de envejecimiento aumentados por la patología.

Estudio de los mecanismos de la reserva cognitiva

El planteo de reserva cognitiva debería ser acompañado de posibles modelos o líneas de investigación que busquen dilucidar los mecanismos responsables de dichos fenómenos plásticos. Esto contribuiría a esclarecer la naturaleza de estos fenómenos y la posibilidad de usarlos para contrarrestar fenómenos patológicos.

El área de de investigación respecto a este tipo de fenómenos ha ido en gran aumento a medida que se descubrieron potencialidades de plasticidad mayores a las inicialmente descritas para el sistema nervioso. Luego de un largo período enfocado a la neuroanatomía funcional estática, los estudios que usan neuroimagen han cambiado de foco hacia un interés por la caracterización de los cambios en el sistema nervioso dependientes tanto del desarrollo como de la experiencia. Dichos cambios pueden darse en diversos niveles: en el nivel molecular (transcripción de genes, expresión de receptores), celular (densidad sináptica, propiedad de campos receptivos), columnar (organización de columnas de dominancia oculares), cortical (organización de mapas espaciales, grosor cortical) y en el nivel de sistema (plasticidad tras-modal) (Poldrack, 2000, Lövdén et al., 2013). Definir qué cambios se consideran fenómenos de plasticidad y cuáles no es de gran importancia a la hora de discutir resultados y modelos propuestos.

Lövdén y col. proponen un marco teórico para el estudio de la plasticidad cognitiva en adultos (Lövdén et al., 2010). En primer lugar proponen diferenciar entre cambios funcionales (flexibilidad)

y estructurales (plásticos). Estos últimos son procesos lentos y son promovidos por las diferencias entre suministro-demanda (desajuste entre capacidad funcional y demanda); como ejemplo, en los cambios de campos receptivos asociados a la experiencia, la modificación de conexiones intracorticales inhibitorias modificaría inhibiciones laterales promoviendo más tarde la plasticidad sináptica (ej.: LTP). De esta forma, la noción que la activación prefrontal está asociada a deterioro vinculado a la edad (o EA) debería ser contrastada con la noción que el aumento de actividad está asociado a un desajuste suministro-demanda vinculado a esos cambios. Existe evidencia para ambas propuestas. En relación a la primera, una disminución en la dopamina pudiera relacionarse a un aumento en el ruido de las señales o reducción en la materia blanca podría afectar la inhibición contralateral. En relación al desajuste suministro-demanda, numerosos estudios muestran correlaciones positivas entre la performance y las activaciones prefrontales (Lövdén, 2010). Si este aumento está vinculado a fenómenos flexibles o plásticos está aún por demostrarse y se hacen necesarios estudios longitudinales. Sin embargo, el uso de neuroimagen para el estudio de los fenómenos presenta diversos desafíos y gran parte de los estudios no dan cuenta de los procesos neurobiológicos en asociación con las variables cognitivas y comportamentales (Poldrack, 2000, Lövdén et al., 2013). La mayoría de estudios son de corte transversal. Estudios longitudinales son necesarios para investigar la implicancia de una posible plasticidad cerebral y sus consecuencias (Raz & Lindenberger, 2013).

Investigación e intervención en la EA

Resulta importante, como se ha dicho, la distinción de los diferentes enfoques desde los cuales se puede abordar la investigación e intervención en la EA como en otras patologías. La investigación en relación a una patología puede ser muy diversa. Se puede investigar acerca del funcionamiento de dicha patología, de factores de riesgo, tratamientos, prevalencia, efectos económicos, sociales o familiares, etc. Dentro de la investigación de la patología se puede estudiar las causas, la evolución de la enfermedad y las consecuencias en la persona que la padece (cognitivas, emocionales, motoras, etc.). No cabe duda lo atractivo del estudio de las causas de la enfermedad, dada la posibilidad de encontrar una cura eficaz o posibilidad de prevención de la misma. Sin embargo, no menos importante es la investigación de la respuesta del organismo a la patología y la evolución de la misma con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y pensar estrategias para una posible compensación de los efectos de la enfermedad, más aún en una patología cuyas repercusiones aparecen un tiempo considerable antes del diagnóstico y con la cual la persona convive años. Esta importancia se acentúa conociendo las consecuencias devastadoras

que la EA tiene en las personas que la padecen y sus familiares. El mayor entendimiento de los diversos modos de envejecer y la diversidad de tipos y subtipos de demencias descritos con patrones muchas veces similares, hacen necesaria una mayor comprensión de la evolución funcional asociada al desempeño cognitivo de los pacientes. La necesidad de comprensión se hace más urgente, como ya se ha mencionado, dada la creciente evidencia de que los deterioros cognitivos se pueden detectar muchos años antes del diagnóstico (Morris et al., 2001; Petersen, 2001; Sun et al., 2014), sugiriendo que los cambios funcionales anteceden a los cambios estructurales.

Al revisar la literatura científica y médica se observa, sin embargo, que los estudios mayoritarios se vinculan al daño celular o al diseño de tratamientos farmacológicos pese al posible beneficio económico que resultaría de promover otro tipo de intervenciones que podrían complementar o suplantar al tratamiento farmacológico en áreas que este no ha podido dar respuestas satisfactorias o no posee alcance (Douglas, 2004; Olazarán et al., 2010). Es necesario, además, no reducirlo al factor económico; investigar sobre la EA en todas sus dimensiones es darle realmente la importancia que se precisa para comprenderla y reconocer todos los efectos que la enfermedad produce.

Como se ha descrito, hay una gran variabilidad asociada al número de variables implicadas en la evolución de la enfermedad. Los hallazgos de estudios anatomopatológicos recientes, acerca de los distintos patrones de deterioro (Murray et al., 2011) promueven aún más el grado de complejidad acerca de cómo definir la enfermedad y cómo diseñar estudios experimentales que logren dar cuenta de esta variabilidad. Dada esta complejidad, la investigación no vinculada a estudios farmacológicos o a cambios estructurales presenta la dificultad de integrar diferentes disciplinas y muchas veces esto lleva al desarrollo de trabajos con carencias metodológicas (Douglas, 2004; Olazarán et al., 2010). Este no es un motivo para desacreditar esta área, sino lo contrario; se debe seguir desarrollando este tipo de estudios para promover trabajos cada vez más serios y sólidos en busca de más herramientas para lidiar con enfermedades que afectan a los individuos en todas sus dimensiones. A su vez, la comprensión de los mecanismos implicados promueve la comprensión del cerebro más allá de la patología.

La dificultad descrita lleva a que los estudios de activación sean menos numerosos. La mayoría de dichos estudios se vinculan con la activación en tareas gnósicas o mnémicas, cuyo correlato

neurológico está representado por las áreas más afectadas en la EA (corteza parietal y temporal, respectivamente). El número de estudios de activación centrados en la función prefrontal es francamente menor y por lo general involucra estudios transversales. No obstante, el interés por una perspectiva funcional o neurofisiológica ha crecido en los últimos años (para una revisión ver Rodríguez, 2011), tanto en activación como en reposo. La *default-mode network* descrita por Raichle (2001) también ha sido descrita como afectada en la enfermedad de Alzheimer (Greicius et al., 2004). A su vez, estudios recientes asociados a potenciales evocados proponen una diferencia tanto en la variabilidad como en componentes asociados a procesos cognitivos en la EA y sujetos con deterioro cognitivo leve (Hogan et al., 2006; Lai et al., 2010; Papaliagkas et al., 2011).

Dada la evidencia existente a favor de un rol de la corteza prefrontal en la reserva y la poca cantidad de estudios de dicho sector en la EA, se cree imprescindible estudiar la asociación entre el cambio longitudinal de la actividad prefrontal basal, la capacidad de activación prefrontal (frente a una tarea cognitiva) y el desempeño en funciones cognitivas y actividades de la vida diaria. Sobretudo profundizar en la comprensión de qué factores permiten a ciertas personas enfrentar mejor el daño cerebral y de una posible asociación entre variables de reserva cognitiva y reclutamiento funcional. A su vez, sería de gran interés poder vincular esto a los diferentes patrones de degeneración que puede tener la EA. Esta necesidad se ve aumentada dada la evidencia reciente del deterioro existente previo al diagnóstico. Estudiar las asociaciones entre los genes, los patrones de deterioro, los perfiles cognitivos y la activación cerebral pareciera un camino interesante para dar un paso más en la comprensión de la EA y otro tipo de demencias. Poner esto en práctica implica desarrollar un protocolo adecuado para el estudio de la activación prefrontal por medio de la imagen funcional en el adulto mayor, que pudiera ser aplicado, a su vez, a personas con EA. Más interesante aún sería un protocolo que pudiera ser aplicado en la clínica facilitando la realización de estudios más masivos. Esta metodología permite un acercamiento novedoso al estudio de la reserva cognitiva, ya que la misma debería ser considerada no solamente un indicador de la vida anterior y presente del sujeto (educación, trabajo, coeficiente intelectual), sino que debería incorporar una medida que refleje el funcionamiento de áreas claves como la corteza prefrontal. Todo esto hace necesario un acercamiento de la neurociencias, la neuropsicología y los modelos de las ciencias cognitivas, que permita comprender la relación entre los factores neurológicos y los modelos cognitivos existentes.

Evaluación neuropsicológica de la corteza prefrontal

Cómo estudiar la corteza prefrontal es un tema que ha entrado en creciente debate en los últimos años con diversas propuestas teóricas. El estudio clínico (poblaciones clínicas de psiquiatría y neurología) y básico (neuroimagen funcional y estructural) de la corteza prefrontal ha vuelto popular el concepto de las funciones ejecutivas. Las mismas, según los primeros modelos, tendrían un rol en el control de los procesos cognitivos, en particular en la organización del comportamiento y el planeamiento a futuro.

Recuadro 1. Resumen de los modelos aplicados a la corteza prefrontal propuesto por Ustároz (2012)

Modelos de constructo único

- Teoría de la información contextual
- Modelos de memoria de trabajo
- El factor g y el factor l

Modelos de secuenciación temporal

- Teoría representacional
- Organización temporal de la conducta

Modelos de supervisión atencional orientada a objetivos

- Modelo de control de la acción
- Teoría integradora de la corteza prefrontal
- Modelo de control atencional
- Teoría del filtro dinámico

Modelos jerárquicos-funcionales de la corteza prefrontal

- Hipótesis sobre el eje rostrocaudal de la corteza prefrontal
- Hipótesis de la puerta de entrada
- Modelo funcional en cascada de la corteza prefrontal

Modelos integradores cognición-emoción: "modelos cálidos"

- Hipótesis del marcador somático
- Teoría de la complejidad cognitiva y control

Modelos basados en análisis factoriales

Existen, actualmente, diversos modelos que intentan explicar el rol de la corteza prefrontal en su asociación con las denominadas funciones ejecutivas. Esta sección se apoya de gran manera en la propuesta de Ustarroz y col. (Ustarroz et al., 2012), quienes con el fin de facilitar la comprensión del rol de dicha corteza, agrupan a dichos modelos según diferentes características (ver RECUADRO 1). Los modelos diferentes no son todos contradictorios entre sí y muchos vienen de estudios con paradigmas experimentales diferentes (lesión en pacientes, modelos animales, estudios con neuroimagen en sujetos controles, estudios en patologías psiquiátricas o neurológicas, estudios longitudinales, análisis factoriales de la performance en tests ejecutivos, entre otros), con toda la complejidad que esto acarrea y algunos con más o menos asunciones

acerca del rol de dicha corteza y del constructo de funciones ejecutivas.

A- Modelos de constructo unitario

Teoría de la información contextual

La teoría de la información contextual es propuesta por Jonathan Cohen y col (Cohen, 1996) relacionada al estudio en pacientes esquizofrénicos, y asocia a la corteza prefrontal con la representación, mantención y actualización de la información del contexto. Esto también se apoya en estudios en los cuales se observa la existencia de neuronas de la corteza prefrontal que permanecen activas durante el período de tiempo que transcurre entre la presentación del estímulo y la respuesta asociada a este (Fuster, 1985; Goldman-Rakic, 1987). Adele Diamond y Goldman-Rakic indican que las representaciones mediadas por la corteza prefrontal son necesarias para contrarrestar respuestas previamente asociadas a un estímulo, a fin de ejecutar una respuesta contextualmente relevante (Diamond & Goldman-Rakic, 1989). Cohen y col (1996) postulan que diferentes procesos cognitivos (como la atención, la memoria de trabajo y la inhibición) implicados en el control cognitivo son en realidad el reflejo de un único mecanismo que opera bajo condiciones diferentes en distintas tareas como el test de Stroop o el Wisconsin Card Sorting Test. Los mismos autores postulan, a su vez, que el sistema dopaminérgico regula el acceso de representaciones internas a la corteza prefrontal, realizando al mismo tiempo funciones de protección frente a posibles interferencias.

Modelos de memoria de trabajo

El concepto de memoria de trabajo asume la existencia de un sistema de capacidad limitada, que permite el mantenimiento y la manipulación temporal de la información. Existen diversos modelos que proponen a la memoria de trabajo como el constructo central que explica el funcionamiento de la corteza prefrontal. Ustarroz y col. proponen a tres como los más significativos: el modelo de Baddeley y Hitch, el modelo de Goldman-Rakic y el modelo de Michael Petrides.

Según el modelo de Alan Baddeley y Graham Hitch (1994, 2000), la memoria de trabajo está formada por un sistema ejecutivo central que supervisa y coordina varios subsistemas subordinados: el bucle fonológico, la agenda visuoespacial y el buffer episódico (Baddeley & Hitch,

1994; Baddeley, 2000). El sistema ejecutivo central ejerce un rol central en el control, coordinación y supervisión de los procesos cognitivos. Entre los procesos atribuidos al mismo está la capacidad de asignar recursos cognitivos durante la realización de dos tareas, el mantenimiento y la manipulación de información y la capacidad de atender selectivamente a un estímulo e inhibir estímulos irrelevantes.

Goldman-Rakic propone una comprensión de la memoria de trabajo basada en la arquitectura funcional de la corteza prefrontal. Cada subsistema de la memoria de trabajo se encontraría asociado e interconectado con diferentes áreas corticales de dominio específico: las áreas prefrontales relacionadas con la memoria de trabajo espacial se conectarían con porciones del lóbulo parietal posterior, mientras que la memoria de trabajo responsable de la forma de los objetos conectaría la corteza prefrontal inferior con el lóbulo temporal y otra red se compondría de áreas de asociación sensorial (temporal y parietal), premotora (cingulado) y límbica. Goldman-Rakic considera que el sistema ejecutivo central es una propiedad emergente que coactiva múltiples procesadores de dominio específico. Este procesamiento emergente resultante de un procesamiento independiente de distintos tipos de información (mnésicas, motoras y sensoriales) deja entrever la existencia de una red neuronal cortical independiente para cada subsistema de memoria de trabajo y plantea una forma de cooperación que subyacería a las conductas complejas de manera que la coactivación de los diferentes subsistemas de la memoria de trabajo y su capacidad para recibir información de la memoria y de otras áreas corticales le permiten procesar información en paralelo, desembocando, de esta forma, en lo que denominamos procesos cognitivos de alto nivel.

Michael Petrides, por su parte, argumenta que la región frontal medial-dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann) conforma un sistema cerebral en el que la información puede mantenerse en línea para monitorizar y manipular el estímulo, entendiéndose por monitorizar el proceso de considerar diferentes alternativas de elección (Petrides, 1994, 1996). Por otro lado, la región ventrolateral medial cumple una función destacada en el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, así como en la codificación explícita y en la recuperación de la información de la memoria a largo plazo. Esta disociación entre supervisión y manipulación, por un lado, y mantenimiento, por otro, está apoyada por los datos obtenidos en pruebas administradas a pacientes con lesiones frontales y ha sido corroborada por estudios de resonancia magnética funcional que han sido útiles para caracterizar la dinámica temporal de la activación en tareas de *delayed-matching to*

sample. Cuando la información que se va a manejar excede la capacidad de la memoria a corto plazo, la corteza prefrontal dorsolateral es reclutada en tareas de codificación, seguida de una fase de mantenimiento de la información en la que se implican además regiones prefrontales ventrolaterales.

El factor g y el factor l

A través del estudio de correlaciones entre pruebas mentales, las notas escolares y los resultados en diferentes tareas aplicadas a diversos grupos de alumnos, Charles Spearman en 1904 propuso el término 'factor g' para la existencia de un factor común a todas las pruebas y estimaciones, que explicaría las altas correlaciones observadas. De esta forma, el factor g es la representación psicométrica vinculada a la habilidad de aplicar los procesos cognitivos a la resolución de tareas complejas. Basándose en estos resultados, Spearman formuló la teoría bifactorial de la inteligencia (Spearman, 1927) en la cual, en su formulación original, un factor general (g) es compartido por todas las habilidades y actividades intelectuales del ser humano, y numerosos factores específicos (factores 's'), son cada uno de ellos específicos de una sola actividad. Basado en este modelo, Cattell (1971) propone distinguir entre un factor de inteligencia fluida (factor gf), vinculado a capacidades relacionadas al desarrollo neurológico, y un factor de inteligencia cristalizada (gc), relacionado al entorno y la estimulación (Cattell, 1971).

Según John Duncan, la inteligencia no es una propiedad emergente del conjunto del cerebro sino una función localizada en la corteza prefrontal lateral (Duncan, 2002). Duncan observó que las lesiones en la corteza prefrontal afectaban la planificación y el control ejecutivo, así como la inteligencia fluida. Los mismos estudios además no encontraron correlación con tests que evalúan la inteligencia cristalizada ((Duncan et al., 1995, 1996). A su vez, realizó estudios de activación con tareas espaciales, verbales y motoras mediante PET (Duncan, 2000) en los cuales describe un reclutamiento selectivo de la corteza prefrontal lateral para un amplio rango de tareas cognitivas.

Elkhonon Goldberg, en cambio, propone el término 'inteligencia ejecutiva' (factor ejecutivo l) para referirse al derivado de la activación de la corteza prefrontal, lo cual describe como la capacidad del organismo para reconocer, en un objeto o un problema nuevos, un elemento de una clase familiar de objetos o problemas (reconocimiento de patrones), fundamental para poder recurrir a la experiencia previa para enfrentarnos a diversos problemas (Goldberg 2002, 2006). Goldberg

defiende que las regiones corticales más complejas tienen relativamente poco conocimiento preimpreso a cambio de una gran capacidad para procesar información de cualquier tipo, desarrollar sus propios 'programas' o afrontar de forma abierta y flexible cualquier imprevisto que pueda surgir al organismo. El lóbulo frontal posee el conocimiento de qué dio resultado en el pasado y qué nos conviene hacer en el futuro.

B- Modelo de secuenciación temporal

Teoría Representacional

Desde la aproximación representacional se busca comprender la naturaleza de las representaciones almacenadas en la corteza prefrontal. La teoría representacional de Grafman (Grafman, 2002) se estructura en torno al constructo 'acontecimiento complejo estructurado' (SEC en inglés). Un SEC es un conjunto de acontecimientos estructurados en una secuencia particular de actividad con un comienzo y final que, por lo general, se orienta a un objetivo. Según Grafman, los SEC se caracterizan por:

- Estar representados de forma independiente en la corteza prefrontal.
- Los SEC que se activan con mayor frecuencia poseen los umbrales más bajos de activación
- Las relaciones de asociación entre SEC determinan la magnitud de la activación.
- Los SEC almacenados en la corteza prefrontal están categorizados según las áreas corticales y estructuras subcorticales con los que esta región se conecta.
- Los SEC vinculados a un dominio específico están jeraquizados (SEC abstractos a los cuales no les corresponde una actividad específica, SEC independientes del contexto, SEC dependientes del contexto y los SEC episódicos que representan conductas localizadas en un tiempo y espacio concreto). Los SEC abstractos emergen tras la consolidación de múltiples SEC episódicos o dependientes del contexto.

Grafman hipotetiza que en la infancia los eventos no se estructuran secuencialmente, sino como unidades independientes de memoria. En paralelo a la maduración de la corteza prefrontal y a la experiencia adquirida en el desarrollo, estos eventos se articulan para formar un SEC.

Corteza prefrontal y organización temporal de la conducta

Este modelo afirma que el papel fundamental de la corteza prefrontal es la estructuración temporal de la conducta. Joaquín Fuster ha postulado la existencia de una representación jerárquica en la mediación del lóbulo frontal en la ejecución de las acciones (Fuster, 1989): desde las neuronas motoras, los núcleos motores, el cerebelo, el tálamo, los ganglios basales y la corteza prefrontal. Al mismo tiempo, este último también se organizaría jerárquicamente: la corteza motora primaria mediaría en la representación y ejecución de movimientos esqueléticos, la corteza premotora actuaría en la programación de los movimientos más complejos (que implican qué meta y trayectoria) y la corteza prefrontal actuaría a través de la distribución de redes de neuronas cuya actividad puede verse limitada por la coincidencia temporal de la actividad y el input a través de tres funciones cognitivas básicas:

- La memoria a corto plazo o memoria de trabajo (función ligada a la corteza prefrontal dorsolateral)
- La selección y preparación de una conducta o acto motor particular (también ligado con la corteza prefrontal)
- El control inhibitorio para suprimir las interferencias y para eliminar aquello que es irrelevante (función relacionada con la corteza orbitofrontal).

En un artículo posterior Fuster otorga a la corteza prefrontal lateral el sustrato neuronal para las funciones cognitivas que soportan la organización temporal del comportamiento (Fuster, 2001). Este sustrato parece consistir en redes neurales que representan a través de conexiones asociativas a la memoria a largo plazo de las secuencias comportamentales y los planes o esquemas de acción (memoria ejecutiva). Una función cardinal de la corteza prefrontal es la integración temporal de la información para llevar a cabo comportamientos prospectivamente al cumplimiento de una meta. Esto se logra a través de dos funciones complementarias y temporalmente simétricas: memoria de trabajo y set preparatorio. Ambos trabajan juntos para lograr una meta en todas las esferas de la acción, incluida el habla. Su rol es mediar las contingencias a través del tiempo entre eventos representados en una red de memoria ejecutiva. Fuster describe a su vez evidencia de distintos estudios de que la activación es mantenida en circuitos recurrentes entre neuronas de la corteza prefrontal y cortezas posteriores.

C- Modelos de supervisión atencional orientada a objetivos

Modelos de control de la acción: el sistema atencional supervisor

Don Norman y Tim Shallice presentaron en 1986 un modelo teórico de la atención en el contexto de la acción, donde el comportamiento humano se mediatiza por ciertos esquemas mentales que especifican la interpretación de las entradas o inputs externos y la subsiguiente acción o respuesta. Para ellos proponen un sistema estructurado en torno a un conjunto de esquemas organizados en función de secuencias de acción que se hallan preparadas a la espera de que se den las circunstancias necesarias para actuar. (Shallice 1988; Shallice & Burgess, 1991). El modelo se compone de cuatro elementos: unidades cognitivas (se realizan en corteza posterior), esquemas, dirimidor de conflictos (ajusta comportamientos rutinarios y es elicitado por estímulos) y sistema atencional supervisor (SAS, se activa ante tareas novedosas).

Teoría integradora de la corteza prefrontal

Para Earl Miller y Jonathan Cohen la corteza prefrontal desempeña un papel destacado en el mantenimiento de pautas de actividad que representan objetivos y los medios para conseguirlos (Miller & Cohen, 2001). Frente a los modelos tradicionales de memoria de trabajo, Miller y Cohen defienden el papel de la corteza prefrontal no solo en la manipulación de la información, sino también en el mantenimiento de los objetivos y las reglas de la tarea. Desde esta teoría, la corteza prefrontal es importante para otros procesos cognitivos, especialmente para el control de la atención (efecto en las tendencias competitivas a favor de la información relevantes para la tarea) y la inhibición de la interferencia. Para ellos, la región orbitofrontal desempeña un rol inhibitorio en situaciones sociales y emocionales en las que la tendencia apropiada compite con otras de fuerza similar, mientras que el área dorsolateral entra en juego cuando se requiere un papel más cognitivo y reflexivo.

Modelo de control atencional

La hipótesis de Fuster que plantea que los lóbulos frontales sirven para el control de funciones de esquemas más básicos es una idea que subyace a varios modelos actuales sobre las funciones de la corteza prefrontal. Stuss et al (1995) plantean un modelo de cómo operan las relaciones entre

estos esquemas y el sistema ejecutivo. Estos autores proponen siete funciones atencionales con sus correspondientes correlatos neuronales: mantenimiento (frontal derecho), concentración (cingulado), supresión (prefrontal dorsolateral), alternancia (prefrontal dorsolateral y frontal medial), preparación (prefrontal dorsolateral), atención dividida (cingulado y orbitofrontal) y programación (prefrontal dorsolateral). En estudios recientes el mismo grupo halló evidencias de tres procesos frontales diferenciados (aunque no independientes) que se ensamblan para responder al contexto y se relación con la atención:

- Energización: proceso de iniciación y mantenimiento de una respuesta (tendencia interna a iniciar y mantener una actividad en ausencia de input). Anatómicamente se corresponde con la región prefrontal superior medial (principalmente derecha) y el área motora suplementaria.
- Programación de tareas: la conexión entre el estímulo y la respuesta requeriría la formación de un criterio para responder a un objetivo definido con características específicas, la organización del esquema necesario para completar la tarea particular y el ajuste del dirimidor de conflictos. El programador de tareas se ve afectado consistentemente después del daño en la región lateral izquierda del lóbulo frontal, sobre todo ventrolateral.
- Monitorización: proceso de chequeo de las tareas a lo largo del tiempo. Este proceso se relacionaría con la corteza prefrontal lateral derecha.

Teoría del filtro dinámico.

Arthur Shimamura propone que la corteza prefrontal es la responsable de controlar y monitorizar la información, procesándola a través de un proceso de filtrado (Shimamura, 2000, 2002). Según este autor, cuatro aspectos de control ejecutivo caracterizan el proceso de filtrado de la información: selección, mantenimiento, actualización y redirección. La teoría del filtro dinámico sugiere que estos cuatro procesos de control ejecutivo pueden describirse en términos de interrelación entre la corteza prefrontal y zonas posteriores. La activación de zonas posteriores produciría una 'cacofonía' de señales neuronales en respuesta a la información sensorial y a la activación de la memoria, mientras que la corteza prefrontal sería la responsable de organizar estas señales, manteniendo activadas unas e inhibiendo otras.

D- Modelos jerárquico-funcionales de la corteza prefrontal

Hipótesis sobre el eje rostrocaudal de la corteza prefrontal

Para Kalina Christoff y col. es posible diferenciar procesos y componentes del razonamiento y relacionarlos con subregiones diferenciadas de la corteza prefrontal (Christoff, 2003; Narayanan et al., 2005, Christoff, 2006). En un metaanálisis basado en la literatura existente sobre neuroimagen y razonamiento, estos autores encuentran diferencias entre dos subregiones frontales (frontal dorsolateral y rostralateral). La corteza dorsolateral se activa cuando la información externa está siendo evaluada, mientras que la corteza rostralateral se activa cuando la información que está siendo evaluada es interna.

Hipótesis de la puerta de entrada

El modelo de Burgess y col (Burgess et al., 2007; Burgess et al., 2007) guarda una estrecha relación con el modelo de Christoff y se basa en la proposición de un sistema cerebral que pueda determinar cuál es la fuente de activación (externa o interna) de cada representación central (activadas por input externo o interno), a la que denominan puerta de entrada atencional supervisora (*supervisory attentional gateway*). La corteza prefrontal rostral (CPFR) desempeña un papel importante en este mecanismo. Este modelo asume las premisas del modelo de Norman y Shallice descritos anteriormente. En concreto, la CPFR medial se relacionaría con la atención orientada a estímulos y el CPFR lateral apoyaría los procesos relacionados con la atención independiente de estímulos. Esta hipótesis supone que la puerta de entrada se ve disparada por grados inusuales de activación en el dirimidor de conflictos y que esto sucede, por ejemplo, cuando ningún esquema es activado suficientemente por estímulos entrantes externos o como cuando varios esquemas son activados simultáneamente en situaciones complejas.

Modelo funcional en cascada de la corteza prefrontal

El modelo de Koechlin se basa en dos ejes diferenciales de la corteza prefrontal, uno antero-posterior y otro medial-lateral (Koechlin, 1999; Koechlin et al., 2000; Koechlin et al, 2003) y busca explicar la manera en que dicha corteza sustenta las funciones complejas de manera diferenciada. Respecto al primer eje, la corteza prefrontal se diferencia funcionalmente de manera que las

funciones cognitivas menos complejas dependen de zonas posteriores, y conforme van aumentando en complejidad dependen de áreas anteriores. La corteza prefrontal polar mediaría en la capacidad de mantener en mente objetivos a la vez que se exploran y se procesan subobjetivos secundarios. El modelo plantea que la corteza prefrontal lateral realiza el control de la acción a través de cuatro niveles (según el sector, desde más posteriores a anteriores): sensorial (selección acción en respuesta a estímulo), contextual, episódico (en función de los eventos que ocurren previamente) y *branching* (en función de los planes de acción que se están desarrollando concomitantemente).

El segundo eje diferencial propuesto por Koechlin, el medial-lateral, hace referencia a la corteza prefrontal anterior y a su implicación en la diferenciación entre el procesamiento de actividades conforme a expectativas internas del sujeto (regiones más mediales) y el procesamiento de actividades que dependen de contingencias ambientales (regiones más laterales). En estudios recientes Domenech y Koechlin proponen que la corteza prefrontal compone dos sistemas de arbitraje (Domenech & Koechlin, 2015):

- Un sistema periférico que comprende regiones premotoras/caudales de la corteza prefrontal y regiones orbitofrontales, involucradas en la selección de acciones basadas en claves perceptuales y el valor de la recompensa, respectivamente, y que forman parte de sets comportamentales asociados a contingencias externas inferidas como estables.
- Un sistema central que comprende las regiones ventromedial, dorsomedial, lateral y polar de la corteza prefrontal involucradas en el razonamiento probabilístico superordinado para el arbitraje en línea entre explotar/ajustar sets comportamentales aprendidos previamente y explorar/crear sets nuevos para un comportamiento adaptativo eficiente en ambientes variables y no predecibles. Según los autores la corteza prefrontal ha evolucionado para implementar una solución algorítmica aproximada a este problema.

Este planteo pretende unificar en un solo modelo la explicación del rol de la corteza prefrontal en las funciones ejecutivas y la toma de decisiones, haciendo a su vez uso de modelos computacionales. (Collins & Koechlin, 2012).

E- Modelos integradores cognición-emoción (modelos 'cálidos')

Hipótesis del marcador somático

Este modelo se desarrolló buscando dar una respuesta a una serie de observaciones clínicas en pacientes neurológicos afectados de daño frontal local. La hipótesis del marcador somático debe entenderse según Ustárroz como una teoría que trata de explicar el papel de las emociones en el razonamiento y la toma de decisiones (muy relacionado con las funciones ejecutivas). Según Antonio Damasio, el marcador somático forzaría la atención hacia las consecuencias a las que puede conducir una acción determinada y funciona como una señal de alarma automática ante lo inadecuado de algunas decisiones (Damasio et al, 1990, 1991, Damasio 1994). El sistema neural crítico para la adquisición y generación de señales de marcadores somáticos se halla en la corteza prefrontal. Los marcadores somáticos no podrían operar si no existiera un campo de actuación estable para que estos realicen su función, por lo cual precisan de un sistema atencional y una memoria operativa. La atribución y el mantenimiento de la atención y de la memoria están motivados, en primer lugar, por preferencias inherentes al organismo y, después, por preferencias y objetivos adquiridos sobre la base de las inherentes. Este autor postula que los marcadores somáticos operan en el ámbito biorregulador y social alineado con el sector ventromediano de la corteza prefrontal e influyen sobre las operaciones de atención y memoria operativa dentro del sector dorsolateral. Edmund Roll propone que la corteza orbitofrontal participa en aprendizaje y reaprendizaje de las situaciones que implican recompensas y castigos, asociando por un lado estímulos con castigos o recompensas, y, por otro, modificando esta asociación cuando se produce un cambio en las contingencias (ej.: extinción o inversión) (Rolls, 1990, 2000). Un daño en este circuito impediría que el individuo incorpore esas representaciones afectivas a sus decisiones futuras, lo que incidiría en alteraciones importantes de la cognición social, el juicio moral y la toma de decisiones.

Teoría de la complejidad y control

Para Philip Zelazo y col. (2003), el desarrollo de las funciones ejecutivas es posible gracias al desarrollo biológicamente determinado del grado en que los niños pueden reflejarse conscientemente las reglas que representan (Ustárroz pone como ejemplo la diferencia entre pensar en hacer algo a saber que están pensando en hacer algo, a saber que ellos saben, y así

sucesivamente). Estos cambios le permiten formular y usar juegos de reglas más complejos para regular su conducta, al tiempo que le proporcionan las habilidades básicas que necesita para poder razonar y considerar las perspectivas de otras personas así como predecir su comportamiento (Zelazo et al., 2003). Zelazo y Müller proponen diferenciar los aspectos ejecutivos de carácter emocional y motivacional (*hot executive functions*) de aquellos aspectos ejecutivos puramente cognitivos (*cool executive functions*). Los primeros están relacionados con el sistema afectivo ventral (la corteza orbitofrontal es la pieza clave) mientras que los últimos dependen del sistema ejecutivo dorsal formado por corteza prefrontal dorsolateral y corteza parietal lateral.

F- Modelos basados en análisis factoriales

Diferentes autores han empleado análisis factoriales para identificar componentes subyacentes al constructo de funciones ejecutivas, con diferentes poblaciones, tests y modelos matemáticos (Boone et al., 1998; Busch et al., 2005; Della Sala et al., 1998). Uno de los modelos factoriales que goza de mayor reconocimiento es el propuesto por Akira Miyake en el que se describen tres componentes ejecutivos claramente diferenciados, aunque no totalmente independientes que contribuirían al rendimiento en tareas de tipo ejecutivo: actualización (de información en línea en la memoria de trabajo), inhibición (de respuestas predominantes automáticas cuando la situación lo requiere) y alternancia (entre distintas operaciones mentales o esquemas). Además de los componentes ejecutivos descritos por Miyake, en los últimos años se ha investigado en torno al constructo de toma de decisiones. Verdejo-García y Pérez-García en el año 2007 obtuvieron una estructura de cuatro factores. Replicaron los propuestos por Miyake y añadieron un cuarto factor definido como 'toma de decisiones', a través de la tarea de Iowa Gambling Task (Verdejo-García & Pérez-García, 2007). Estudios recientes de neuroimagen funcional han dado apoyo a una estructura fraccionada de las funciones ejecutivas. Han mostrado la existencia de activaciones compartidas de regiones frontales laterales en respuesta a distintas tareas ejecutivas, pero también activaciones específicas de regiones selectivas en distintos paradigmas de actualización (corteza frontopolar), inhibición (giro frontal inferior, cíngulo anterior y núcleo subtalámico) o cambio (corteza orbitofrontal lateral, prefrontal dorsolateral, corteza parietal e ínsula) (Collette et al., 2005; Collette et al., 2006, Wager, 2003, Simmonds, 2008) Por otro lado, la toma de decisiones parece depender de una red compleja que incluye estructuras frontales ventromediales, la ínsula, la amígdala y el cuerpo estriado anterior (Arana et al., 2003; Tanabe et al., 2007).

Los modelos factoriales, sin embargo, poseen la limitante que el número de factores hallados en los diferentes análisis factoriales publicados viene determinado principalmente por cómo se define el constructo funciones ejecutivas. Cada autor, dependiendo del modelo teórico que emplee para describir qué son las funciones ejecutivas conferirá su personal significado cualitativo a cada uno de los factores.

Para Ustárroz, para poder clarificar los sustratos neuroanatómicos de las funciones ejecutivas la aproximación óptima sería la de proponer hipótesis específicas basadas en las evidencias sobre la existencia de conexiones neuroanatómicas con su correspondiente correlato funcional y conductual, y probar estas hipótesis combinando información procedente de estudios de lesión, estudios con diversas metodologías de neuroimagen (morfometría, conectividad funcional, tractografía de la sustancia blanca, entre otras) y modelos psicométricos y computacionales. Según Fuster, gran parte de la confusión prevalente en los estudios de la corteza prefrontal deriva de dos errores comunes (Fuster, 2001):

- Intentar argumentar por una única función prefrontal y oponerse a otras que la complementan
- Intentar localizar cualquiera de estas funciones a una porción discreta de la corteza prefrontal

Para el mismo autor, las funciones de la corteza prefrontal están estrictamente vinculadas a sus conexiones con un gran número de estructuras. Ninguna de sus funciones cognitivas puede ser entendida si no se las aproxima desde un modelo conexionista más amplio.

La tarea de clasificación de Wisconsin

En su forma más convencional (Heaton 1981, 1993) la tarea de Wisconsin contiene 128 cartas con figuras geométricas que varían de acuerdo a tres dimensiones perceptuales (4 colores, 4 formas y número de figuras del 1 al 4). El sujeto tiene que agrupar las cartas bajo cuatro estímulos blanco (cada estímulo blanco posee una característica que no se repite en el resto) y tiene que encontrar el criterio de clasificación exigido por el examinador sin que este se lo diga explícitamente. Lo deberá inferir a través de las devoluciones del examinador (“ese está bien”, “ese está mal”) tras colocar cada carta en uno de los cuatro montos bajo los estímulos blancos (ver FIGURA 1). Una vez que el jugador encuentra el criterio de clasificación y lo sostiene por 10 cartas consecutivas el

examinador le cambiará el criterio sin avisarle. El Wisconsin no posee un límite de tiempo y la tarea termina cuando se acaban las 128 cartas o cuando el sujeto logra seis criterios de clasificación (color, forma, número, color, forma, número). A pesar de que las normas de corrección de Heaton ofrecían dieciséis puntajes diferentes, la mayoría de los autores evalúan la tarea en no más de dos o tres puntajes representativos: número de categorías completadas, número de errores perseverativos (mantener un criterio de clasificación anterior luego de cambiado el mismo) y número de errores no perseverativos.

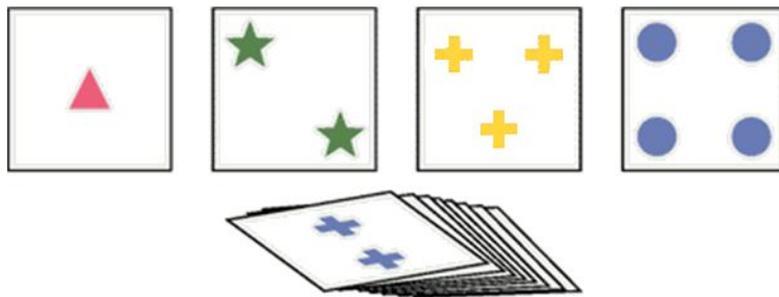


Figura 1. La figura muestra las cuatro cartas blanco de la tarea de Wisconsin. El sujeto debe colocar las cartas estímulo debajo de una de las cartas blanco.

De acuerdo a Paul Eling se puede buscar los antecedentes del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en los estudios de formación de conceptos planteados por Narziss Ach (1871-1946) en el Institute of Psychology de Würzburg School en Alemania fundado por Oswald Külpe (1862-1915), estudiante destacado de Wilhelm Wundt (Eling, 2008). El objetivo principal del instituto era investigar los procesos del pensamiento. Una característica básica en los paradigmas de descubrir el principio de clasificación. El uso de estudios de clasificación se extendió a pacientes de lesiones cerebrales (a fines de la primera guerra mundial) encontrándose diferencias entre el procesamiento de categorías concretas y abstractas de los objetos (por Adhemar Gelb and Kurt Goldstein, este último estudiante de Carl Wernicke). A su vez, hacia 1932, fueron usados en estudios de pacientes esquizofrénicos (por el psicólogo Lev Vygotski).

En Estados Unidos, en 1945, desde una perspectiva más comportamental, a una estudiante de la Universidad de Wisconsin le fue dada la oportunidad de diseñar un paradigma en humanos del trabajo realizado por Myra Zable y Harry Harlow en monos. Estos últimos estudiaban, en el centro de primates de la Universidad de Wisconsin, la discriminación de la característica de objetos en monos Rhesus con y sin lesión cerebral, y a su vez, si estos animales podían aprender nuevas

discriminaciones luego de haber dominado una primera regla. La tarea diseñada por la estudiante Esther Berg bajo la supervisión de David Grant fue denominada “University of Wisconsin Card Sorting test” ya tenía las bases del WCST como lo conocemos hoy y se concebía como una tarea de aprendizaje discriminativo.

No fue hasta 15 años después que el test fue usado para el estudio de pacientes con lesiones en la corteza prefrontal, realizado por la psicóloga Brenda Milner en 1963. En las últimas décadas, el interés en estudiar las consecuencias del daño en el lóbulo frontal creció, luego de la creciente evidencia del rol del mismo en la planificación, organización y control del comportamiento como demostró Alexander Luria. Numerosos modelos se han propuesto, como ya hemos descrito, para explicar estos fenómenos, y las funciones ejecutivas fueron estudiadas en casi todos los síndromes neurológicos y psiquiátricos existentes. Hacia fines del 1900 el Wisconsin se convirtió en una de las pruebas estándar para el estudio de los desórdenes del lóbulo frontal y las funciones ejecutivas.

Sin embargo, con el aumento de evidencia se observó que no todos los pacientes con daño en la corteza prefrontal veían perjudicado su desempeño en dicha tarea (Burgess et al., 2009). La búsqueda por las regiones involucradas en el test de Wisconsin muchas veces suponía la existencia de regiones específicas. En una revisión de los estudios en relación al correlato neurológico de la tarea de Wisconsin (tanto de estudios de lesión como de estudios de activación), Nyhus y Barceló, critican el concepto de una “tarea de evaluación de la corteza prefrontal”, ya que este no pareciera solo imposible de producir empíricamente sino que a su vez es teóricamente inexacto. Estos autores sugieren que una propuesta más realista es delinear la red de regiones cerebrales necesarias para realizar exitosamente la tarea (Nyhus & Barceló, 2009). Esto implica: (a) un estudio de los procesos cognitivos que permita diseñar tareas similares que pudieran esclarecer la función de las áreas implicadas, (b) un análisis de las distintas etapas de la tarea y (c) una revisión del sistema de puntuación.

Su revisión revela una activación en una dispersa red de regiones corticales prefrontales, temporales, parieto-temporales y parieto-occipitales a lo largo de la tarea. A su vez, proponen una síntesis del modelo de la función de la corteza prefrontal propuesto por Miller (Miller, 2000) con estimaciones formales de la información en procesos de control ejecutivo (Etienne Koechlin & Summerfield, 2007) para la comprensión del rol de la corteza prefrontal en la tarea. De acuerdo a su propuesta, la información otorgada por estímulos de cambio de set depende no solo de sus

parámetros físicos o de su probabilidad de ocurrencia, sino también de la asociación probabilística con otras representaciones de cambio de set de bajo nivel (sensorial o motor) y alto nivel (sensoriomotores) que dependen del contexto. De esta forma, es razonable que las respuestas del cerebro activadas por el Wisconsin impliquen una red distribuida de estructuras corticales y subcorticales, reflejando el complejo y dinámico interjuego entre las representaciones cerebrales de los estímulos de la tarea y su contexto asociado en la tarea a lo largo del tiempo.

El proyecto actual

El presente trabajo es un estudio piloto que busca desarrollar un diseño de activación prefrontal que pudiera ser aplicado en adultos mayores y personas con EA, promoviendo el estudio de la evolución de fases tempranas de dicha patología. Para el estudio piloto se evaluó a personas que no padecen EA o enfermedades relacionadas. Realizar un protocolo tal que permita comparar las variaciones longitudinales entre poblaciones control y con EA podrá aportar información valiosa a la relación entre activación frontal y compensación cognitiva (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Para dicho estudio se plantea el uso de SPECT (Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único). A pesar de ser un método menos poderoso para estudios de activación cognitiva que la RM funcional, el SPECT es una herramienta menos costosa, de uso rutinario en la clínica y disponible en nuestro medio. Por otro parte, posee una gran ventaja en la manipulación experimental ya que para moléculas como el 99mTc-ECD, el tiempo de fijación del radiotrazador permite realizar la tarea de activación fuera de la cámara en condiciones más controlables para el investigador y menos engorrosas para el paciente (Montaldi & Mayes, 2000). La técnica ha sido empleada con éxito en estudios de activación cerebral en múltiples publicaciones y permite además un estudio adecuado del funcionamiento del cerebro en reposo. Por su parte, el SPECT de reposo es de valor clínico comprobado en muchos casos de EA.

La capacidad de activación prefrontal será evaluada mediante el WCST, que si bien no es un test de activación específicamente frontal como fue dicho en la sección anterior, activa a su vez otras zonas muy pertinentes en el estudio de la EA (corteza parietal posterior) y está ampliamente estudiado y validado tanto en la clínica como en investigación en el estudio de las funciones ejecutivas asociadas al lóbulo frontal y la corteza dorsolateral tanto con SPECT como con otras técnicas (Lie et al., 2006; Nyhus & Barceló, 2009).

Como tarea control se usará el reposo psicofísico. Si bien este no es el diseño más utilizado hoy en

día para estudios de activación, su uso en este estudio posee varias ventajas. Por un lado, las tareas control cognitivas suelen ser usadas para analizar los componentes cognitivos de la tarea y la función planteada para este proyecto es una comparación entre grupos. Este diseño, a su vez, ha sido utilizado con SPECT tanto en poblaciones clínicas como en población mayor (Kawazaki, 1993; Catafau et al., 1994, 1998; Nagahama & Fukuyama, 1997) con hallazgos similares a los encontrados con fMRI. Por otro lado, el estudio en reposo es de valor clínico reconocido en la EA aportando información sobre el patrón de deterioro de los sujetos, por lo cual se requerirían solo una imagen adicional por sujeto para implementarlo en protocolos de investigación más masivos.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar y evaluar un protocolo de imagen funcional que permita evaluar la activación de áreas prefrontales relevantes en la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos Específicos

- Diseñar e implementar un protocolo de activación cognitiva para SPECT mediante el WCST.
- Realizar entrevista inicial y evaluación neuropsicológica de los participantes.
- Estudiar a los participantes mediante SPECT en reposo y activación cognitiva.
- Evaluar las regiones cerebrales que se activan (o desactivan) significativamente durante el WCST
- Evaluar la presencia de correlaciones entre el rendimiento en el WCST y las activaciones en la imagen
- Contribuir al estudio de la EA desde una perspectiva funcional desarrollando una herramienta de evaluación que pueda aplicarse a pacientes para el estudio de la reserva cognitiva y la respuesta a intervenciones terapéuticas.

Objetivos Académicos

- Comprender el funcionamiento de la técnica de perfusión cerebral por SPECT.
- Adquirir entrenamiento en el procesamiento de imágenes para la comparación estadística inter e intrasujeto mediante análisis basado en vóxeles (Statistical Parametric Mapping, SPM8).
- Evaluar hipótesis cognitivas mediante imagen funcional cerebral por medio de este tipo de herramientas.

- Promover una capacidad crítica sobre el potencial y las limitaciones este tipo de técnicas en el estudio de la activación cerebral y en modelos cognitivos.
- Introducir al estudiante a estudios con humanos y población clínica con las consideraciones éticas que ello conlleva.
- Introducir al estudiante a modelos sobre el funcionamiento de la corteza prefrontal y la función ejecutiva.
- Conocer las diversas pruebas neuropsicológicas que se usan en evaluaciones cognitivas, especialmente el Wisconsin Card Sorting Test y sus bases neurológicas.

METODOLOGÍA

Protocolo de investigación y criterios de inclusión

Se estudiaron 10 sujetos que participan del grupo control de un proyecto cuyo objetivo es evaluar la activación cerebral mediante el WCST en pacientes con EA. Para el presente estudio cada sujeto realizó las siguientes evaluaciones:

- Entrevista inicial sobre datos básicos del participante, su historia y datos clínicos relevantes para el estudio de perfusión cerebral.
- Evaluación neuropsicológica
- SPECT de perfusión cerebral basal con 99mTc-ECD
- SPECT bajo activación cognitiva con WCST con 99mTc-ECD

Los criterios de inclusión fueron: (a) tener edad mayor a 60 años, (b) tener nivel de escolaridad mínimo de 3 años con lectura y escritura, (c) no presentar enfermedades neurológicas o psiquiátricas ni estar tomando medicación para este tipo de enfermedades y (d) no haber sido sometido a estudios con radiaciones ionizantes que impliquen dosis similares o mayores a las de un SPECT o TC en los últimos 3 años. La tabla 1 muestra un resumen grupal de distintas variables de la muestra.

Tabla 1. Resumen de las características de la muestra.*

N	Género	Edad	Escolaridad**	Mini Mental
9	6 M ; 3 H	M=74 ; DS=7,87	M=15,9 ; DS=2,38	M=28,7 , DS=0,94

* Sin incluir al participante excluido.

** Contando a partir de preescolar (7 años escuela, 6 años bachillerato)

Evaluación neuropsicológica

Se desarrolló con el apoyo de un médico neurólogo especializado en neuropsicología. Se aplicó una batería neuropsicológica flexible, orientada a evaluar las capacidades cognitivas del sujeto, poniendo énfasis en evaluar la atención y funciones ejecutivas, de acuerdo a los objetivos del trabajo, pero evaluando además los aspectos cognitivos básicos vinculados a la EA, por lo que se exploraron además la memoria, lenguaje, visuopercepción y capacidad de abstracción. La selección del testado, además de lo antes mencionado, intentó optimizar la tolerancia, dada la franja etaria de la población a estudiar. Se aplicaron además baterías generales para la evaluación del estado cognitivo tales como el MMSE (Mini Mental State Examination de Folstein y colaboradores) y la escala cognitiva del ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale de Rosen y colaboradores) para valorar posible discapacidad funcional.

La batería consta de las siguientes pruebas:

- Mini Escala de Estado Mental de Folstein – Mini Mental State Examination (MMSE)
- Prueba de memoria y aprendizaje auditivo-verbal de Neuropsi
- Batería de funciones ejecutivas:
 - WCST
 - Test de Stroop
 - Dígitos invertidos
 - Actividades de vida diaria: índice de Barthel
 - Pruebas de flujo

SPECT de perfusión cerebral basal

Se aplicó el protocolo utilizado en los estudios clínicos. El participante se sienta en una silla con una mariposa colocada en uno de sus brazos. Se coloca un acceso venoso periférico con una llave de tres vías, se lo deja reposar 5 a 10 minutos con los ojos abiertos y se le indica que intente mantener la mente despejada. A continuación se le inyecta el radiotrazador sin interactuar con el sujeto, y se lo deja reposando unos 5 a 10 minutos más mientras se fija el trazador en el cerebro. La adquisición de la imagen se realiza 45 minutos después (esto último es válido a su vez para la tarea de activación).

SPECT bajo activación cognitiva

Se aplicó la versión original de 128 cartas del WCST. Las instrucciones fueron dadas verbalmente y el test tuvo lugar en un ambiente iluminado con el participante sentado en una mesa enfrente al investigador y con un brazo inmóvil en la cual se le colocó un acceso venoso periférico. El brazo de inyección varió entre los sujetos. La inyección del radiofármaco se realizó aproximadamente a los 5 minutos de iniciado el test, una vez que los sujetos estaban concentrados en la tarea. Dicho tiempo es inferior al de 10 minutos usado por Catafau (Catafau et al., 1998) pero superior al de 2 minutos utilizado por Kawasaki (Kawasaki et al., 1993). Esto se debe a que se buscó un tiempo suficiente para que el sujeto se encuentre involucrado en la tarea y se genere una respuesta funcional estable, pero no demasiado prolongado para un adulto mayor que se encuentre iniciando la enfermedad de Alzheimer.

SPECT cerebral

Los participantes fueron estudiados en una gammacámara Mediso Nucline Spirit DH-V doble cabezal del año 2006, equipada con estación de procesamiento Interview XP v1.04 (71), utilizando colimadores de alta resolución para bajas energías. Se realizaron imágenes de tomografía por emisión monofotónica (SPECT por su sigla en inglés) 60 minutos después de la inyección intravenosa de 20-25 mCi de ^{99m}Tc -ECD (etilcisteinato dímero) en reposo psicofísico, para estudiar la perfusión basal, y durante la realización del WCST, para el estudio de activación. Las imágenes fueron obtenidas en una órbita de contorno automático de 360° en 128 paradas, mediante la modalidad *step and shoot*, acumulando un mínimo de 6 millones de cuentas totales. La resolución aproximada del sistema en estas condiciones es de 8.5 mm y el tamaño del *pixel* utilizado fue de 2.66 mm.

La reconstrucción se realizó por el método iterativo OSEM (10 subconjuntos, 2 iteraciones) previo filtrado con filtro Butterworth de orden 10 y frecuencia de corte 0.19-0.20. La corrección de atenuación se realizó por el método de Chang de primer orden, utilizando un coeficiente de atenuación de 0.12 cm^{-1} . Se obtuvieron cortes transversales paralelos a la línea comisura anterior-comisura posterior y cortes coronales y sagitales perpendiculares a los mismos. Se exportaron las imágenes procesadas en formato dicom y se convirtieron a formato nifti para su análisis estadístico.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa Statistical Parametric Mapping versión 2008 (SPM8. Friston et al. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. London. UK.). Este *software* es actualmente el más utilizado y recomendado en todo el mundo por la comunidad que realiza investigación con neuroimagen funcional. Fue desarrollado en el año 1991 y ha sido reiteradamente perfeccionado; SPM8 constituye su 8ª versión. Es una herramienta de libre acceso a través de internet (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) con el objetivo de proveer un marco de análisis común que permita uniformizar criterios, garantizar el rigor y la excelencia del trabajo científico y promover la colaboración en el área mencionada. SPM funciona sobre MATLAB y el formato de imágenes que utiliza es nifti. Es un software que permite la construcción y evaluación de análisis estadísticos extendidos al espacio para testear hipótesis vóxel a vóxel en neuroimagen con SPECT/PET y Resonancia Funcional. Permite la identificación confiable de regiones que muestran un efecto experimental significativo.

El análisis estadístico basado en vóxeles requiere de una etapa previa de procesamiento espacial para asegurarse de que los datos provenientes de cada vóxel deriven de la misma área del cerebro. En esta etapa las imágenes de cada sujeto son alineadas y transformadas espacialmente para escalar el cerebro a un espacio tridimensional común utilizando una imagen patrón ajustada a un eje de coordenadas estereotáxicas como el espacio de Talairach o el del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Posteriormente se realiza un suavizado de las imágenes para minimizar los falsos positivos provenientes del ruido estadístico y los errores de registro (alineación espacial). Para el caso se utilizó un FWHM de 16 mm.

El siguiente paso corresponde a la estimación de parámetros de un modelo estadístico. SPM utiliza el Modelo General Lineal para aplicar un test estadístico univariado (T para el presente caso) a cada vóxel de la imagen constituyendo así el mapa estadístico paramétrico (SPM T). La fase final realiza inferencias estadísticas sobre la base de estos mapas. La Teoría de los Campos Aleatorios es utilizada para resolver el problema de las comparaciones múltiples que resulta de hacer inferencias sobre un volumen del cerebro, tomando en cuenta la extensión del volumen y el suavizado de la imagen. Esta corrección es menos exigente que la corrección de Bonferroni, aunque muy exigente para estudios con pocos sujetos por lo cual se consideraron significativos los vóxeles con un valor de $p < 0.001$ no corregido por comparaciones múltiples. La extensión de los clústeres se fijó a un valor de $p < 0.05$ no corregido. Se evaluaron además tendencias a la

significación estadística a una $p < 0.01$ no corregida a nivel de vóxeles.

Para el análisis de nuestros datos utilizamos un test de t apareado para comparar la condición control (reposo psicofísico) con la condición experimental (estudio de activación). De la comparación se obtuvieron las áreas de la corteza cerebral cuya perfusión difiere significativamente durante el test de activación vs. situación basal. Mediante análisis de regresión lineal se buscaron correlaciones entre los cambios de la perfusión cerebral y los puntajes obtenidos en el WCST.

Consideraciones éticas

Las consideraciones éticas de este proyecto fueron hechas en el marco del proyecto mayor en el que se inscribe. El mismo cuenta con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR.

El SPECT cerebral es un procedimiento rutinario en cualquier servicio de medicina nuclear y está incorporado a la práctica clínica desde hace más de 20 años en nuestro país. Se trata de una técnica no invasiva de bajo riesgo que se basa en la administración intravenosa de un radiofármaco que se fija en el cerebro (^{99m}Tc Tecnecio-ECD) y la toma de imágenes en una cámara gamma 60 minutos después. Las reacciones adversas a este fármaco son extremadamente infrecuentes y nunca han sido reportadas en nuestro país. Los riesgos potenciales de la técnica se limitan a la radiación absorbida por la persona, la cual está dentro de los márgenes aprobados de acuerdo a normas internacionales.¹

Información sobre el consentimiento

El consentimiento de los voluntarios normales (proyecto actual) fue dado por la misma persona. La participación en este proyecto fue voluntaria. Se informó a los participantes de la posibilidad de retirarse del estudio sin tener que dar ninguna explicación y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos. Se le entregó a cada participante un informe de los estudios realizados para ser llevado a su médico tratante.

Se le otorgó a cada participante el tiempo necesario para comprender y consultar con sus familiares o su médico tratante el consentimiento informado. Después de leer detenidamente este

¹

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(1-3).

documento, se le respondieron todas las dudas que pudiera plantear, se le solicitó que firme el consentimiento en presencia de un testigo y se le entregó una copia del mismo.

RESULTADOS

El resumen de los resultados de la tarea de Wisconsin se puede ver en la tabla 2. La media de las categorías logradas resultó por debajo de lo esperado para la edad y escolaridad. Un sujeto fue excluido por mostrar un patrón de comportamiento muy por fuera de lo esperado (0 categorías y 128 errores perseverativos, clasificación de cartas siempre por número sin cambiar criterio). En la tabla 1, se puede ver el rendimiento cognitivo, descrito por el MMSE, el cual está dentro de lo esperado para un población control. El resto de la batería neuropsicológica son utilizados en el marco de un proyecto pero no serán reportados en el actual.

Tabla 2. Resumen comportamental de la la tarea de Wisconsin

ID_Participante	Categorías_logradas	Perseveraciones
1	6	2
2	6	9
3	4	26
4	2	28
5	6	7
6	2	25
7	1	21
8	0	16
9	2	24

La figura 2 muestra un resumen del diseño experimental utilizado para el análisis estadístico. Para el análisis de los datos utilizamos un test de t apareado. La primeras dos columnas de la matriz de diseño corresponden a las dos imágenes de cada sujeto (reposo y activación) y las últimas nueve columnas corresponden a la comparación de pares de estudios de cada sujeto.

El primer análisis realizado fue el de los contrastes WCST vs reposo (WCST>Reposo y Reposo>WCST) con corrección de comparaciones múltiples con teoría de campos aleatorios a nivel de vóxeles. Este análisis no arrojó resultados significativos entre grupos. La corrección por comparaciones múltiples es muy exigente para estudios de SPECT, sobre todo en el caso de

muestras de pocos sujetos. Se repitió el análisis de los dos contrastes con una $p < 0,001$ no corregida.

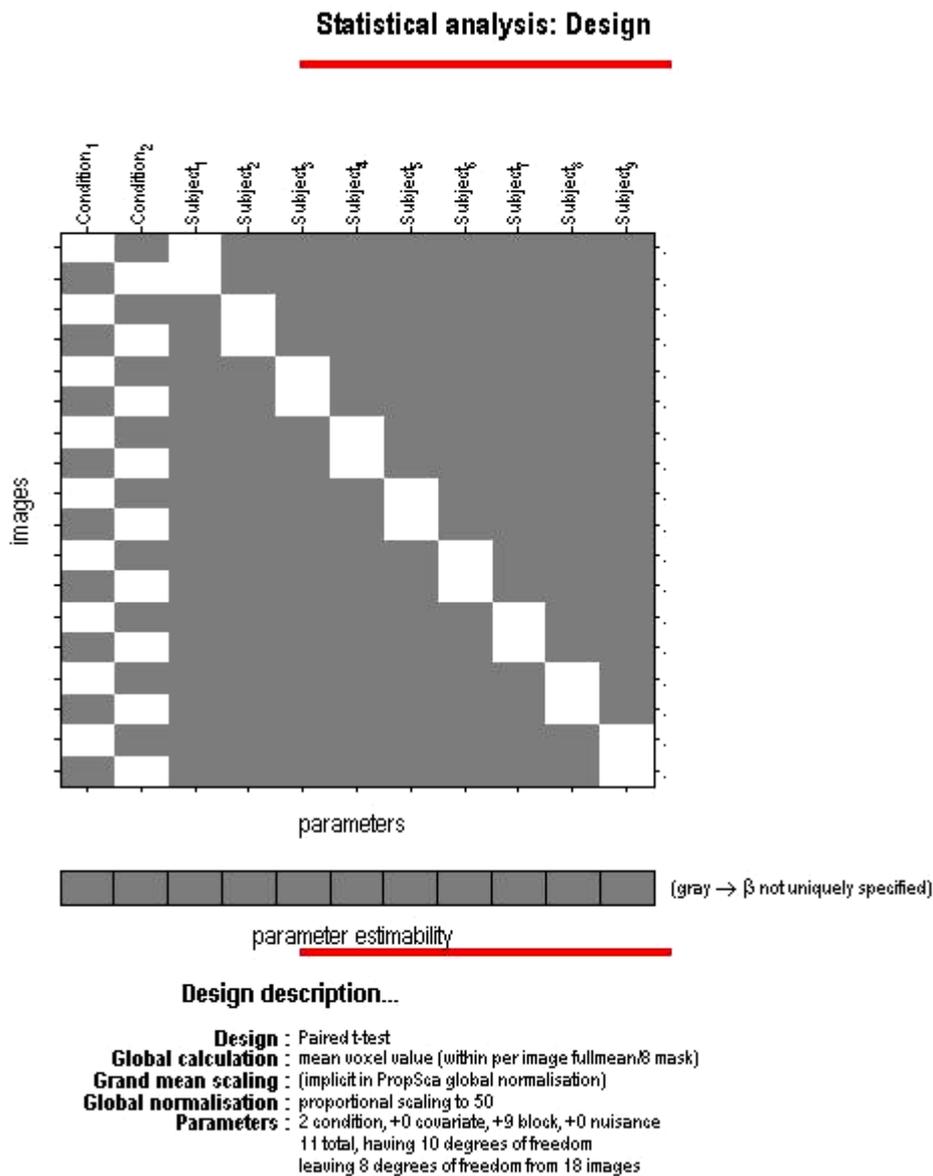


Figura 2. Resumen del diseño experimental del test apareado. Arriba: Matriz del diseño experimental. Abajo: Resumen de los parámetros utilizados en el análisis estadístico.

Activaciones WCST

En la figura 3 se puede ver un resumen de las activaciones con una p a nivel de vóxeles menor a 0.001 no corregida. En la tabla de la figura 3 (abajo) se puede observar el valor de p corregido y no corregido para cada uno de los clústeres encontrados. Se puede observar que solo un grupo de vóxeles ($k=96$) alcanza la significancia a nivel de clústeres ($p=0.03$ no corregida). En la figura 4 se puede apreciar la localización de dicho clúster en el lóbulo parietal inferior izquierdo en la fusión de imágenes con una RM de alta resolución en el espacio de coordenadas de referencia.

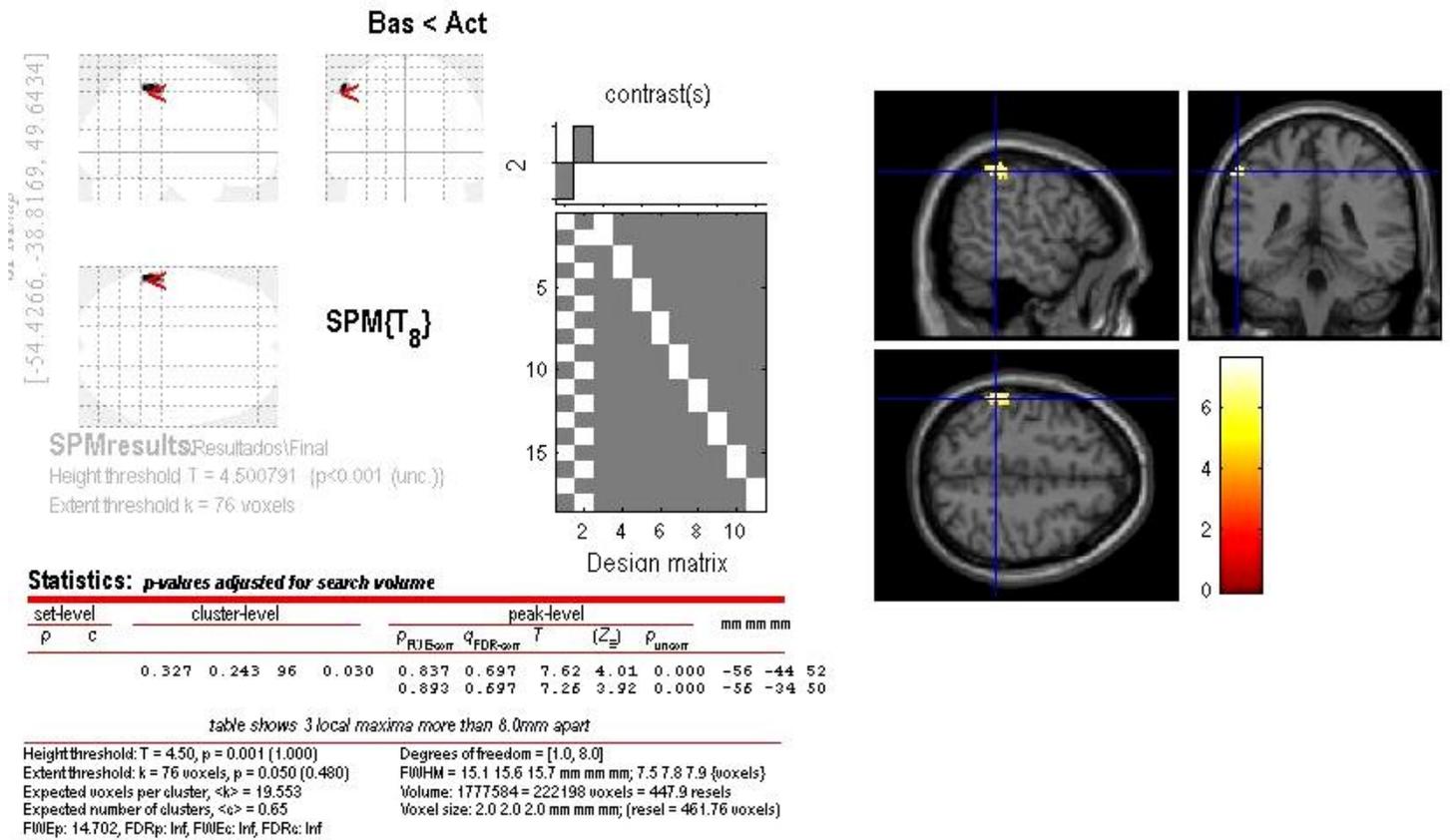


Figura 3. Resumen del contraste con las activaciones del Wisconsin respecto al reposo sin corrección por comparaciones múltiples para $p < 0.001$ a nivel de vóxeles. Izquierda arriba: *Glass brains* de las activaciones encontradas. Izquierda abajo: tabla con los estadísticos a nivel de vóxel y clúster, con sus correspondientes valores p corregidos y no corregidos por comparaciones múltiples. Derecha: imagen del clúster de mayor significancia superpuesto a una resonancia magnética promedio.

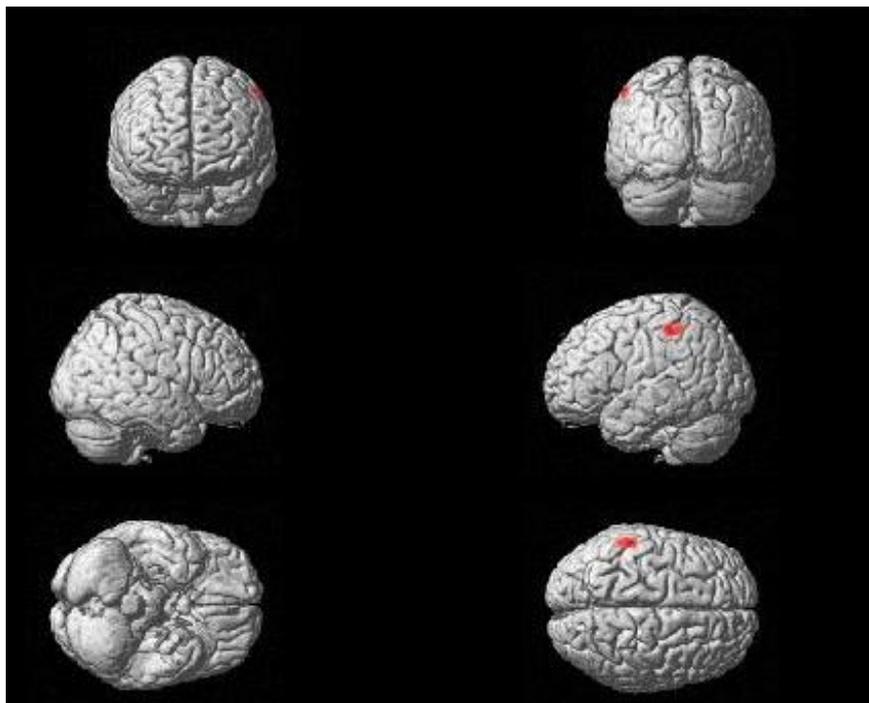
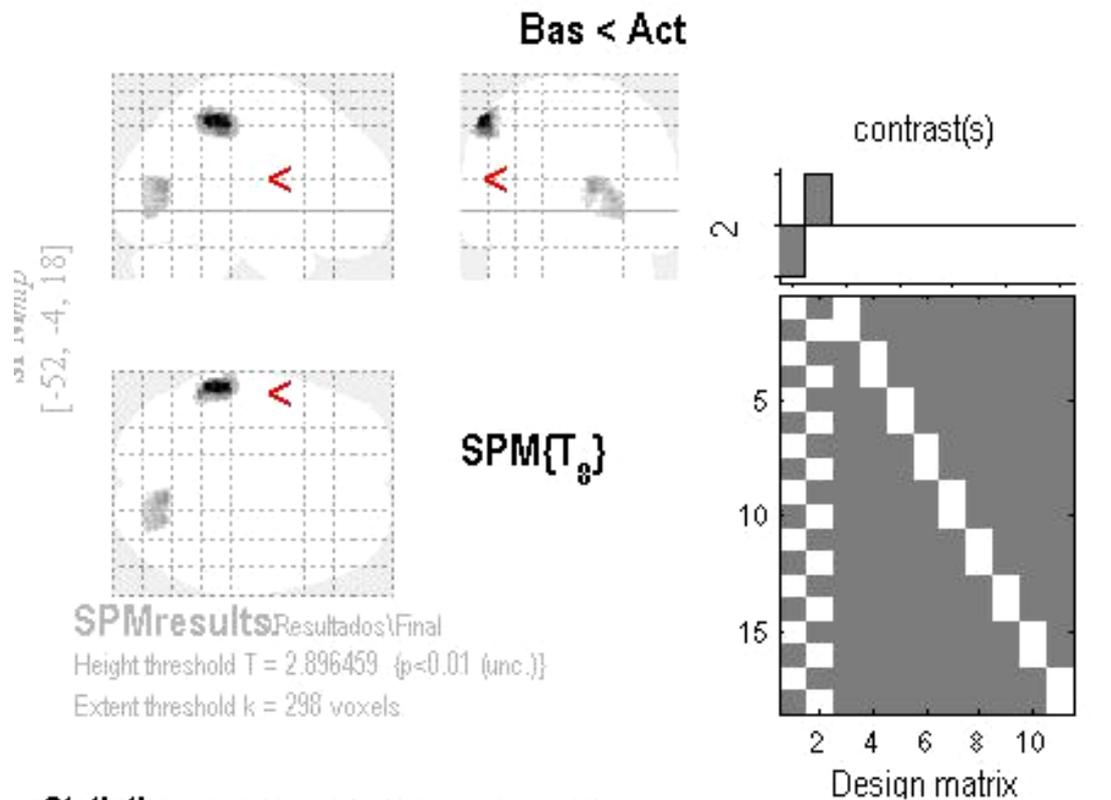


Figura 4. Vista superficial del cerebro con la localización del clúster significativo.

Posteriormente se realizó un segundo análisis con una $p < 0,01$ no corregida a nivel de vóxeles para analizar tendencias. En la Figura 5 se puede apreciar un resumen de dichas activaciones. A nivel de clústeres se puede observar activación significativa adicional a nivel del cúneo ($k = 391, p = 0.028$).



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{max})	p_{uncorr}			
0.5642		0.709	0.550	364	0.033	0.837	0.998	7.62	4.01	0.000	-56	-44	52
						0.893	0.998	7.26	3.92	0.000	-56	-34	50
						1.000	0.998	3.55	2.68	0.004	-50	-32	42
		0.648	0.550	391	0.028	1.000	0.998	4.42	3.06	0.001	12	-70	10
						1.000	0.998	4.08	2.92	0.002	26	-72	4
						1.000	0.998	3.80	2.79	0.003	18	-78	12

Figura 5. Resumen del contraste con las activaciones del Wisconsin respecto al reposo para $p < 0.01$ no corregida a nivel de vóxeles. Izquierda arriba: *Glass brains* con todas las activaciones encontradas. Izquierda abajo: tabla con los estadísticos a nivel de vóxel, clúster y set, con sus correspondientes valores p corregidos y no corregidos por comparaciones múltiples.

Desactivaciones WCST

En la figura 6 se puede ver un resumen de las desactivaciones para $p < 0.001$ no corregida a nivel de vóxeles y $p < 0.05$ no corregida a nivel de clústeres. En la tabla de la figura 6 (abajo) se puede

observar a su vez, el valor de p corregido y no corregido para cada clúster. Se detectó un único clúster significativo con una $p < 0.000$ corregida por comparaciones múltiples. El tamaño de dicho clúster es extenso ($k=1556$) lo cual potencia su significancia estadística, ocupando un sector amplio de la corteza prefrontal anterior e inferior: corteza orbitofrontal izquierda, corteza ventromedial derecha, frontal mesial rostral derecha y cíngulo anterior rostral derecho.

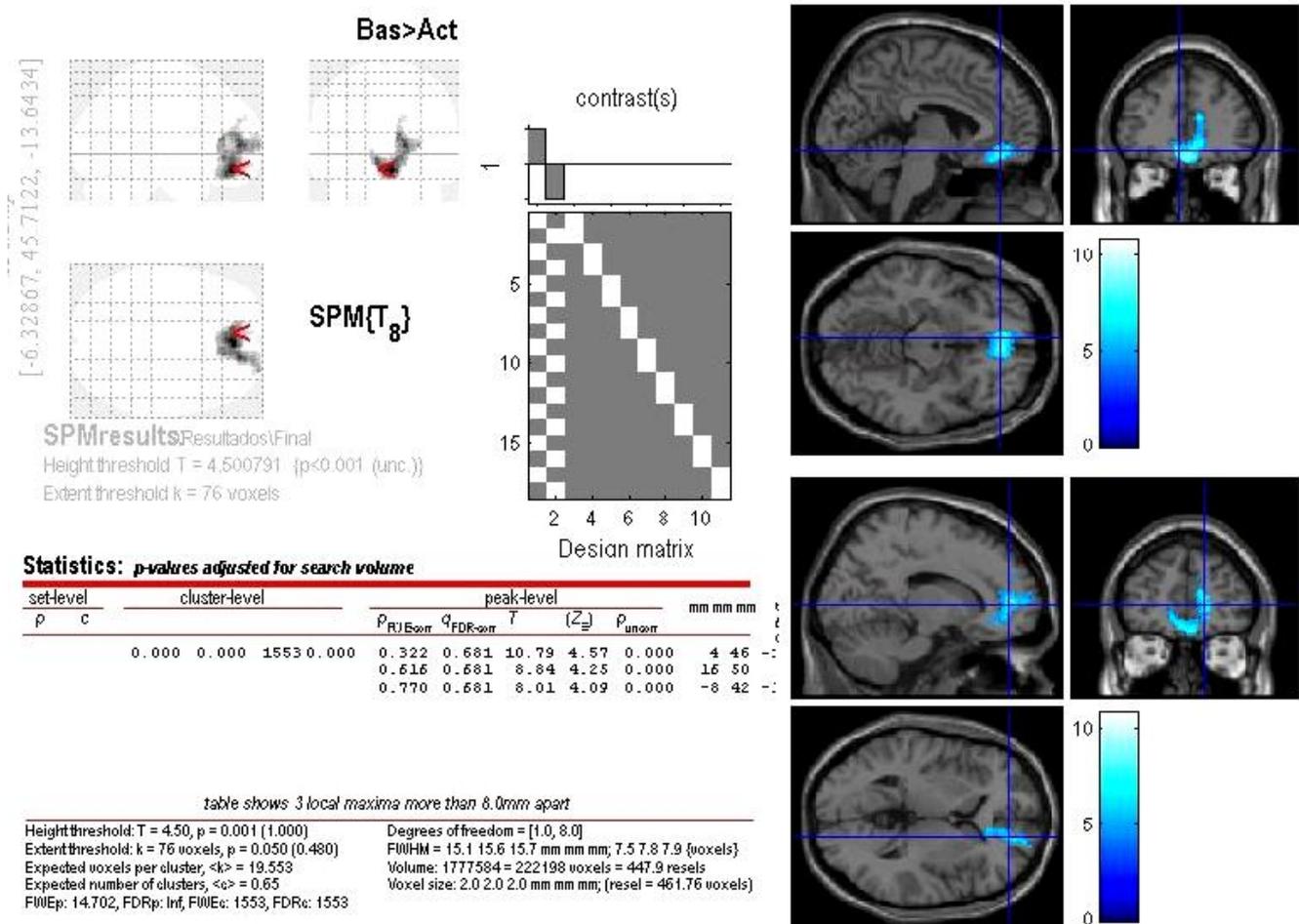
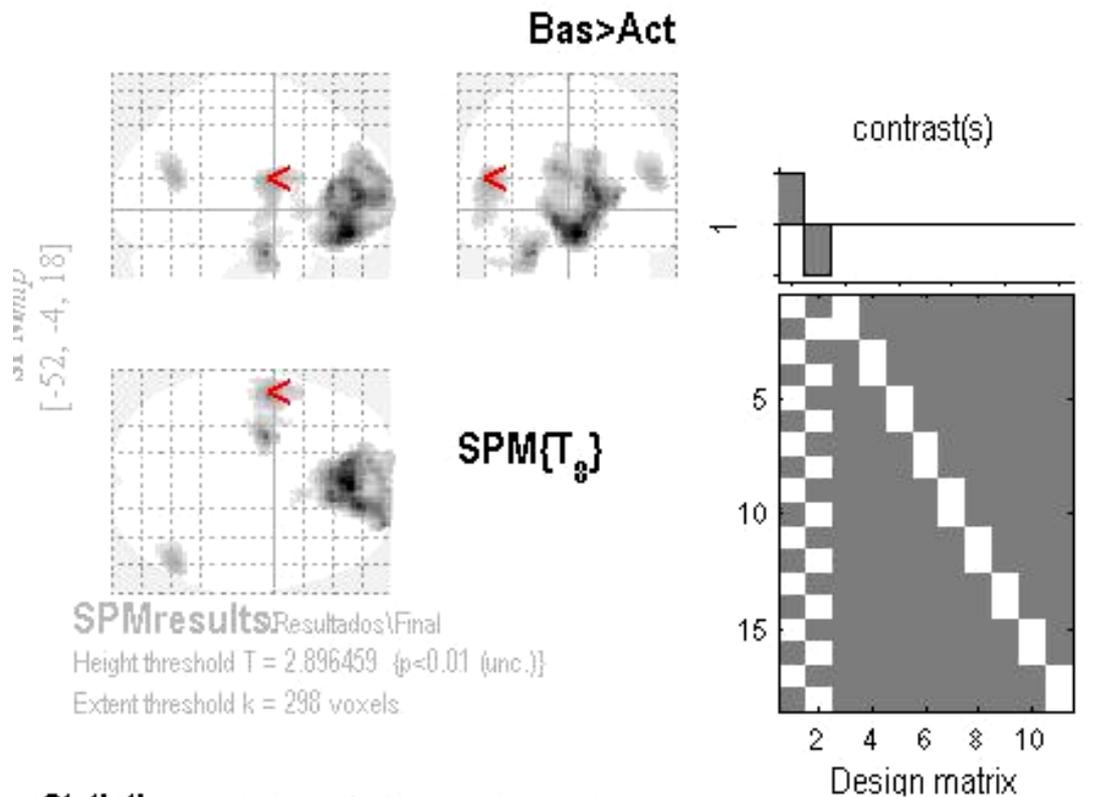


Figura 6. Resumen del contraste con las desactivaciones del Wisconsin respecto al reposo para $p < 0.001$ a nivel de vóxel, sin corrección por comparaciones múltiples. Izquierda arriba: *Glass brains* de las desactivaciones encontradas. Izquierda abajo: tabla con los estadísticos a nivel de vóxel, clúster y set, con sus correspondientes valores p corregidos y no corregidos. Derecha: imágenes del clúster de mayor significancia superpuesto a una resonancia magnética promedio a nivel del hemisferio izquierdo (arriba) y derecho (abajo).

Posteriormente se realizó un segundo análisis con una $p < 0,01$ no corregida a nivel de vóxeles para analizar tendencias. En la Figura 7 se puede apreciar un resumen de dichas activaciones. A nivel de clústeres se puede observar desactivaciones significativas adicionales a nivel del giro precentral ($k=823$, $p=0,003$ no correg), giro parahipocampal y corteza temporal inferior ($k= 569$, $p= 0.010$ no

correg) y giro angular (k=385, p= 0,029 no correg).



Statistics: p-values adjusted for search volume

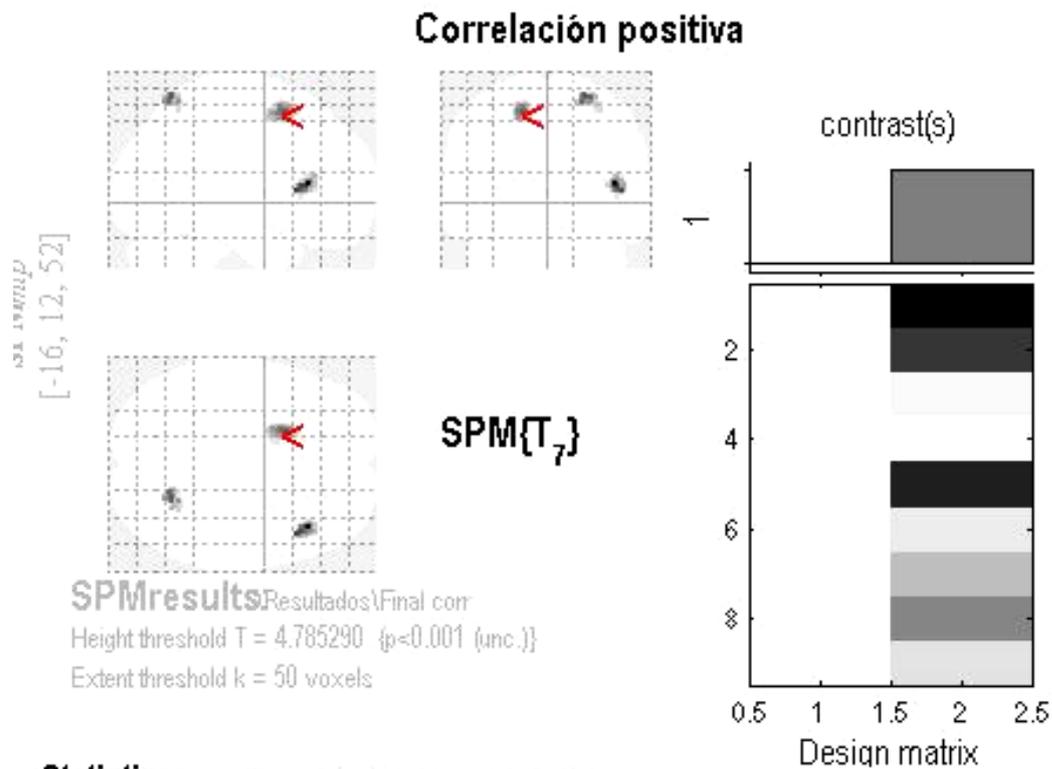
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{\perp})	p_{uncorr}			
0.1244		0.000	0.000	5795	0.000	0.322	0.744	10.79	4.57	0.000	4	46	-16
						0.616	0.744	8.84	4.25	0.000	16	50	6
						0.770	0.744	8.01	4.09	0.000	-8	42	-10
						0.932	0.744	6.94	3.85	0.000	-24	-8	-28
						1.000	0.960	5.02	3.28	0.001	-30	-10	-34
						1.000	0.991	4.68	3.16	0.001	-24	0	-36
						0.988	0.770	6.12	3.63	0.000	-50	-6	16
						1.000	0.991	4.55	3.11	0.001	-52	-4	8
						1.000	0.991	4.09	2.92	0.002	-54	6	18
						0.662	0.296	385	0.029	1.000	0.976	4.89	3.24
1.000	0.991	3.22	2.50	0.006	44	-72	30						
1.000	0.991	3.08	2.43	0.008	40	-64	26						

Figura 7. Resumen del contraste con las desactivaciones del Wisconsin respecto al reposo para $p < 0.01$ a nivel de vóxeles, sin corrección por comparaciones múltiples. Izquierda arriba: *Glass brains* de las desactivaciones encontradas. Izquierda abajo: tabla con los estadísticos a nivel de vóxel, clúster y set, con sus correspondientes valores p corregidos y no corregidos.

Correlaciones

Con el objetivo de relacionar el comportamiento en el Wisconsin con la actividad obtenida en las imágenes, se realizó un análisis de regresión lineal del número de perseveraciones con imágenes de sustracción de la tarea de Wisconsin menos la condición de reposo de cada sujeto. En la figura 8 se pueden ver correlaciones positivas en la corteza premotora (k=146; p=0.004 no correg), la

ínsula ($k=95$, $p=0,017$ no correg) y la corteza parietal superior ($k= 61$, $p= 0,048$ no correg). En la figura 9 se pueden ver las correlaciones negativas en el lóbulo temporal entre el giro temporal medio y el superior ($k= 274$, $p<0,001$ no correg) y en el cíngulo posterior ($k=104$, $p=0,013$ no correg).

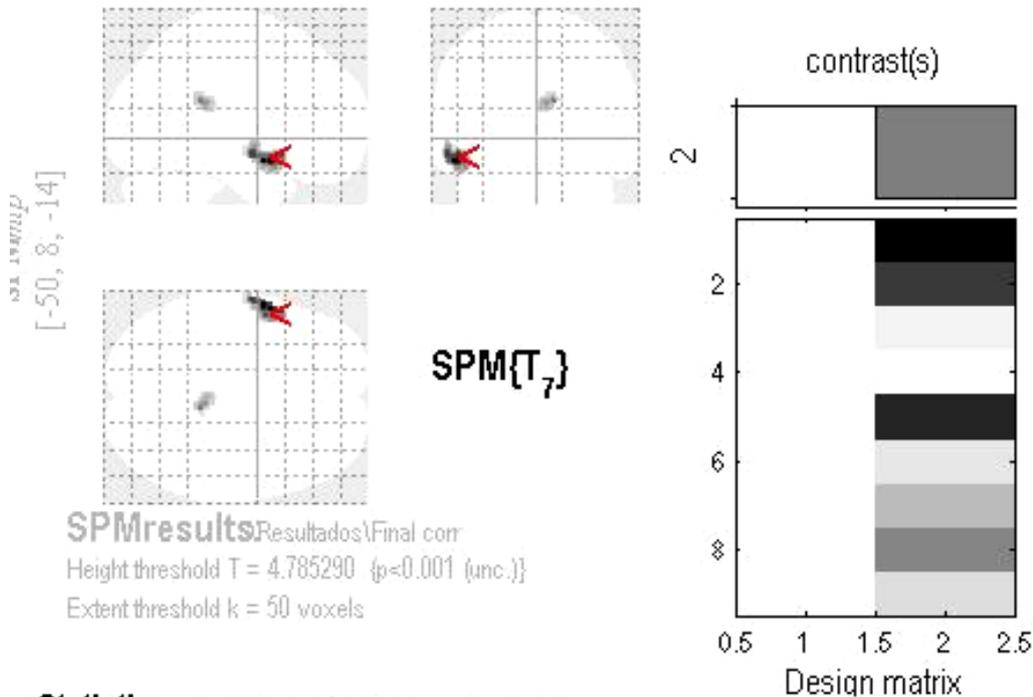


Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z_{\equiv}	p_{uncorr}			
0.0933		0.227	0.221	95	0.017	0.748	0.989	9.98	4.25	0.000	42	26	10
						0.937	0.989	8.23	3.95	0.000	46	18	6
		0.065	0.114	146	0.004	0.969	0.989	7.70	3.85	0.000	-18	12	54
						1.000	0.989	5.23	3.23	0.001	-18	20	56
		0.519	0.418	61	0.048	0.972	0.989	7.63	3.84	0.000	22	-62	66
						1.000	0.989	5.91	3.44	0.000	30	-62	64

Figura 8. Resumen de las correlaciones positivas de la regresión lineal para $p < 0.001$ a nivel de voxel sin corrección por comparaciones múltiples y $p < 0.05$ a nivel de clúster no corregido. Izquierda arriba: *Glass brains* de las correlaciones positivas encontradas.. Izquierda abajo: tabla con los estadísticos a nivel de voxel, clúster y set, con sus correspondientes correcciones por comparaciones múltiples.

Correlación negativa



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
ρ	c	$\rho_{RJE_{\infty\pi}}$	$q_{FDR_{\infty\pi}}$	k_E	$\rho_{un\infty\pi}$	$\rho_{RJE_{\infty\pi}}$	$q_{FDR_{\infty\pi}}$	T	(Z)	$\rho_{un\infty\pi}$			
0.2882		0.004	0.003	274	0.000	0.442	0.358	12.56	4.58	0.000	-56	2	-16
						0.734	0.358	10.09	4.26	0.000	-60	-6	-12
						0.736	0.358	10.07	4.26	0.000	-52	14	-12
		0.181	0.079	104	0.013	0.931	0.527	8.31	3.97	0.000	10	-40	22

Figura 9. Resumen de las correlaciones negativas de la regresión lineal para $p < 0.001$ a nivel de vóxel, sin corrección por comparaciones múltiples y $p < 0.05$ a nivel de clúster no corregido. Izquierda arriba: *Glass brains* de las correlaciones negativas encontradas. Izquierda abajo: tabla con los estadísticos a nivel de vóxel, clúster y set, con sus correspondientes correcciones por comparaciones múltiples.

DISCUSIÓN

Los estudios más recientes sobre la enfermedad de Alzheimer reconocen una dificultad conceptual en los desfases neuropatológicos respecto de los síntomas cognitivos y conductuales. Poseer una mejor comprensión de la naturaleza de este tipo de deterioros implicaría poder estudiar en diseños longitudinales la evolución del daño, el patrón de síntomas cognitivos y el funcionamiento cerebral en la realización de diversas tareas (tareas tanto simples como más complejas que pudieran poner en juego mecanismos compensatorios).

La tarea de Wisconsin podría ser una tarea potencial para dicho estudio. Sus bases neurales incluyen una red de diversas estructuras no exclusivamente localizadas en el lóbulo frontal que se

ponen en juego durante su realización. La activación a lo largo del cerebro tanto de zonas dañadas en la EA (zonas más posteriores) como de zonas más conservadas (más frontales) hacen del Wisconsin una tarea potencialmente adecuada para el análisis del funcionamiento del cerebro a lo largo de la enfermedad, así como de la respuesta a posibles intervenciones terapéuticas, particularmente las no farmacológicas.

Acerca de las activaciones encontradas

El estudio actual no logró replicar las activaciones en los sectores más prefrontales del cerebro reportadas en la literatura tanto con técnicas de fMRI y EEG como en protocolos similares como los diseñados por Kawasaki (1993) y Catafau (1994, 1998) en SPECT. Según el modelo de Barceló, la activación cognitiva prefrontal estaría asociada a la solución sensorio-motora frente a tareas de creciente incertidumbre. Por tanto, la ejecución correcta de las fases de transición del WCST activaría estos sectores. El comportamiento heterogéneo observado en la muestra actual podría ser causa de la ausencia de activación en zonas prefrontales. Un bajo rendimiento en la prueba da lugar a errores de naturaleza variada (errores perseverativos, errores no perseverativos ejecutivos, errores no perseverativos de distracción o no comprensión de la tarea y pérdidas de set). A pesar de la alta escolaridad asociada al grupo, el comportamiento del WCST fue muy bajo comparado con los estudios de Catafau y Kawasaki. Se puede ver una polarización parcial en el comportamiento de los sujetos, habiendo pocas personas que lo realizan logrando 3, 4 o 5 categorías. Por otro lado, las activaciones esperadas en poblaciones de edad más avanzada pueden estar afectadas por el deterioro estructural como fue descrito previamente. Si bien en un estudio realizado con PET en dos grupos de sólo 6 sujetos de diferentes edades, Nagahama y su equipo reportan activaciones en el sector prefrontal lateral (aunque menores en los adultos mayores), el grupo mayor presentaba edades entre 66 y 71 años (Nagahama, 1997), significativamente menores a la media de nuestro estudio ($M=74$ años, $SD=7,87$; ver TABLA 1). Por último, los estudios de SPECT descritos con la tarea de Wisconsin utilizan análisis de imagen por regiones de interés, el cual resulta menos exigente que el diseño vóxel a vóxel.

La activación encontrada en el lóbulo parietal inferior izquierdo replica los hallazgos encontrados por Lie y col. (2006), quienes realizaron un análisis de los componentes en común y diferenciales de tareas de distinta dificultad, desde repartir cartas, a clasificarlas con un cambio de criterio explicitado, hasta el test de Wisconsin. En sus hallazgos los autores describen una red

frontoparietal en común a las tres tareas. Buchsbaum y col. (2005), a través de un metaanálisis llegan a la misma conclusión y postulan que la tarea de Wisconsin muestra un claro patrón de activación fronto-parietal (parietal inferior). Dicha corteza ha sido implicada en una variedad de funciones cognitivas como memoria de trabajo, atención focalizada y memoria episódica, entre otras (ver Ciaramelli et al., 2008 para una revisión). Vendetti y Bunge proponen un desarrollo exclusivo en los seres humanos de las conexiones de la corteza inferior parietal con la región frontopolar que es parte de una red lateral fronto-parietal que incluye la corteza dorsolateral. Esta red sería el sustrato neuroanatómico que subyacería a la posibilidad de representar relaciones de alto orden (Vendetti & Bunge, 2014).

Por otra parte, las desactivaciones se detectaron en la región frontal inferior bilateral, en un clúster de un tamaño considerable ($k=1553$), que sobrevivió la corrección por comparaciones múltiples. La desactivación del cíngulo anterior, a pesar de ser un área generalmente descrita como activada en procesos ligados a tareas cognitivas, es compatible con lo encontrado por Lie (2006). Cuando se selecciona los picos del clúster se puede ver que están ubicados en la corteza prefrontal medial inferior (coord.= 16 50 6 y coord.= -8 42 -10) y en la corteza orbitofrontal (coord.= 4 46 -16). Dicha región ha sido ampliamente vinculada al *default-mode network* (Raichle 2001; Raichle, 2010). Dicha red ha sido descrita como la actividad intrínseca del cerebro cuando no se está realizando una tarea que implique procesos cognitivos con demanda de recursos atencionales. El *default-mode network* ha sido descrito como afectado en la EA (Greicius et al. 2004; Wang et al. 2007; Sorg et al., 2009) y en adultos mayores con acumulación de beta-amiloide (Sheline 2010), por lo que podría ser de interés para correlaciones en diseños longitudinales vinculados al deterioro cognitivo y la evolución funcional de la corteza prefrontal durante la evolución de la EA.

A pesar del bajo número de sujetos y la variabilidad comportamental, los resultados están en concordancia con lo encontrado en estudios anteriores. Esto hace que la herramienta de SPECT pueda ser una técnica interesante a utilizar en diseños de este tipo. La alternativa de aumentar la muestra para este estudio no fue considerada dado el bajo rendimiento en la tarea de Wisconsin y la ausencia de tendencias a la activación en la corteza prefrontal a una $p<0.01$ no corregida.

Para poder obtener una medida vinculada a la performance de los sujetos, se realizó un análisis de correlación entre el número de perseveraciones y las imágenes diferenciales WCST-reposo. El

número de perseveraciones es una medida del desempeño. A mayor perseveración, menos capacidad para cambiar el criterio esperado. Si bien se encuentran activaciones en zonas reportadas por otros estudios como en la corteza parietal superior y la ínsula (Lie 2006, Barceló 2009), no se encontraron correlaciones prefrontales como era esperado. Esto se podría deber a su vez, al hecho de que los sujetos cometieron errores no perseverativos por encima de lo esperado y está de acuerdo con los resultados de las comparaciones de imágenes. Es posible que factores atencionales o una dificultad excesiva de la tarea para el adulto mayor hayan influido en la incapacidad de activar los sectores prefrontales.

Limitaciones

Dada la variabilidad comportamental del estudio actual y el tamaño de la muestra es necesario ser cauteloso acerca de las activaciones encontradas. Cada sujeto posee una sola imagen por condición por lo que no se puede dar cuenta de la variabilidad intrasujeto a la hora de hacer los cálculos estadísticos. A su vez, tanto la resolución temporal como la potencia estadística del SPECT son francamente menores a las de la RM funcional. Por otro lado, la imagen obtenida por sujeto durante la tarea promedia la actividad neuronal acontecida en un período de aproximadamente 25 segundos. Los distintos componentes de la tarea de Wisconsin (deducción del criterio, clasificación manteniendo el criterio durante 10 cartas, cambio de criterio, y así sucesivamente) pueden ser una causa de no detectar actividad en la corteza prefrontal, más ante desempeños muy variables, ya que no todos estos componentes activan la corteza prefrontal (Lie, 2006). A su vez, el diseño con la condición control de reposo psicofísico presenta la variabilidad resultante del reposo mismo. Por más que se le pide a la persona que intente despejar su mente, no cerrar los ojos ni moverse mucho, la actividad realizada por cada sujeto es muy difícil de definir.

Por otra parte, están las dificultades asociadas a la comprensión limitada de las funciones cognitivas asociadas a la corteza prefrontal y su correlato imagenológico. A medida que las preguntas que se hacen se tornan más abstractas, o se limitan los estudios a una única técnica se corre más riesgos de limitar a priori los resultados, no logrando comprender la gama de posibilidades en relación a dicho sector de la corteza. En 1999, en forma de metáfora en un artículo titulado “Si la neuroimagen es la respuesta: ¿cuál es la pregunta?”, y 15 años más tarde, en otro artículo denominado “El cuento del neurocientífico y la computadora”, Stephen Kosslyn y Joshua Brown, respectivamente, citan un viejo dicho: “Para el hombre que solo tiene un martillo,

el mundo entero se parece a un clavo” (Kosslyn 1999; Brown 2014). Es preciso promover el entendimiento de las bases neurales del comportamiento para poder fomentar la comprensión de las patologías neuronales y el efecto del aprendizaje y el paso del tiempo.

El uso de la tarea de Wisconsin para evaluar la evolución funcional de la EA

El patrón de activación observado en este piloto en relación con el desempeño de los sujetos, hacen al Wisconsin en la versión original de Heaton, una tarea con mucho ruido para futuros análisis grupales con diversas variables (educación, variables cognitivas, patrones degenerativos diferentes). Es esperable que esto se agrave más en personas con EA temprana. Para el uso en diseños experimentales sería más conveniente poseer una tarea que tuviera menos variables y menor dificultad.

Existen diversas propuestas desde la neuropsicología clínica y las neurociencias cognitivas. Una posibilidad sería utilizar la tarea diseñada por Barceló (2003) en la cual se eliminan las cartas ambiguas. En la tarea original de Heaton existen cartas que coinciden en más de un rasgo (color, número y forma) con alguna de las cartas diana. Si la carta diana coincide en más de un factor con la carta colocada esto agrega carga al sistema de memoria debido a que el participante tiene que eliminar la interferencia del rasgo que no es compatible con el patrón de clasificación. El Madrid Sorting Task propuesto por dicho autor, elimina esta variabilidad, disminuyendo la incertidumbre de la tarea. Otra alternativa sería usar tareas prueba más homogéneas en exigencia ejecutiva lo cual resulte en activaciones más fáciles de detectar para un diseño como el protocolo de SPECT propuesto, como la tarea de Stroop (asociada a funciones de más bajo nivel de inhibición), la Torre de Londres (con un patrón más homogéneo asociado a la planificación aunque de mayor complejidad en su aplicación para un protocolo con SPECT en adultos mayores), el test de anticipación de Brixton (el cual exige procesos cognitivos de cambio de set similar al Wisconsin) o tareas de cambio de set como las usadas por Barceló (2003). Por otra parte, en los últimos años se han utilizado tareas de *multitasking* para el estudio de sectores frontales (reclutando áreas más frontopolares). En un artículo reciente, Roca y col. proponen que esta tarea es más sensible para evaluar el deterioro en las demencias fronto-temporales, detectando dificultades mucho antes que tareas más clásicas, como el WCST (Roca et al., 2013). Por último, sería interesante poder estudiar la activación en tareas de pensamiento relacional como las descritas por Vendetti y Bunge

(2014), las cuales según los autores reclutan redes fronto-parietales exclusivas en los seres humanos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS APROXIMACIONES

Si bien el protocolo de activación no replica otros resultados encontrados en áreas prefrontales durante la tarea de Wisconsin, este diseño apoya los argumentos que postulan que una red extensa de regiones se pone en juego durante su realización. La técnica de SPECT, dada su baja resolución temporal y espacial, no es la más potente para estudios de activación, y esto puede haber influido en los resultados obtenidos. Sin embargo, la variabilidad en las activaciones se observa incluso en técnicas de mayor resolución, debido a la poca comprensión que aún se tiene de los procesos subyacentes a las funciones más complejas. De todas formas, los resultados en zonas parietales inferiores y regiones del *default-mode network* están en coherencia con estudios recientes sobre la tarea, haciendo que el SPECT pueda ser una herramienta valiosa con ventajas en la relación costo/beneficio. El objetivo del estudio no es replicar y aislar los componentes cognitivos (mediante diseño "Tarea A" vs "Tarea B") sino detectar zonas relevantes en la resolución de la tarea. Las activaciones encontradas podrían ser utilizadas en diseños experimentales que busquen evaluar distintos aspectos de la evolución de la EA. No obstante, otras tareas de menor variabilidad y complejidad podrían ser utilizadas, como las propuestas en la sección anterior. Una alternativa más interesante podría ser la de utilizar tareas en las cuales el rol de las redes fronto-parietales esté mejor comprendido. El estudio de las regiones frontales y la conectividad cerebral está en pleno desarrollo por lo que no sería ambicioso creer que resultados interesantes van a aparecer en el corto a mediano plazo. Una alternativa más completa, aunque más compleja de estandarizar en protocolos clínicos con personas mayores con demencia, sería la asociación de una técnica como el SPECT, con una técnica de mayor resolución temporal como el EEG.

Frente a la complejidad del trabajo con el adulto mayor y la variabilidad de la EA, lograr protocolos que pudieran ser aplicados en el estudio clínico mediante SPECT o PET daría la posibilidad de recopilar información relevante para la comprensión de la enfermedad. Se cree que una buena perspectiva de los patrones de evolución funcional de la EA podría ayudar a resolver las

dificultades en la definición de la misma, en los mecanismos subyacentes y en su asociación con variables contextuales. De la mano con el perfeccionamiento o desarrollo de técnicas de neuroimagen y de los modelos cognitivos esto podría dar lugar a intervenciones más efectivas en el manejo de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson ML. 2010. Neural reuse: A fundamental organizational principle of the brain. *Behavioral and Brain Sciences* 33: 245-313.
- Anderson ML. 2015. Mining the Brain for a New Taxonomy of the Mind. *Philosophy Compass* 10(1): 68-77.
- Arana FS, Parkinson J, Hinton E, Holland AJ, Owen AM, Roberts AC. 2003. Dissociable contributions of the human amygdala and orbitofrontal cortex to incentive motivation and goal selection. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23(29): 9632–9638.
- Baddeley AD, Hitch GJ. 1994. Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology* 8(4): 485–493.
- Baddeley A. 2000. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4(11): 417–423.
- Badre D, D'Esposito M. 2009. Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nat. Rev. Neurosci* 10: 659–669.
- Bakkour A, Morris JC, Wolk D, Dickerson BC. 2013. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. *NeuroImage* 76: 332–44.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. 2011. Alzheimer's disease. *Lancet* 377(9770): 1019–31.
- Barceló F. 2003. The Madrid card sorting test (MCST): a task switching paradigm to study executive attention with event-related potentials. *Brain Research Protocols* 11(1): 27–37.
- Barceló F, Escera C, Corral MJ, Periáñez J. 2006. Task switching and novelty processing activate a common neural network for cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18(10): 1734–48.
- Basso M, Robert B. 2010. Estimated Premorbid Intelligence Mediates Neurobehavioral Change in Individuals Infected with HIV across 12 Months. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 22(2): 208–218.
- Bejanin A, Viard A, Clarys D, Bernard F, Pélerin A, Chetelat G, De La Sayette V, Eustache F,

- Desgranges B. 2011. When higher activations reflect lower deactivations: a PET study in Alzheimer's disease during encoding and retrieval in episodic memory. *Alzheimer's & Dementia* 7(4): 70–71.
- Benoit RG, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW. 2012. Rostral prefrontal cortex and the focus of attention in prospective memory. *Cereb. Cortex* 22: 1876–1886.
- Boone KB, Pontón MO, Gorsuch RL, González JJ, Miller BL. 1998. Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology* 13(7): 585–595.
- Boorman ED, Behrens TE, Rushword MF. 2011. Counterfactual choice and learning in a neural network centered on human lateral frontopolar cortex. *PLoS Biol* 9: e1001093.
- Boschin EA, Piekema C, Buckley MJ. 2015. Essential functions of primate frontopolar cortex in cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*: 201419649.
- Brown JW. 2014. The tale of the neuroscientists and the computer: why mechanistic theory matters. *Front Neurosci* 8(349): 1-3.
- Buchsbaum BR, Greer S, Chang WL, Berman KF. 2005. Meta-Analysis of Neuroimaging Studies of the Wisconsin Card-Sorting Task and Component Processes. *Human Brain Mapping* 25: 35-45.
- Bunge SA, Wendelken C. 2009. Comparing the bird in the hand with the ones in the bush. *Neuron* 62: 609–611.
- Burgess PW, Veitch E, de Lacy Costello A, Shallice T. 2000. The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia* 38: 848–863.
- Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. 2007. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in Cognitive Sciences* 11(7): 290–298.
- Burgess PW, Alderman N, Volle E, Benoit RG, Gilbert SJ. 2009. Mesulam's frontal lobe mystery re-examined. *Restorative Neurology and Neuroscience* 27(5): 493–506.
- Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. 2007. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 362: 887–899.
- Busch RM, McBride A, Curtiss G, Vanderploeg RD. 2005. The components of executive functioning in traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 27: 1022–1032.
- Buzsaki G. 2006. *Rhythms of the brain*. New York: Oxford Univ Press.
- Cabeza R. 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model.

Psychology and Aging 17(1): 85–100.

- Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. 2002. Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage* 17(3): 1394–1402.
- Cabeza R, Grady C. 1997. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *The Journal of Neuroscience* 17(1): 391–400.
- Catafau AM, Parellada E, Lomeña FJ, Bernardo M, Pavía J, Ros D, Setoain J, González-Monclús E. 1994. Prefrontal and Temporal Blood Flow in -99m-HMPAO SPECT Patterns in Young Neuroleptic-Naive Patients with Schizophrenia: Resting and Activation Acute Disease Technetium. *J Nucl Med* 35: 935-941.
- Catafau AM, Parellada E, Lomeña FJ, Bernardo M, Setoain J, Catarineu S, Pavía J, Herranz R. 1998. Role of the cingulate gyrus during the Wisconsin Card Sorting Test: a single photon emission computed tomography study in normal volunteers. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 83: 67-74.
- Cattell R. 1971. *Abilities: their structure, growth and action*. Oxford: Houghton Mifflin.
- Christoff K, Ream JM, Geddes LP, Gabrieli JD. 2003. Evaluating self-generated information: anterior prefrontal contributions to human cognition. *Behav neurosci* 117: 1161-8.
- Christoff K, Owen AM. 2006. Improve reverse neuroimaging inference: cognitive domain versus cognitive complexity. *Trends Cogn Sci* 10: 59-63.
- Ciaramelli, E., Grady, C.L., and Moscovitch, M. 2008. Top-down and bottom up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia* 46: 1828–1851.
- Cohen JD, Braver TS, O'Reilly RC. 1996. A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1515-24.
- Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. 2006. Exploration of the neural substrate of executive functioning by functional imaging. *Neuroscience* 139: 209–221.
- Collette F, Van Der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Salmon E. 2005. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping* 25: 409–423.
- Collins A, Koechlin E. 2012. Reasoning, learning, and creativity: Frontal lobe function and human

decision-making. *PLoS Biology* 10(3): 1-16.

Culham JC. 2006. Functional neuroimaging: Experimental design and analysis. En Cabeza R, Kingstone A, eds. *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (2nd ed.). Cambridge MA: MIT Press.

Damasio AR, Tranel D, Damasio H. 1990. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behavioural Brain Research* 41: 81–94.

Damasio AR, Tranel D, Damasio H. 1991. Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing. In Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press. P. 217-29.

Damasio AR. 1994. *Descartes's error. Emotion, reason and the human brain*. New York: Putnam's Sons.

Davis SW, Dennis N, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. 2008. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex* 18(5): 1201–9.

Della Sala S, Gray C, Spinnler H, Trivelli C. 1998. Frontal lobe functioning in man: The riddle revisited. *Archives of Clinical Neuropsychology* 13(8): 663–682.

Diamond A, Goldman-Rakic PS. 1989. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 74: 24–40.

Domenech P, Koechlin E. 2015. Executive control and decision-making in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 1: 101–106.

Douglas S. 2004. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment* 10(3): 171–177.

Dubois B, Feldman HH., Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox N, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarason M, de Souza L, Stern Y, Visser P, Scheltens P. 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology* 9: 1118–1127.

Duncan J, Emslie H, Williams P, Johnson R, Freer C. 1996. Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cogn Psychol* 30: 257–303.

Duncan J, Miller EK. 2002. Cognitive focus through adaptive neural coding in the primate

prefrontal cortex. En Stuss DT, Knight RT, eds. Principles of frontal lobe function. New York: Oxford University Press. P 278-91.

Erk S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. 2011. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. Archives of General Psychiatry 68(8): 845–52.

Frisina DR, Frisina RD. 1997. Speech recognition in noise and presbycusis: relations to possible neural mechanisms. Hearing Research 106(1-2): 95–104.

Fuster JM. 1985. The prefrontal cortex, mediator of cross-temporal contingencies. Hum Neurobiol 4:169-179.

Fuster JM. 1989 The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 2nd edition. New York: Raven Press.

Fuster JM. 2001. The prefrontal cortex - An update. Time is of the essence 30: 319–333.

Gerlach KD, Spreng RN, Madore KP, Schacter DL. 2014. Future planning: default network activity couples with frontoparietal control network and reward-processing regions during process and outcome simulations. Soc. Cogn. Affect. Neurosci 9(12): 1942-1951.

Golberg E. 2002. El cerebro ejecutivo. Barcelona: Crítica.

Goldberg E. 2006. La paradoja de la sabiduría. Barcelona: Crítica.

Goldman-Rakic PS. 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. En Plum F, editor. Handbook of Physiology: The Nervous System. Bethesda MD: Am Physiol Soc. P 373–417.

Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. 2003. Evidence from Functional Neuroimaging of a Compensatory Prefrontal Network in Alzheimer's Disease 23(3): 986–993.

Grafman J. 2002. The structured event complex and the human prefrontal cortex. En Stuss DT, Knight RT, eds. Principles of frontal lobe function. New York: Oxford University Press. P 292-310.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. 2004. Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA 101: 4637–4642.

Gzil F. 2009. Alzheimer's disease: psychiatric or neurological disorder? Poiesis Prax 6: 13–26.

Healey MK., Campbell KL, Hasher L. 2008. Cognitive aging and increased distractibility: costs and

potential benefits. *Progress in Brain Research* 169(7): 353–63.

Heaton RK. 1981. *The Wisconsin Card Sorting Test manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources Inc.

Heaton RK, Chelune, GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G. 1993. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) manual revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources Inc.

Hedden T, Gabrieli JDE. 2004. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience* 5(2): 87–96.

Hogan MJ, Carolan L, Roche R, Dockree P, Kaiser J, Bunting B, Robertson I, Lawlor B. 2006. Electrophysiological and information processing variability predicts memory decrements associated with normal age-related cognitive decline and Alzheimer's disease (AD). *Brain Research* 1119: 215-226.

Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K. 1993. SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophrenia Research* 10: 109-116.

Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. 1999. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition 399: 1–4.

Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, Grafman J. 2000. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(13): 7651–7656.

Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. 2003. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302: 1181–1185.

Kosslyn SM. 1999. If neuroimaging is the answer, what is the question? *Phil Trans Roy Soc Lond B* 354: 1283-1294.

Kuljis RO. 2009. Toward a multi-dimensional formulation of the pathogenesis and pathophysiology of the Alzheimer dementia-like syndrome applicable to a variety of degenerative disorders and normal cognition. *Medical Hypotheses* 73(3): 315–8.

Labos E, Slachevsky A. 2008. *Tratado de neuropsicología clínica: bases conceptuales y técnicas de evaluación*. Buenos Aires: Plaza Edición.

Lian C, Lin R, Liou L, Liu C. 2010. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 121: 194-199.

- Lie CH, Specht K, Marshall JC, Fink GR. 2006. Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *NeuroImage* 30(3): 1038–49.
- Logan JM, Sanders AL, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. 2002. Under-recruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron* 33(5): 827–40.
- Lövdén M, Bäckman L, Lindenberger U, Schaefer S, Schmiedek F. 2010. A Theoretical Framework for the Study of Adult Cognitive Plasticity. *Psychological Bulletin* 136(4): 659-676.
- Lövdén M, Wenger E, Mårtensson J, Lindenberger U, Bäckman L. 2013. Structural brain plasticity in adult learning and development. *Neurosci Biobehav Rev* 37: 2296–2310.
- McDonough IM, Wong JT, Gallo D. 2013. Age-related differences in prefrontal cortex activity during retrieval monitoring: testing the compensation and dysfunction accounts. *Cerebral Cortex* 23(5): 1049–60.
- Mesulam M. 2004. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learning & Memory* 11(1): 43–9.
- Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience* 24: 167–202.
- Miller, E.K. and Wallis, J.D. 2012. The prefrontal cortex and executive brain functions. En Squire LR, Berg D, Bloom FE, du Lac S, Ghosh A, Spitzer N, eds. *Fundamental Neuroscience*. 4th edition, Squire, Berg, Bloom, Lac, Ghosh, Spitzer (eds.) San Diego: Academic P 1069-1089.
- Morcom AM. 2003. Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain* 126(1): 213–229.
- Morris JC, Storandt M, Miller P, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. 2001. Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 58(3): 397-405.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross O, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. 2011. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet. Neurology* 10(9): 785–96.
- Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Katsumi Y, Magata Y, Shibasaki H, Kimura J. 1997. Age-related changes in cerebral blood flow activation during a Card Sorting Test. *Exp Brain Res* 114: 571-577.
- Narayanan NS, Prabhakaran V, Bunge S, Christoff K, Fine EM, Gabrieli, JDE. 2005. The role of the

prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology* 19(2): 223–232.

Nyberg L, Lövdén, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. 2012. Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences* 16(5): 292-305.

Nyhus E, Barceló F. 2009. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain and Cognition* 71(3): 437–51.

Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman H, Muñoz R. 2010. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30(2): 161–78.

Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis. 2011. Cognitive event-related potentials: Longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology* 122: 1322-1326.

Park DC, Reuter-Lorenz P. 2009. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology* 60: 173–96.

Pérez R, Berriel F. 2010. Estudio: Alzheimer's Disease, Prevention, and Assistance Enhancement Project (proyecto de prevención y mejora de la atención en la Enfermedad de Alzheimer). Washington: Pan American Health and Education Foundation (PAHEF)

Petersen RC. 2001. Mild Cognitive Impairment: Transition from Aging to Alzheimer's Disease. En Iqbal K, Sisodia S, Winblad B, eds. *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

Petrides M. 1994. Frontal lobes and working memory: evidence from investigation of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. En Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*. Vol. 9. Amsterdam: Elsevier. P 59-82.

Petrides M. 1996. Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351, 1455–1461; discussion 1461–1462.

Poldrack R. 2000. Imaging Brain Plasticity: Conceptual and Methodological Issues - A Theoretical Review. *Neuroimage* 12: 1-13.

Pollmann S. 2001. Switching between dimensions, locations, and responses: the role of the left frontopolar cortex. *Neuroimage* 14: 118–124.

- Posner MI. 2003. Imaging a science of mind. *Trends in Cognitive Sciences* 7: 450–453.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *PNAS* 98(2): 676-682.
- Raichle ME. 2009. A brief history of human brain mapping. *Trends Neurosci* 32: 118–126
- Raichle ME. 2010. Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 14: 180-190.
- Ramnani N, Owen AM. 2004. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat. Rev Neurosci* 5: 184- 194.
- Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken W, Thornton A, Acker JD. 1997. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex* 7(3): 268–82.
- Raz N, Lindenberger U. 2013. Life-span plasticity of the brain and cognition: From questions to evidence and back. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(9): 2195-2200.
- Reuter-Lorenz P, Cappell K. 2008. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science* 17(3): 177–182.
- Reuter-Lorenz P, Jonides J. 2000. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive neuroscience* 12(1): 174–87.
- Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Waston P, Ibañez A, Thompson R, Torralva T, Duncan J. 2013. Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 51: 725-730
- Rodríguez G, Arnaldi D, Picco A. 2011. Brain Functional Network in Alzheimer’s Disease: Diagnostic Markers for Diagnosis and Monitoring. *International Journal of Alzheimer’s Disease* 481903: doi:10.4061/2011/481903.
- Rolls ET. 1990. A theory of emotion and its application to understanding the neural basis of emotion. *Cogn Emotion* 4: 161-90.
- Rolls ET. 2000. The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex* 10: 284–294.
- Rosen AC, Prull MW, O’Hara R, Race E, Desmond JE, Glover GH, Yesavage J, Gabrieli JDE. 2002. Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport* 13(18): 2425–2428.
- Rousselet G, Gaspar CM, Pernet CR, Husk JS, Bennett PJ, Sekuler AB. 2010. Healthy aging delays scalp EEG sensitivity to noise in a face discrimination task. *Frontiers in Psychology* 1: 1-14.

- Rubinstein W, Deterioro L, Higa C, Perón E. 2009. Heterogeneidad clínica de la demencia tipo Alzheimer. *Apraxia y alteraciones conductuales* 22: 1–21.
- Shallice T. 1988. *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shallice T, Burgess PW. 1991. Deficits in Strategy Application. *Brain* 114: 727–741.
- Shelline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, Mintun MA. 2010. Amyloid Plaques Disrupt Resting State Default Mode Network Connectivity in Cognitively Normal Elderly. *Biol Psychiatry* 67(6): 584-587.
- Shimamura AP. 2000. 2000. The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology* 28(2): 207–218.
- Shimamura AP. 2002. Memory retrieval and executive control processes. En Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press. P 210-20.
- Simmonds DJ, Pekar JJ, Mostofsky SH. 2008. Meta-analyses of go/no-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependant. *Neuropsychologia* 46: 224-32.
- Sorg C, Riedl V, Pernecky R, Kurz A, Wohlschläger AM. 2009. Impact of Alzheimer's Disease on the Functional Connectivity of Spontaneous Brain Activity. *Current Alzheimer Research* 6: 541-553.
- Spearman C. 1927. *The abilities of man*. London: Macmillan.
- Stern Y. 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society* 8(3): 448–60.
- Stern Y. 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47(10): 2015–28.
- Stern Y, Rakitin BC, Habeck C, Gazes Y, Steffener J, Kumar A, Reuben A. 2012. Task difficulty modulates young-old differences in network expression. *Brain Research* 1435: 130–45.
- Stuss DT, Shallice T, Alexander MP, Picton TW. 1995. A multidisciplinary approach to anterior attentional function. *Ann N Y Acad Sci* 769: 191-211.
- Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. 2010. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 133: 362–74.
- Sun X, Salat D, Upchurch K, Deason R, Kowall N, Budson A. 2014. *Journal of Investigative Medicine*

62(7): 1-7.

- Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT. 2007. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Human Brain Mapping* 28: 1276–1286.
- Tirapu-Ustárroz J, Molina AG, Ríos-Lago M, Ardila A. 2012. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. Barcelona: Viguera.
- Uttal WR. 2011. *Mind and Brain: A Critical Appraisal of Cognitive Neuroscience*. Massachusetts: MIT Press.
- Velanova, K., Lustig, C., Jacoby, L., & Buckner, R. 2007. Evidence for frontally mediated controlled processing differences in older adults. *Cerebral Cortex* 17(5): 1033–46.
- Vendetti MS, Bunge SA. 2014. Evolutionary and Developmental Changes in the Lateral Frontoparietal Network: A Little Goes a Long Way for Higher-Level Cognition. *Neuron* 84: 906-917.
- Verdejo-García A, Pérez-García M. 2007. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 190: 517–530.
- Wager TD, Smith EE. 2003. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 255-74.
- Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T. 2007. Altered Functional Connectivity in Early Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Human Brain Mapping* 28: 967-978.
- Wolf H, Julin P, Gertz H. 2004. Intracranial volume in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia: evidence for brain reserve? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19: 995–1007.
- Zelazo PD, Muller U, Frye D, Marcovitch S. 2003. The Development of Executive Function in Early Childhood. *The Development of Executive Function in Early Childhood*. Monographs of the Society for Research in Child Development 68(3): 1–137.