Volumen 11, Número 2
Julio-Diciembre 2011



REVISTA NEURO

Psicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Organo oficial de:
Asociación Latinoamericana de Neuropsicología -ALAN
Asociación Colombiana de Neuropsiología
Sociedad Neuropsicológica de Antoquia
Grupo de Neurociencias de Antioquia
Universidad de San Buenaventura
Hispanic Neuropsychological Society

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias volumen 11, núm. 2, julio-diciembre del 2011, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

Página electrónica de la revista:

http://revistaneurociencias.com

Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Editor responsable: Alfredo Ardila Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2026-030214122100-102. ISSN: (en trámite) - ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de noviembre del 2011. Tamaño del archivo: 2.20 MB.

Revista
Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Neuropsicología , Neuropsiquiatría y Neurociencias es una revista semestral. Publica artículos teóricos y clínicos en Neuropsicología, Neuropsiquiatría y otras áreas de las Neurociencias del comportamiento.

Fundadores de la Revista
Asociación Latinoamericana de Neuropsicología
Asociación Colombiana de Neuropsicología
Sociedad Neuropsicológica de Antioquia
Grupo de Neurociencias de Antioquia

Editor
Alfredo Ardila

Asistente Editorial
Gabriela Castillo-Parra

Editores Asociados
Mauricio A. Garcia-Barrera
Francisco Lopera
Esmeralda Matute
Alejandro Múnera
Feggy Ostrosky-Solís
David A. Pineda
Mónica Rosselli

Comité Editorial
María Teresa Acosta
Marcelo Berthier
María Antonieta Bobes
Byron Bernal
Hugh Búckingham
Silvia Mejía
Moisés Gaviria
Jorge Lorenzo
Marcelo Pontón
Antonio Puente
José León Carrión
Patricia Cardona
Carlos Conde
Gonzalo Arboleda
Hernán Pimienta
Martha Escobar
Cesar Arango
Margarita Gómez
Jaime Castellanos
Liliana Turner
Angel Céspedes
Jairo Tovar
Zulma Dueñas
Marisol Lamprea

Diseño de Portada
María Isabel Ayora H.

Webmaster
Jorge Santiago

ISSN: 0124-1265
Vol.11 N°2 2011

REVISTA
Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Órgano Oficial de:
Asociación Latinoamericana
de Neuropsicología -ALAN-
Asociación Colombiana de Neuropsicología.
Sociedad Neuropsicológica de Antioquia.
Grupo de Neurociencias de Antioquia.
Universidad de San Buenaventura,
Seccional Medellín.
Hispanic Neuropsychological Society.

Contenidos

Vol. 11 Nº2
2011

I **Presentación**
Alfredo Ardila

1 **A Magnetoencephalographic Study of Brain Dynamics Associated with Conflict in Selective Attention**
Un Estudio Magnetoencefalográfico de la Dinámica Cerebral Asociada con Conflicto en la Atención Selectiva
Jesús M. Alvarado, Carmen Santisteban & Manuel Cortijo

19 **Caracterización Neuropsicológica de la Enfermedad de Parkinson Idiopática mediante el Test Barcelona – Versión Breve**
Neuropsychological Characteristics of Idiopathic Parkinson's Disease Using the Barcelona Test – Brief Version
Adriana Cárdenas-Angulo, Erzsebet Marosi Holczberger & Miguel Ángel Villa Rodríguez

35 **Daño Prefrontal al Inicio de la Adolescencia: Comparación de Dos Casos**
Prefrontal Damage at the Adolescence Beginning: Comparison of Two Cases
Ma. Fernanda Pérez Morales, Jamile Bittencourt Chastinet, & Julio César Flores Lázaro

49 **Behavioral Analysis of the Reserpine Induced Motor Changes in a Parkinsonian Mouse Model**
Análisis Comportamental de los Cambios Motores Inducidos por Reserpina en un Modelo de Parkinson en Ratones
José Luis Calderón, Rodrigo Bolaños, José Damián Carrillo, César Escamilla, Sergio Salazar, Guadalupe Moreno & Gerardo Rivera

63 **Déficit en la Velocidad de Procesamiento vs. Déficit en la Precisión de Respuestas en Pacientes Pediátricos con Tumor Cerebeloso**
Deficit in Speedy Processing vs. Deficit in Response Accurateness in Pediatric Patients with Cerebellar Tumors
Eliana Alexey Quintero-Gallego, Carlos María Gómez-Gonzáles, Manuel Morales, & Javier Márquez

Perfil Neurocognitivo en la Esquizofrenia
103 *Neurocognitive Profile in Schizophrenia*
Flavia S. Galaverna, Carlos A. Morra & Adrián M. Bueno

Efectos de un Programa de Rehabilitación Neuropsicológica en los Procesos Mnésicos de Tres Pacientes con Demencia Tipo Alzheimer
115 *Effects of a Neuropsychological Rehabilitation Program in Mnemonic Processes of Three Patients with Alzheimer´s Disease*
José Eduardo Rondón Bernard, Bárbara Velásquez & María Jesús Roca

Deterioro Neuropsicológico en Niños Mexicanos con Estados Nutricionales Alterados: Desnutrición Leve a Moderada vs. Obesidad
133 *Neuropsychological Impairment in Mexican Children with Altered Nutritional States: Mild to Moderate Malnutrition vs. Obesity*
Verónica Portillo-Reyes, Antonio E. Puente, Miguel Pérez-García, & Yolanda Loya-Méndez

Instrucciones a los Autores 147

Presentación

El Volumen 11, número 2, de la revista *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* incluye nueve artículos originales de investigación. Algunos de ellos se refieren a estudios de casos; otros a la utilización de pruebas diagnósticas en neuropsicología; otros a temas puramente neuropsiquiátrico; y finalmente, otros más a modelos animales en la investigación en neurociencias. Los artículos provienen de diversos países latinoamericanos y de España, y algunos de ellos representan programas internacionales de investigación.

El próximo número de la revista (Volumen 12, número 1, Abril 2012) será un número monográfico editado por la doctora Mónica Rosselli sobre el tema ***"La Neuropsicología del Envejecimiento Normal y Patológico".*** Esperamos que, como ha sucedido con los números monográficos anteriores, se convierta en un texto básico de neuropsicología en el mundo hispanohablante.

En el siguiente número de la revista (Volumen 12, No. 2, Octubre 2012) se incluirán las memoria del **7º CONGRESO INTERNACIONAL CEREBRO Y MENTE, NEUROCIENCIAS 20 AÑOS y I CONGRESO ANTIOQUEÑO DE NEUROLOGÍA Y NEUROPEDIATRÍA** organizado por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN), el Grupo de Neurociencias de Antioquia y la Sociedad Antioqueña de Neurología, a realizarse en Medellín entre el 23 y el 25 de Agosto de 2012. Desde ya extendemos una invitación a participar activamente en este importante evento.

Alfredo Ardila
Editor

A Magnetoencephalographic Study of Brain Dynamics Associated with Conflict in Selective Attention

Jesús M. Alvarado, Carmen Santisteban & Manuel Cortijo

Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain.

Correspondence: Jesús M. Alvarado. Instituto de Estudios Biofuncionales, Universidad Complutense de Madrid, Paseo Juan XXIII, 1, 28040 Madrid, Spain. Tel: +34 91 3943241, Fax: +34 91 3943245. E-mail: alvarado@psi.ucm.es

Acknowledgments. This work was supported by the Spanish Ministry of Education and Science, grant Nº SEJ2004-05290. We thank Mr. P. Gaviño from our Institute and Dr. T. Ortiz and other researchers from the MEG Center of the Complutense University for their technical help with the MEG scans and Dr. J. Trout for revising our English text.

Summary

The activity time-course of the principal cerebral areas involved in processing different levels of conflict was studied by magnetoencephalography (MEG). Participants carried out an Eriksen"s flanker task having negligible conflict, some stimulus conflict and considerable response conflict in the congruent, neutral and incongruent trials, respectively. The intensities peaked at practically the same time under all three conditions assayed, suggesting that the brain was using the same circuits to evaluate the information in all three cases. The highest intensities were observed in the visual areas and thalamus during the first 200 ms, followed by the parietal cortex (which detected the conflict in our neutral trials) at around 272 ms, the anterior cingulated cortex (which detected any type of conflict) at around 331 ms and the prefrontal cortex at around 378 ms (activated in the incongruent trials around 100 ms before the mean of the response times). Our results agree with the hypothesis of a sequential "wiring" circuit controlling the conflict situations in this selective-attention process, where, after an initial filtering in the thalamic areas, the parietal cortex may be responsible for embodying a response, which could be modulated in the anterior cingulated cortex. Lastly, the prefrontal cortex might be recruited when necessary to select between competing responses, sending executive orders to the pre-supplementary and supplementary motor areas. The results also concur with the idea that a competitive bias begins in any part of the system, probably in the visual areas, and then spreads to "higher" and "lower" levels.

Keywords: Flanker task, visual selective attention, conflict evaluation, MEG.

Un Estudio Magnetoencefalográfico de la Dinámica Cerebral Asociada con Conflicto en la Atención Selectiva

Resumen

Mediante magnetoencefalografía (MEG) se ha estudiado el curso temporal de la activación de las principales áreas cerebrales involucrada en el procesamiento del conflicto. Los sujetos participantes en el estudio realizaron una tarea de flancos basada en el paradigma de Eriksen con tres niveles de conflicto: nulo o prácticamente nulo, pequeño conflicto estimular y fuerte conflicto de respuesta, producidos respectivamente en las condiciones de ensayos congruentes, neutrales e incongruentes. Los picos de intensidad observados, aproximadamente, en los mismos tiempos bajo las condiciones ensayadas sugieren un mismo circuito cerebral de activación en la evaluación de las tres condiciones. Las mayores intensidades fueron observadas en las áreas visuales y el tálamo durante los primeros 200 ms, seguidos por el cortex parietal (el cual detecta el conflicto estimular provocados por nuestros ensayos neutrales) alrededor de los 272 ms, el cortex cingulado anterior (el cual detecta todo tipo de conflicto, estimular y de respuesta) alrededor de los 331 ms y finalmente, el cortex prefrontal alrededor de los 331 y 378 ms (que se activa en los ensayos incongruentes alrededor de 100 ms antes del promedio de los tiempos de reacción). Nuestros resultados apoyan la hipótesis de un circuito "conectado" de control secuencial que evalúa las situaciones de conflicto en los procesos de atención selectiva, en el que después de un filtrado inicial en las áreas talámicas, el cortex parietal es el responsable de iniciar una respuesta que sería modulada en el cortex cingulado anterior. Finalmente, el cortex prefrontal actuaría en caso de necesario para seleccionar entre respuestas que entran en competición, enviando órdenes ejecutivas a las áreas motoras presuplementarias y suplementarias. Nuestros resultados también son compatibles con la idea de que se produce un sesgo competitivo en alguna parte del sistema, probablemente en las áreas visuales, y de allí se difunde a otros niveles de procesamiento.

Palabras clave: Tarea de flancos, atención visual selectiva, evaluación del conflicto, MEG.

Introduction

An understanding of the neural mechanisms underlying the control of brain processes is of paramount interest for neuropsychologists and neurophysiologists, but it also has important, immediate consequences in practical applications for the study and treatment of many mental disorders as well as in many daily aspects of modern life. For example, decision making is a topic of great interest in economics, which has led to a new important discipline, that of neuroeconomy. A great variety of mental processes are being studied using simple tasks in the hope that they may only influence a few areas of the brain, although the highly complex interconnections in the human brain are tending to prove this thesis untenable. Notwithstanding this complexity, present interest is directed towards the understanding of basic cognitive processes involving deep brain areas more than sensorial events, mainly processed by very well known cerebral cortices. One of the more appealing studies is directed towards the understanding of conflict processes, which underlie many cognitive processes. Decision making, for example, must solve some conflict steps, although many other

factors play important roles, such as impulsivity, aggression and so on, as is reported in a recent issue of *Science* devoted to this subject (Stern, 2007). The inability to resolve conflict (e.g., identifying similar letters with opposite orientations such as q and p) may also be involved in some learning disabilities, such as dyslexia (Eden et al., 2004; Paulessu et al., 2001; Seymur, Aro & Erskine, 2003). We only focus here upon the conflict in a visual selective attention process.

The importance of selective attention in psychology is currently being subject to considerable scrutiny. The neural mechanisms involved in visual attention have often been studied by behavioral, neurophysiological and imaging techniques via a great variety of tasks. Multidimensional stimuli are presented to participants whose responses may also be multidimensional. Nevertheless, only one stimulus dimension (target) and one response dimension are normally designed to be relevant, and the participants are instructed to pay attention and respond to it alone, whilst the other stimuli (distractors) and response dimensions are designed to be irrelevant, and the participants are instructed to ignore them. There is little consensus concerning the terminology used when referring to these tasks, words such as congruency, congruity, compatibility, consistency and correspondence often being accepted as synonymous. We will use the following terms: A trial is referred to as being congruent (CO) when all the stimuli presented to the participant belong to the same category and are mapped to the same response, whilst the trial is incongruent (IN) when the target and the other stimuli belong to different categories and the distractors are mapped to the opposite response to the target. Neutral trials (NT) are those in which the distractors are also different from the target but are not mapped to any response (Alvarado, Santalla, & Santisteban, 1999; Bunge, Hazeltine, Scanlon, Rosen, & Grabieli, 2002; Egner, Delano, & Hirsch, 2007; Eriksen & Eriksen, 1974; Eriksen & Schultz, 1979; Fan, Flombaum, Mccandliss, Thomas, & Posner, 2003; Hübner & Léele, 2007; Liston, Matalon, Hare, Davidson, & Casey, 2006; Roelofs, van Turennout, & Coles, 2006; van Veen, Cohen, Botvinick, Stenger, & Carter, 2001).

Typical compatibility tasks in experimental psychology are the flanker task, Simon task and Stroop task. There is a growing agreement that similar mechanisms control the conflicts generated in all these tasks (Kornblum, Hasbroucq, & Osman, 1990; Kornblum, Stevens, Whipple, & Requin, 1999; Zhang, Zhang, & Kornblum, 1999), although the neural mechanism of the underlying cognitive control processes remains largely unexplained, as has been pointed out by Wittfoth, Buck, Fahle, & Herrmann (2006). Neuroimaging techniques, mainly functional magnetic resonance imaging (fMRI), have led to the identification of the several areas involved in selective attention, the most relevant being the visual areas (VA), the dorsal thalamus (DT), the anterior cingulated cortex (ACC), the prefrontal cortex (PFC), the superior and inferior parietal cortices (PC) and the pre-supplementary and supplementary motor areas (pre-SMA/SMA) (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Braver, Barch, Gray, Molfese, & Snyder, 2001; Bunge, Hazeltine, et al., 2002; Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya, & Grabieli, 2002; Egner et al., 2007; Harrison et al., 2005; Hazeltine, Poldrack, & Grabieli, 2000; Liston et al., 2006; Roelofs et al., 2006; van Veen & Carter, 2005; Ward & Danziger, 2004). Cognitive control intervenes in selective attention, resolving the conflict established between contradictory information, which

requires the coordinated intervention of several brain structures. The conflict-monitoring theory maintains that the ACC plays an important role in the cognitive control of conflict (Botvinick, Braver, Carter, Barch, & Cohen, 2001; Botvinick, Nystrom, Fisell, Carter, & Cohen, 1999). Results obtained from many compatibility tasks have shown that ACC activity is higher in incongruent than in congruent trials (review in Botvinick et al., 2004). The relationship between the ACC and other areas involved in conflict resolution has not been clearly established, although some authors are of the opinion that the PFC may be involved, activating a top-down control mechanism (Barch et al., 2001; Casey et al., 2000; Corbetta & Shulman, 2002; Durston et al., 2003; Fan et al., 2003; Kranczioch, Debener, Schwarzbach, Goebel, & Engel, 2005) and that the PC may also intervene (Banich et al., 2000a, 2000b; Chafee & Goldman-Rakic, 2000; Milham et al., 2001; Milham et al., 2002). Other authors have shown that the ACC, the PFC and the PC are all sensitive to changes in the level of conflict (Bunge, Hazeltine, et al., 2002; Casey et al., 2000; Durston et al., 2003; Nieuwenhuis, Yeung, van der Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003; Ridderinkhof, Nieuwenhuis, & Bashore, 2003; van Veen et al., 2001). Several authors assert that the ACC and the PC are sensitive to distinct forms of conflict, with both structures regulating PFC activity by signaling the need for greater control (Liston et al., 2006; MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000; Milham et al., 2001; Roelofs et al., 2006). In general, therefore, agreement exists that the ACC and PC are involved in the resolution of conflict but their roles in IN or NT conditions are still moot.

In this study the participants undertook a slightly modified version of Eriksen"s paradigm flanker task (Alvarado et al., 1999; Santisteban, Alvarado, & Cortijo, 2005), which reveals the association of the orientation of the stimuli to the response. We used letters, as many other authors have done (Eriksen & Eriksen, 1974; Eriksen & Schultz, 1979; Kornblum et al., 1990; van Veen et al., 2001; van Veen & Carter 2002; Zhang et al., 1999), although in this case orientated to some extent, in the same way as the arrows used by authors such as Botvinick et al. (1999), Botvinick et al. (2001), Casey et al. (2000), Fan et al. (2003) and Lau, Rogers & Passingham (2006). We believe that the excellent temporal resolution of MEG may provide useful information about the dynamics of the activated areas by showing when and how long their activations take place in each type of trial, which in turn may lead to a better understanding of the conflict problems involved. Therefore, we report here on an MEG analysis of brain activation using a flanker task to study the several areas involved in the processing of the different levels of conflict, their relative activities and the time course in each of these regions.

Material and Method

We first of all optimized the stimuli, designs and procedures to be used in the MEG experiments, making several assays under behavioral conditions to attain the desired statistical relevance. Thus we previously assayed several possible MEG designs, using the 3Ddeconvolve program (with the -nodata option) of the AFNI software package (Cox, 1996) to achieve the highest statistical power. We then tested the experiments in a sound-proof room in order to distinguish the values of the behavioral variables among the three conditions. As we explain below, the experiments carried out were minor modifications of the flanker-task paradigm

developed by Eriksen & Eriksen (1974), which has been extensively studied by many researchers, including the authors themselves (Eriksen & Eriksen, 1979; Eriksen & Hoffman, 1973; Eriksen & Schultz, 1979; Eriksen & St.James, 1986; Yeh & Eriksen, 1984). In summary, three consecutive experiments were conducted: the first two were behavioral and took place in a sound-proof room whilst the third was run in the MEG room, recording the number of correct responses, the RTs and the MEG signals.

Participants

The participants were twelve undergraduate and doctoral students (aged 21-37, mean age 24.7, SD = 4.35) in Experiment 1, and thirteen different doctoral students (aged 22-35, mean age 28.1, SD = 4.77) in Experiment 2. Eight participants (aged 23-30, mean age 28.5, SD = 3.74) were selected from this second experiment to take part in Experiment 3. All the participants, from the Complutense University of Madrid (Spain), were healthy, right-handed and had normal or corrected-to-normal vision. They gave informed consent prior to the experiments.

Stimuli, designs and procedures

The participants' task was to identify a central target letter flanked by two flanker (distractor) letters and to press either the left button of the mouse when the target was **q** or the right one when it was **p** (or two keys of a specific sensor in the MEG experiment)**.** The participants were instructed to respond only to the target letter that appeared in the centre of the display and to respond as quickly as possible whilst avoiding errors. The target and flanker letters appeared simultaneously. The two flanker letters were always identical to each other. The letters **p** and **q** were also used as flankers for the CO trials (identical letter to that of the target and mapped to the same response, **p p p** or **q q q**) and for the IN trials (different letter from that of the target and mapped to the opposite response, **p q p** or **q p q**). For the NT trials we used different flanker letters from the target (not mapped towards any response). We chose the flanker letter **x** in the NT trials (**x q x** or **x p x**) for Experiment 1 and the letter **o** for the NT trials (**o q o** or **o p o**) in Experiments 2 and 3. All the letters were white, curvilinear (except **x)**, lower-case (luminance: 116 cd/m^2) and presented on a black background (luminance: 1 cd/m^2). All the stimuli subtended a visual angle of 0.40º x 0.40°. The distance between the centre of the target and each flanker letter was 0.65º.

· *Experiment 1*

The participants performed this behavioral experiment in a sound-proof room with their heads resting on a chin-rest 90 cm from the computer screen. Each trial started with a fixation cross at the centre of the monitor screen for 1000 ms at the same point where the target was to appear. The trial displays shown immediately afterwards remained on screen until the participants gave their response. The next trial was started by pushing the space bar. The letters **p** and **q** appeared in the trials, as has been described above. The letter **x** was used as flanker in the NT trials. A total of 709 trials (CO, IN and NT) were presented at random with equal probability. Stimulus presentation and response recording were controlled by the DEVAT program (Alvarado & Santisteban, 2000). RTs were measured and analyzed following the methods explained in previous publications (Alvarado et al., 1999; Santisteban et al., 2005). The participants started with a practice session consisting of 90 trials randomly selected from the 709 trials available. The responses recorded in this practice session were not used in the data analyses.

· *Experiment 2*

The second behavioral experiment was carried out in the same way as the first except for the following changes: The letter **o** was used as flanker in the NT trials. Each trial started with a central fixation cross for 300 ms, followed by the simultaneous presentation of the target and the flankers for a further 600 ms. There was an interval of 600 ms between trials. A total of 600 trials were presented to each participant in NT-CO-IN and NT-IN-CO random sequences.

· *Experiment 3*

This third experiment was conducted inside the MEG room. All procedures, stimuli and designs were identical to those used in Experiment 2 except for the following changes: The participants did not undergo a practice session because they had previously participated in Experiment 2. The stimuli were generated with Matlab and presented using Superlab software. They were projected onto a screen via an LCD video projector (Sony VPL-X600E) placed outside the shielded room and a set of mirrors located inside it. The final mirror was suspended 90 cm above the participant"s face, who was lying supine throughout the experiment. The MEG recordings were taken with a whole-head neuromagnetometer (Magnes 2500 WH, 4-D Neuroimaging, San Diego) consisting of 148 magnetometer coils. The instrument was housed in a magnetically shielded room designed to reduce any environmental magnetic noise that might interfere with the biological signals. Data was continuously recorded at a sampling rate of 254.31 Hz and filtered online with a 0.1-100 Hz band-pass filter. Periods of blinking, eye movement, instrumental artifacts or amplifier saturation were rejected offline before averaging with Brain Electrical Source Analysis (BESA 5.1) software. Waveforms were filtered with a 24.5 Hz notch filter and a 40 Hz low-pass filter. Time signals were analyzed from 300 ms before to 600 ms after the presentation of each stimulus and the baseline windows set from -300 ms to 0 ms relative to the presentation of each stimulus using BESA 5.1.

Results

Behavioral experiments

· *Response times*

The mean RTs measured for correct responses are set out in Table 1, where higher values for the incongruent trials were always observed, as might be expected. The within-subject repeated-measurement ANOVAs showed significant main effects in the three experiments studied [$F_{(2,22)}$= 8.75, p = 0.002; $F_{(2,24)}$= 36.76, p = 0.000; and $F_{(2,14)}$= 54.85, p = 0.000]. *Post hoc* Bonferroni analyses were also made to find out whether there were any statistically significant differences between the values measured in the CO, NT and IN trials. The results of these comparisons are also shown in Table 1, where a clear difference can be seen between the results obtained in Experiment 1 and the other two experiments. There were no significant differences between the RTs measured for the congruent and neutral trials in Experiment 1, when the letter **x** was used as flanker. Nevertheless, it is noteworthy that there were significant differences between the RTs for the NT and CO trials in the other two experiments, when the letter **o** was used as flanker. There were significant differences between the RTs measured for the congruent and incongruent trials as well as for the incongruent and neutral conditions in all three experiments.

· *Percentages of incorrect responses*

The percentages of correct responses were very high in all cases, as might be expected given the previous training of all

the participants and the simplicity of the task. The results are also given in Table 1, where it is clear that the percentage of error was higher in the incongruent than in the other two trials in all three experiments. The within-subject repeated-measurement ANOVAs showed significant main effects in the three experiments studied [$F_{(2,22)}$= 12.55, p = 0.000; $F_{(2,24)}$= 21.08, p = 0.000; and $F_{(2,14)}$= 22.13, p = 0.000]. *Post hoc* Bonferroni analyses were also made to discover whether there were any statistically significant differences for the CO, NT and IN trials. No significant differences between the percentages of error in the congruent and neutral trials were found in any of the three experiments (Table 1). Nevertheless, there were significant differences between the percentages of incorrect responses for the congruent and incongruent trials, as well as for the incongruent and neutral trials in all three experiments.

Table 1.
Mean reaction times (RTs) and percentage of incorrect responses

Experiment	Measurement	CO	NT	IN	CO vs. NT	CO vs. IN	NT vs. IN
1	RTs (ms)	438 (68)	438 (59)	467 (55)	1.000	0.025	0.003
	Errors (%)	0.6 (0.3)	0.9 (0.4)	5.9 (1.6)	1.000	0.009	0.018
2	RTs (ms)	436 (30)	443 (33)	467 (34)	0.000	0.000	0.001
	Errors (%)	1.8 (2.7)	2.6 (4.3)	7.0 (8.7)	0.242	0.001	0.002
3	RTs (ms)	445 (29)	450 (28)	472 (26)	0.029	0.000	0.000
	Errors (%)	2.7 (9.4)	3.6 (9.1)	8.4(12.1)	0.280	0.008	0.003

Note: Numbers in the three last columns refer to the p values (Bonferroni) for two-tailed t tests comparing average values obtained for the three conditions studied (CO, NT and IN). Values in brackets indicate standard deviations.

In summary, behavioral data analyses reveal that there were statistically significant differences between the RTs for the three conditions studied: CO < NT < IN when the letter **o** was used as flanker, whilst these differences were only significant between the values corresponding to the IN and the other two conditions, IN > (NT ≈ CO) when the letter **x** was used as flanker. The percentages of incorrect responses were always very small but there were significant differences between the experimental values corresponding to the IN and the other two conditions, IN > (NT ≈ CO), using either letter **o** or **x** for the flankers in the NT trials.

Due to the significant differences observed between the RTs in the CO and NT trials we concluded that the letter **o** should be used as flanker for the MEG experiment in the hope of also seeing differences in the MEG recordings with both trials. It is noteworthy that essentially the same behavioral results were obtained for Experiments 2 and 3, indicating the negligible influence of the minor procedural changes introduced and the simultaneous recording of the MEG signal while Experiment 3 was being run.

The MEG experiment

The analysis was started by filtering the MEG recordings subject by subject and then calculating the grand-average signal for all the participants. This allowed us to obtain very stable activation patterns. Subsequently we made three analyses: a) of the residual variance within each type of trial studied (CO, NT or IN), attempting in each case to identify the brain areas showing the highest activity while the participants performed the task; b) of the time course of brain activation, in an attempt to ascertain the moment at which each of the cerebral areas involved showed highest activity; and c) of the variance, to look for any possible significant difference between the results obtained for each experimental condition.

a) Identification of the activation sources

We started the analyses by simultaneously fitting all the MEG recordings from all the participants for each of the three conditions assayed (CO, NT and IN), using the residual variances as criteria to choose the best model. We studied several time windows and different numbers of regional sources and came to the conclusion that the most relevant time window was from 100 to 400 ms after stimulus presentation. With this window we found that six regional sources were needed to obtain adequate fittings (residual variances lower than 5%, which did not improve significantly with a larger number of regional sources). The locations of the regional sources, bearing in mind the low spatial resolution of this technique, roughly corresponded to the VA-DT, PC, left and right Pre-SMA, ACC and PFC (Table 2). This model explains the 96.13%, 96.08% and 95.12% of the total variances for the CO, NT and IN trials respectively. The effect on the residual variances when one of each regional source was removed from the analysis is also shown in the Table 2.

Table 2.
Locations of the six regional sources and residual variances found

Area involved	xyz - Talairach coordinates	CO	NT	IN
VA-DT	0.4, - 38.0, - 6.7	9.02	10.23	10.34
PC	0.3, - 69.8, 24.3	11.26	10.87	13.41
ACC	- 0.1, 4.4, 39.6	4.59	5.62	7.81
PFC	- 17.1, 41.8, 2.9	4.62	4.68	6.65
Pre-SMA right	29.1, - 13.2, 37.5	5.28	5.49	8.26
Pre-SMA left	- 25.2, - 20.1, 35.9	7.23	7.73	9.99
Whole model		3.77	3.92	4.88

Values of the residual variances for the six-regional-sources model are given in the whole-model row. Other values are residual variances for the five-regional-sources models resulting from the elimination of one regional source (that corresponding to each row).

b) Analysis of the time-course of brain activities

The average time courses observed for the CO, NT and IN conditions are shown at the bottom of Figure 1. Note that at any given time some channels are registering negative intensities and others positives ones. The time peaks at around 100 ms show similar patterns, although of lower

intensity, than the following high peaks at around 158 ms.

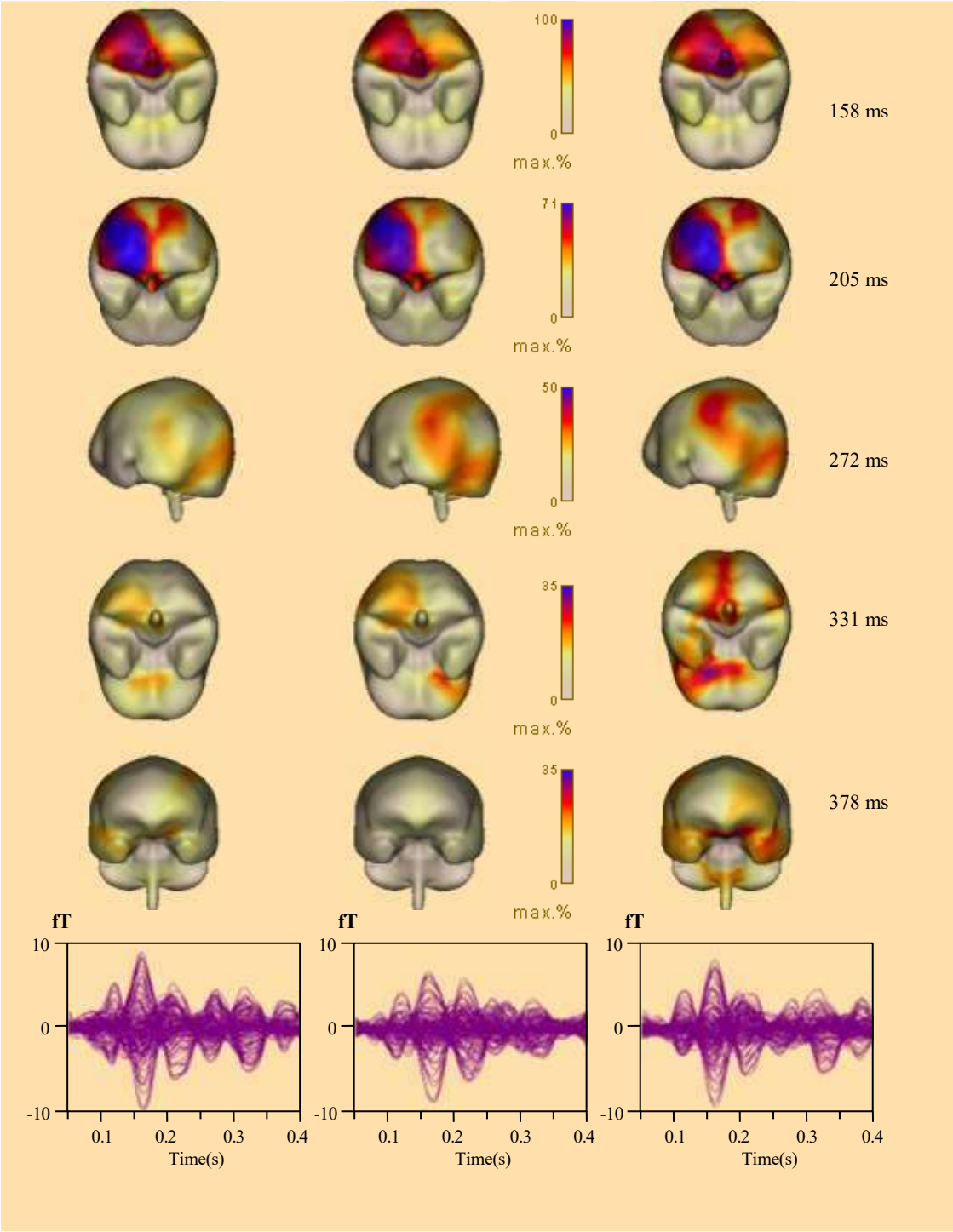


Figure 1. Average time courses (bottom panels) measured for the three conditions studied: CO (left), NT (middle) and CI (right). Brain activities at the five highest peaks are depicted in the upper panels.

c) ANOVA analyses in the areas involved in the conflict processing

Activities at each time peak in some of the several brain areas appear to be different for the three conditions studied (Figure 1), a fact that was confirmed by ANOVA analysis for each of the main areas involved in the conflict. Thus we measured the intensities of the eight different channels that were mainly registering the activities of each area at the times corresponding to the five highest peaks (those shown at the bottom of Figure 1 and in brackets in the first column of Table 3). The intensities were measured from 25 ms before until 25 ms after each peak. The average intensities and their standard deviations are set out in Table 3. The repeated-measurement ANOVA indicates significant main effects in all the areas in question [$F_{(2,14)}$= 27.16, $F_{(2,14)}$= 54.27, $F_{(2,14)}$= 44.54, $F_{(2,14)}$= 24.87 and $F_{(2,14)}$= 29.08 for VA-DT at 158 ms, VA-DT at 205 ms, PC at 272 ms, ACC at 331 ms and PFC at 378 ms respectively, with $p < 0.001$ in all cases]. *Post hoc* Bonferroni analyses show significant differences between some values of the average intensities. The right-hand columns in Table 3 show the p values of these comparisons. The fact that the activities peaked at practically the same time under all three conditions strengthens the relevance of these comparisons. These p values indicate that the intensities in all measured areas, except PFC, are significantly different in the CO versus NT trials. The differences between the intensities measured in the CO and IN trials are also significantly different in all areas, except in the PC, in which we find no statistically significant differences between either of these two trials. The intensities measured in neutral and incongruent trials are significantly different in the VA-DT (at 205 ms), PC and PFC, but not in the ACC.

Table 3.

Average intensities for the three conditions studied (CO, NT and IN)

Area involved	CO	NT	IN	CO vs. NT	CO vs. IN	NT vs. IN
VA-DT (158)	1.59 (0.90)	0.77 (0.69)	1.12 (0.97)	0.000	0.010	0.102
A-DT (205)	- 1.91 (0.85)	- 0.67 (0.70)	- 2.25 (0.86)	0.000	0.012	0.000
PC (272)	0.46 (0.39)	- 0.44 (0.35)	0.78 (0.55)	0.000	0.121	0.001
ACC (331)	0.16 (0.41)	0.59 (0.42)	0.76 (0.59)	0.007	0.001	0.264
PFC (378)	0.05 (0.17)	- 0.01 (0.14)	0.43 (0.31)	0.495	0.001	0.003

Note: Numbers in the three last columns refer to the p values (Bonferroni) for two-tailed t tests comparing average intensities, which were measured (in fT) at the channels that were mainly registering the activities of the indicated areas. Values in brackets indicate standard deviations, except for the first column, where they represent the times (in ms) at which the intensities of each area were measured.

The VA-DT activities are positive at 158 ms and negative at 205 ms. Their absolute values are lower for the NT than for the IN and CO conditions at both times, although the differences for the IN and NT trials at 158 ms are not statistically significant ($p = 0.10$). The differences between the activities for the CO, NT and IN trials are statistically significant in these areas at 205 ms, i.e., the three conditions can be distinguished. The greatest activities around 272 ms are observed in the PC and are significantly different in the NT trials (negative intensities) from the other

two conditions (positive intensities not significantly different). Fractionally later, at around 331 ms, the greatest activity took place in the ACC and under the CO condition was significantly lower than under the NT or IN conditions (no significant different between them). The greatest activity at 378 ms was observed at the PFC, being almost negligible for the CO and NT trials.

Discussion

Our behavioral results agree in general with previous ones obtained using the flanker paradigm (Alvarado et al., 1999; Eriksen & Eriksen, 1974; Eriksen & Eriksen, 1979; Eriksen & Hoffman, 1973; Eriksen & Schultz, 1979; Santisteban et al., 2005; van Veen et al., 2001; van Veen & Carter, 2002; Yeh & Eriksen, 1984). Many of these studies were carried out using repeated trials (several consecutive trials of either CO, or NT, or IN). This is particularly evident in fMRI experiments, where block designs were almost exclusively used. These repetitions may lead to sequential modulations (Hommel, 2003; Kerns et al., 2004; Kunde, 2003) affecting the conflict with benefit or at a cost whatever their origin, whether it be a conflict-adaptation effect (Botvinick et al., 2001) or a repetition priming (Logan, 2002; Mayr, Awh & Laury, 2003; Mayr, Niedeggen, Buchner & Pietrowsky, 2003). We avoided any repetition in the second and third experiments, by allowing only random NT-CO-IN and NT-IN-CO possibilities in the sequence of stimuli and using an event-related design with intertrial black-screen breaks, although we designed a random presentation of the three types of trial for the first experiment. In any case, we can clearly distinguish between the three types of trial used in Experiments 2 and 3, which was our purpose.

Yeh & Eriksen (1984) reported that "previous research using the response competition paradigm typically has found that when the target letter is flanked by noise letters that are identical to the target, RT is essentially the same as when the target is presented alone without accompanying noise letters (no-noise control)". We have found the same results in those cases investigated over the last ten years and so it is reasonable to expect negligible interference or conflict for the CO trials. It is well known from Eriksen and co-workers" publications (several of which are cited above) that name-codes and physical features are involved in discrimination between letter forms, the latter of these two effects playing the dominant role. Thus in our previous publications (e.g. Alvarado et al., 1999; Santisteban et al., 2005) we have used curvilinear lower-case letters for our stimuli and the letter x for the flankers in the NT trials in an attempt to provide orthographic disparity and thus obtain great visual discrimination and a low "confusability" effect (Eriksen & Eriksen, 1974; Eriksen & St. James, 1986). We have now also assayed the letter **o** for the NT trials in an attempt to achieve better visual discernment because this letter shows similar physical features to both targets, although it is not mapped to any direction and it might be expected than the RT values obtained for the NT trials could fall somewhere between those obtained in the CO (a control trial with negligible conflict) and IN trials, given the similar features of the target and the flankers. This was in fact the case, as we have described in the Results section. Therefore, some conflict must occur in the neutral trials, although less so than under the IN conditions. Thus it may be concluded that some stimulus-conflict (also known in the literature as "perceptual-conflict") is occurring in the NT trials at an early stage, perhaps during the

objective-detection or stimulus-evaluation step, whilst an important response conflict may be surmised for the IN trials at a later stage, which may be reinforced by the influence of the same conflict generated by the presentation of the stimuli, which cannot be ruled out, given that both letters, **q** and **p,** are part of the stimulus set. Our time-course measurements by MEG appear to confirm our assumptions, given that the PC, which could be mainly in charge of detecting the conflict for our NT trials, is activated 60 ms before the ACC, which could be mainly detecting any conflict in our NT and IN trials (see last paragraph of the Results section).

Analyses of our MEG recordings indicate that six regional sources were principally involved in the brain activation pattern while the participants performed the task. This result was always observed whatever the type of trial studied, CO, NT or IN. These regional sources roughly correspond to the following brain areas: VA-DT, PC, ACC, PFC and right and left pre-SMA, the activation of which while the participants performed similar tasks has been widely reported in the literature (Badre & Wagner, 2004; Bench et al., 1983; Botvinick, et al., 1999; Botvinick et al., 2001; Botvinick, et al., 2004; Bunge, Dudukovic, et al., 2002; Bunge, Hazeltine, et al., 2002; Carter et al., 2000; Casey et al., 2000; Chalupa, 1977; Corbetta & Shulman, 2002; Diamond, 1990; Kranczioch et al., 2005; LaBerge & Buchsbaum, 1990; Liston et al., 2006; Milham, & Banich, 2005; Petersen, Robinson, & Keys, 1985; Petersen, Robinson, & Morris, 1987; Roelofs et al., 2006; van Veen et al., 2001; van Veen & Carter, 2005; Ward & Danziger, 2004; Weissman, Giesbrecht, Song, Mangun, & Woldorff, 2003). Our results do not, however, rule out the possibility that other brain areas might also be involved, although their contributions to the MEG recordings should be slight under our experimental design. In any case, MEG has a low spatial resolution and the location of neural activations is better approached by other techniques such as fMRI or PET. Notwithstanding the low resolution of MEG for the exact location for the observed activations, some conclusions may be inferred from the average intensities measured: a) The VA-DT areas clearly distinguish between the CO, NT and IN trials (significantly different intensities among all of them) at around 205 ms but not before. This result confirms those of previous studies specially designed to study the early steps in attention processes (Di Russo, Martinez, & Hillyard, 2003; Martinez, et al., 1999; Noesselt et al., 2002; O"Connor, Fukui, Pinsk, & Kastner, 2002; Pauli, Braun, Wiech, Birbaumer, & Bourne, 2005). These authors presented checkerboard stimuli, which induce higher activations in the visual areas than our stimuli and allowed them to use only four sensors to analyze the differences instead of the eight sensors we had to use, resulting in better spatial resolution than in our trials. Nevertheless, we observed the delayed feedback reported by these authors at the same times and with the same inversion of polarity for later (205 ms) and earlier (158 ms) peaks. These agreements strengthen the significance of all the other results that we obtained at later times in others areas; b) The stimulus-conflict was detected by the PC after around 272 ms, whilst both conflicts (stimulus and response-conflicts) were detected by the ACC at around 331 ms. In other words, the PC detects the NT trials (with negative intensities) around 60 ms earlier than the ACC detects any type of conflict; and c) The greatest activation of the PFC is observed for the IN trials at 378 ms (around 100 ms before the mean RTs of the participants), which is compatible with the idea that the decision is taken in

this area, after the conflicts are detected in the PC and ACC.

We now discuss the time course observed by MEG, which is the main advantage of this technique over fMRI and PET. The intensities peaked at almost the same time under the three conditions assayed (CO, NT and IN), which suggests that the brain was using the same circuits to evaluate the information in all three cases and implies that a given area may be more or less active in the visual conflict presented but is always involved. Thus, when we say that a certain area detects a given type of visual conflict we mean that its neurons are firing with greater activity in this case than in other circumstances. The highest intensities can be seen in the visual areas and thalamus during the first 200 ms, followed by the parietal cortex at around 272 ms, the ACC at around 331 ms and the prefrontal cortex at around 378 ms. These findings could be interpreted as demonstrating the existence of a sequential "wiring" circuit controlling the conflict situations in selective-attention processes, where, after an initial filtering in the thalamic areas, the parietal cortex may be responsible for embodying a response, which could be modulated in the ACC through a relatively "dumb" system continuously extracting an index of information-processing conflicts (Botvinick et al., 2001). Lastly, the prefrontal cortex might be recruited when necessary to select between competing responses, either through a dual pathway (from the PC or the ACC) or a single consecutive pathway, sending executive orders to the pre-SMA and the SMA. It must be emphasized, however, that Figure 1 clearly indicates that all the areas involved are more or less active throughout the whole task, which implies the functioning of more complicated circuits than a simple sequential one. What might well be happening is a permanent activation and inhibition of neurons from one area to the neurons of other areas, which is compatible with a greater involvement of some of them at certain times, reflected in the intensity of consecutive peaks such as those we have observed. Therefore the results shown in Figure 1 also concur with the idea than a competitive bias begins in some part of the system (probably the visual areas in our task) and then spreads to "higher" and "lower" levels, as has been recently suggested by Duncan (2006). We might also speculate upon the existence of a permanent interaction (activations and inhibitions) between all the areas involved throughout the whole task, which should be studied by other techniques for a firmer proof. The sequential steps described in resolving visual conflict have been observed using a flanker task, but they may be the same with other tasks, such as Simon or Stroop tasks. Therefore, similar MEG studies to those described here should be carried out with other tasks to generalize our findings.

References

Alvarado, J. M., Santalla, Z., & Santisteban, C. (1999). An evaluation of the CODE theory of visual attention extended to two dimensions. *Acta Psychologica, 103*, 239-255.

Alvarado, J. M., & Santisteban, C. (2000). DEVAT: Design of experiments for visual attention tasks. *Methods of Psychological Research, 5*, 1-12.

Badre, D., & Wagner, A. D. (2004). Selection, integration, and conflict monitoring: Assessing the nature and generality of prefrontal cognitive control mechanisms. *Neuron, 41*, 473-487.

Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2000a). fMRI studies of Stroop tasks

reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 988-1000.

Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R. A., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2000b). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional „set": Evidence from fMRI. *Cognitive Brain Research, 10*, 1-9.

Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of response modality and processing domain. *Cerebral Cortex, 11*, 837-848.

Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1983). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia, 31*, 907-922.

Botvinick, M. M., Braver, T. S., Carter, C. S, Barch, D. M., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review, 108*, 624-652.

Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences, 8*, 539-546.

Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature, 402*, 179-181.

Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex, 11*, 825-836.

Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Grabieli, J. D. (2002). Development of frontal lobe contributions to cognitive control in children: Evidence from fMRI. *Neuron, 33*, 301-311.

Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., & Grabieli, J. D. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *NeuroImage, 17*, 1562-1571.

Carter, C. S., MacDonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 97*, 1944-1948.

Casey, B. J., Thomas, K. M., Welsh, T. F., Badgaiyan, R. D., Eccard, C. H., Jennings, J. R., & Crone, E. A. (2000). Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 97*, 8728-8733.

Chafee, M., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades, *Journal of Neurophysiology, 83*, 1550-1566.

Chalupa, M. (1977). A review of cat and monkey studies implicating the pulvinar in visual function. *Behavioral and Neural Biology, 20*, 149-167.

Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 201-215.

Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research, 29*, 162-173.

Diamond, A. (1990). Developmental time course in human infants and infant monkeys, and the neural bases of inhibitory control in reaching. The development and neural bases of higher cognitive functions. *Annals of the New York Academy of Sciences, 608*, 637-676.

Di Russo, F., Martinez, A, & Hillyard, S. A. (2003). Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cerebral Cortex, 13*, 486-499.

Duncan, J. (2006). Brain mechanisms of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 59*, 2-27.

Durston, S., Davidson, M. C., Thomas, K. M., Worden, M. S., Tottenham, N., Martinez, A., et al. (2003). Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI. *NeuroImage, 20*, 2135-2141.

Eden, G. F., Jones, K., Cappell, K., Gareau, L., Wood, F. B., Zeffiro, T., et al. (2004). Neurophysiological recovery and compensation after remediation in adult developmental Dyslexia. *Neuron, 44*, 411-422.

Egner, T., Delano, M., & Hirsch, J. (2007). Separate conflict-specific cognitive control mechanisms in the human brain. *Neuroimage, 35*, 940-948.

Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics, 16*, 143-149.

Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1979). Target redundancy in visual search: Do repetitions of the target within the display impair processing? *Perception & Psychophysics, 26*, 195-205.

Eriksen, C. W., & Hoffman, J. E. (1973). The extent of processing of noise elements during selective encoding from visual displays. *Perception & Psychophysics, 14*, 155-160.

Eriksen, C. W., & Schultz, D. W. (1979). Information processing in visual search: A continuous flow conception and experimental results. *Perception & Psychophysics, 25*, 249-263.

Eriksen, C. W., & St.James, J. D. (1986). Visual attention within and around the field of focal attention: A zoom lens model. *Perception & Phychophysics, 40*, 225-240.

Fan, J., Flombaum, J. I., Mccandliss, B. D., Thomas, K. M., & Posner, M. I. (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage, 18*, 42-57.

Harrison, B. J., Shaw, M., Yücel, M, Purcell, R., Brewer, W. J., Strother, S. C., et al. (2005). Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage, 24*, 181-191.

Hazeltine, E., Poldrack, R., & Grabieli, J. D. E. (2000). Neural activation during response competition. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 118-129.

Hommel, B. (2003). Spatial asymmetries in the flanker-congruency effect: Attentional scanning is biased by flanker orientation. *Psychological Science, 45*, 63-77.

Hübner, R., & Léele, C. (2007). Strategies of flanker coprocessing in single and dual

tasks. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 33*, 103-123.

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science, 303*, 1023-1026.

Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional Overlap: Cognitive basis for stimulus-response compatibility-a model and taxonomy. *Psychological Review, 97*, 253-270.

Kornblum, S., Stevens, G. T., Whipple, A., & Requin, J. (1999). The effects of irrelevant stimuli 1: The time course of stimulus-stimulus and stimulus-response consistency effects with Stroop-like stimuli, Simon-like tasks, and their factorial combinations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 25*, 688-714.

Kranczioch, C., Debener, S., Schwarzbach, J., Goebel, R., & Engel, A. K. (2005). Neural correlates of conscious perception in the attentional blink. *NeuroImage, 24*, 704-714.

Kunde, W. (2003). Sequential modulations of stimulus-response correspondence effects depend on awareness of response conflict. *Psychonomic Bulletin and Review, 10*, 198-205.

LaBerge, D., & Buchsbaum, M. S. (1990). Positron emission tomographic measurements of pulvinar activity during an attention task. *Journal of Neuroscience, 10*, 613-619.

Lau, H., Rogers R. D., & Passingham, R. E. (2006). Dissociating response selection and conflict in the medial frontal surface. *NeuroImage, 29*, 446-451.

Liston, C., Matalon, S., Hare, T. A., Davidson, M. C., & Casey, B. J. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron, 50*, 643-653.

Logan, G. D. (2002). An instance theory of attention and memory. *Psychological Review, 109*, 376-400.

MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science, 288*, 1835-1838.

Martinez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M. I., Frank, L. R., Buxton, R. B., Dubowitz, D. J., et al. (1999). Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nature Neuroscience, 2*, 364-369.

Mayr, U., Awh, P., & Laury, E. (2003). Conflict adaptation effects in the absence of executive control. *Nature Neuroscience, 5*, 450-452.

Mayr, S., Niedeggen, M., Buchner, A., & Pietrowsky, R. (2003). ERP correlates of auditory negative priming. *Cognition, 90*, B11-B21.

Milham, M. P., & Banich, M. T. (2005). Anterior cingulate cortex: An fMRI analysis of conflict specificity and functional differentiation. *Human Brain Mapping, 25*, 328-335.

Milham, M. P., Banich, M. T., Webb, A. Barad, V., Cohen, N. J., Wszalek, T., & Kramer, A. F. (2001). The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Cognitive Brain Research, 12*, 467-473.

Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, N. J. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the Stroop task. *Brain and Cognition,* 49, 277-296.

Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van der Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a Go/NoGo task: Effects of response conflict and trial-type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 3*, 17-26.

Noesselt, T., Hillyard, S. A., Woldorff, M. G., Schoenfeld, A., Hagner, T., Jancke, L., et al. (2002). Delayed striate cortical activation during spatial attention. *Neuron, 35*, 575-587.

O'Connor, D. H., Fukui, M. M., Pinsk, M. A., & Kastner, S. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nature Neuroscience, 5*, 1203-1209.

Paulessu, E., Démonet, J. F., Fazio, F. F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., et al. (2001). Dyslexia: Cultural Diversity and Biological Unity. *Science*, *291*, 2165-2167.

Pauli, P., Braun, C., Wiech, K., Birbaumer, N., & Bourne, L. E. Jr. (2005). Brain processes associated with target finding. *Cognitive Brain Research, 25*, 926-935.

Petersen, S. E., Robinson, D. L., & Keys, W. (1985). Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual response and their modulation. *Journal of Neurophysiology, 54*, 867-886.

Petersen, S. E., Robinson, D. L., & Morris, J. D. (1987). Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychologia, 25*, 97-105.

Ridderinkhof, K. R., Nieuwenhuis, S., & Bashore, T. R. (2003). Error are foreshadowed in brain potentials associated with action monitoring in cingulate cortex. *Neuroscience Letters, 348*, 1-4.

Roelofs, A., van Turennout, M., & Coles, M. G. H. (2006). Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 103*, 13884-13889.

Santisteban, C., Alvarado, J. M., & Cortijo, M. (2005). Evaluation of the perceptual grouping parameter in the CTVA model. *Psicológica, 26*, 305-315.

Seymur, P. H. K., Aro, M., & Erskine, J. M. (2003). Foundation literacy acquisition in European orthographies. *British Journal of Psychology, 94*, 143-174.

Stern, P. (2007). Decisions, Decisions… *Science*, *318*, 593.

van Veen, V., Cohen, J. D., Botvinick, M. M., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *NeuroImage, 14*, 1302-1308.

van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 593-602.

van Veen, V., & Carter, C. S., (2005). Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: A functional MRI study. *Neuroimage, 27*, 497-504.

Ward, R. & Danziger, S. (2004). Selective attention and response control following damage to the human pulvinar. In G. W. Humphreys & M. J. Riddoch (Eds.), *Attention in action: Advances from*

cognitive neuroscience (pp. 325-350). Hove: Psychology Press.

Weissman, D. H., Giesbrecht, B., Song, A. W., Mangun, G. R., & Woldorff, M. G. (2003). Conflict monitoring in the human anterior cingulate cortex during selective attention to global and local object features. *Neuroimage, 19*, 1361-1368.

Wittfoth, M., Buck, D., Fahle, M., & Herrmann, M. (2006). Comparison of two Simon tasks: Neuronal correlates of conflict resolution based on coherent motion perception. *Neuroimage, 32*, 921-929.

Zhang, H., Zhang, J., & Kornblum, S. (1999). A parallel distributed processing model of stimulus-stimulus and stimulus-response compatibility. *Cognitive Psychology, 38*, 386-432.

Yeh, Y., & Eriksen, C. W. (1984). Name codes and features in the discrimination of letter forms. *Perception & Psychophysics, 36*, 225-233.

Caracterización Neuropsicológica de la Enfermedad de Parkinson Idiopática mediante el Test Barcelona – Versión Breve

Adriana Cárdenas-Angulo & Erzsebet Marosi Holczberger

Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.

Miguel Ángel Villa Rodríguez

Facultad de Estudios Superiores – Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F.

Correspondencia: Adriana Cárdenas Angulo. Insurgentes norte 1450, Col. Lindavista, Del. Gustavo A. Madero, México, D.F., CP. 07300. Correo electrónico: adrianacardenasa@hotmail.com

Agradecimientos. A la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación académica otorgada a Adriana Cárdenas Angulo, y sobre todo, por crear oportunidades para generar y fomentar la investigación científica en el país. De manera especial, hacemos mención a la Asociación Mexicana de Parkinson por las facilidades otorgadas para la realización de este estudio. La realización de este trabajo se llevó a cabo gracias a la beca económica otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología – CONACYT - Beca 159018, en el Doctorado en Psicología Campo de Neurociencias de la Conducta.

Resumen

Introducción. La Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en México después de la enfermedad de Alzheimer. Los síntomas principales de la EPI son rigidez, bradicinesia, temblor en reposo y alteración de los reflejos posturales; además de estas alteraciones hay importantes problemas en la función cognoscitiva, conductual y emocional. Debido a los problemas motores y cognoscitivos las personas con EPI son víctimas de discriminación en el ámbito social, laboral y familiar. Objetivo. Se busca realizar un análisis de los procesos mentales que lleve a una caracterización de los mismos en la EPI mediante el Test Barcelona – Versión breve normalizado para población mexicana. Pacientes y métodos. Se eligió una muestra intencional por cuota con 37 personas diagnosticadas con EPI , entre 50 y 75 años de edad, 6 años de escolaridad como mínimo, grado II ó III de la EPI de acuerdo con los criterios de Hoehn y Yahr y menos de diez años de evolución de la enfermedad. El grupo control tiene las mismas características de edad, sexo, tiempo de evolución y escolaridad. Resultados. En nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes, hay pobre desarrollo en memoria verbal y visual, funciones ejecutivas y habilidades visoconstructivas. También se hace un análisis cualitativo de cada tarea en relación con el proceso mental que subyace a la tarea. Discusión. Hay algunas diferencias significativas entre los dos grupos, estas diferencias corresponden más a déficit específicos que a un deterioro global o generalizado.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson Idiopática, enfermedades neuro-degenerativas, funciones cognoscitivas, funciones ejecutivas, deterioro cognoscitivo, test Barcelona – PIEN.

Neuropsychological Characteristics of Idiopathic Parkinson's Disease Using the Barcelona Test – Brief Version

Abstract

Introduction: In Mexico, the Idiopathic Parkinson´s disease (PD) is the second most frequent degenerative neurological problem after Alzheimer dementia. Its main symptoms are motor-related: rigidity, bradykinesia, resting shakiness (tremors) and alteration of postural reflexes; however important cognitive, behavioral and emotional alterations are also common. Due to these motor and cognitive problems, people with PD frequently are victims of discrimination in social, occupational and family situations. The objective of this exploration is to make an analysis of the cognitive processes in PD patients using the brief version of Barcelona test, standardized for Mexico. Methods and patients: The subjects were 37 older persons diagnosed with PD, between 50 and 75 years old, with six schooling years at least, I or II grade of severity measured by the Hoehn & Yahr criteria and less than 10 years of evolution. The control group had the same characteristics, matched in age, gender, time of evolution and schooling. Results: We have found statistically significant differences between patients and control groups, having patients with PD poorer performance in verbal and visual memory, executive functions and viso-constructive abilities. Discussion: Cognitive damage is reported in advanced stages of this disease. Our results show that significant damage in cognitive abilities of PD patients there exist, even in earlier stages of PD that suggest a global or widespread deterioration more than some specific deficit.

Keywords: Idiopathic Parkinson disease, degenerative neurological disease, cognitive functions, cognitive deterioration, Barcelona Test (PIEN), working memory.

La Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI)

La EPI es un trastorno neurodegenerativo, crónico, progresivo y que persiste en el tiempo y generalmente se agudiza con los años; sus principales síntomas son el temblor en reposo, la hipertonía, la acinesia y la pérdida de reflejos posturales" (Jacobs, Stern, & Mayeus, 1997).

La Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial después de la enfermedad de Alzheimer. En países desarrollados como E.U. su incidencia se calcula en 20 enfermos por cada 100.000 habitantes y su prevalencia en 150 enfermos por cada 100.000 (Siderowf, 2001). En México cada vez cobra mayor importancia debido a que ocupa el séptimo lugar de frecuencia dentro de los padecimientos neurológicos, con una incidencia de 50 enfermos por 100.000 habitantes. Se espera que conforme la esperanza de vida aumente y la pirámide poblacional se invierta, las personas afectadas por enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EPI, aumente progresivamente. Actualmente la

edad promedio de inicio de la enfermedad se encuentra entre los 40 y 70 años, con un pico aproximado a los 60 años (Otero, 1996). Debido a la importancia que ha cobrado la EPI, actualmente en México, forma parte del Programa Prioritario de Salud, de la Secretaría de Salubridad.

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico para la EPI se establece cuando un paciente presenta al menos dos de los cuatro síntomas principales (rigidez, temblor, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales). Además debe incluirse el curso progresivo de la enfermedad y la respuesta positiva a la levodopa (López del Val, 2002). También se tiene que establecer el grado o severidad en la evolución de la enfermedad definidos en la escala Hohen y Yahr (Colcher & Simuni, 1999; Jiménez-Jiménez, Pilés-Galdón, Muñóz-Farjas, & Aguilar-Barberá, 2000; Micheli 1998; Sánchez-Rodríguez & Sayago-Arenas, 2001). Se recomienda el uso de la *UPDRS (Unified Parkinson´s Disease Rating Scale)* para analizar el grado de incapacidad o dependencia. Esta escala incluye la evaluación de diferentes aspectos como: estado mental, comportamiento y estado de ánimo, actividades de la vida diaria, examen motor y complicaciones de la terapia) (Díaz, 1998).

Aspectos neuropsicológicos de la EPI

Cuando, en 1918, James Parkinson (Micheli, 1998) describió la EPI, se refirió principalmente a las características del movimiento y no hizo alusión a las alteraciones cognoscitivas. Los cambios cognoscitivos fueron mencionados por primera vez en la descripción de la enfermedad que posteriormente hicieron Charcot y Vulpian en 1891, citando que: *"En un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde"* (Ostrosky-Solís 2000, p. 788). Desde entonces ha habido más reportes sobre las alteraciones en los procesos intelectuales que acompañaban a la EPI.

Hay suficiente evidencia de que además de los problemas motores los pacientes con EPI presentan alteraciones cognoscitivas importantes, y que incluso en ocasiones, estos pacientes desarrollan un cuadro demencial. Sin embargo, este cuadro de demencia no se presenta en todos los pacientes, a pesar de la evolución o gravedad de la enfermedad. Es por esto que se ha tratado de investigar más sobre los factores que pudieran tener relación con el deterioro cognoscitivo y con el desarrollo de un cuadro demencial (Colcher & Simuni, 1999).

Dentro de las alteraciones cognoscitivas descritas en la EPI están los problemas en las habilidades o gnosias visoespaciales, principalmente con dificultades para apreciar la posición relativa de los objetos en el espacio e integrarlos coherentemente dentro de un esquema (Aguilar 1998; Briand, Hening, Poizner, & Sereno, 2001). En un estudio realizado en personas con EPI utilizando la Figura de Rey Noé-Sebastián, Martínez-Vila, y Luquin (1999) indican que la desestructuración de la figura, tanto a la copia como a la memoria, se relaciona directamente con el tiempo de evolución de la enfermedad; concluyendo que el déficit visoespacial se debe a la disminución en la capacidad de manejar información no verbal, debido a la disfunción del circuito estriado-tálamo-cortical que incluye a la corteza prefrontal dorsolateral y a la corteza inferotemporal encargadas de procesar la información visoespacial. Dentro de las afectaciones cognoscitivas más descritas se encuentra la alteración de la memoria sobre todo para

utilizar las estrategias adecuadas y organizar la información semántica (Aguilar; Ivory, Knight, Longmore, & Caradoc-Davies, 1999).

Con respecto al lenguaje, se sabe que la EPI presenta problemas motores que afectan al habla en su volumen, velocidad y prosodia, caracterizándose por disartria hipocinética. Se reportan dificultades en la denominación de objetos y dibujos, así como baja fluencia verbal, además de enlentecimiento en la construcción de frases. La micrografía que se observa de forma característica en la EPI, afecta la mecánica de la escritura, pero no se reportan datos sobre la estructura semántica y sintáctica de la frase escrita (Ostrsky-Solís, 2000). Los problemas motores también afectan a la lectura, pero no a su comprensión.

El problema motor genera también dificultades en el procesamiento de la información, el cual es más lento (bradipsiquia); cognoscitivamente también se caracteriza por tiempos de reacción prolongados (Berry, Nicolson, Foster, Behrmann, & Sagar, 1999). Las funciones ejecutivas son de los procesos mentales más alterados en la EPI, en los cuales se han descrito problemas para formar conceptos (Daum et al., 1995); dificultades en la resolución de problemas y para cambiar de estrategia y suprimir las respuestas aprendidas inapropiadamente (Aguilar, 1998). Todas estas alteraciones han sido descritas utilizando pruebas específicas para encontrar las afectaciones, tales como la Figura de Rey (Noé-Sebastián et al., 1999), pruebas de evocación lexical (Peña-Casanova, 1991), el Wisconsin Card Sorting Test (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1997), entre otros. En todos los pacientes con EPI se establece un deterioro cognoscitivo, sin embargo, hay algunos cuyo rendimiento intelectual es mejor a pesar de tener una progresión avanzada de la enfermedad.

Mediante el uso del Test Barcelona (Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica- PIEN) con población española (Peña-Casanova, 1991), los datos importantes relacionados con la EPI se refieren a dificultades en el lenguaje espontáneo, correspondiente al subtest de conversación y narración. En este caso del lenguaje el autor menciona las palilalias[1] como defectos característicos de la enfermedad. En el mismo test, también hay datos importantes relacionados con la mecánica de la escritura, en donde se menciona una escritura donde *"se puede observar hipocinesia, bradicinesia y micrografías… Se ha estimado que la micrografía aparece en etapas iniciales de la enfermedad de Parkinson... La micrografía puede acompañar al fenómeno de disminución progresiva del tamaño de la escritura. Aunque el temblor enredoso desaparece con la actividad, en determinados casos aparece un temblor de actividad que también tiene incidencia en la escritura"* (Peña-Casanova, 1991, p. 134). Otro de los procesos donde se reportaron déficit en la EPI mediante el uso del Test Barcelona, es en la praxis constructiva, donde reportan micrografías; y, en el caso de memoria de textos en evocación libres las diferencias significativas encontradas, disminuyen con el uso de preguntas.

A pesar de que en la actualidad se conoce mucho más sobre los aspectos neurológicos y neuropsicológicos en la EPI, todavía existe mucho prejuicio acerca de la

[1] Las palilalias son repeticiones sostenidas (progresivamente más rápidas en ocasiones), de una sílaba, de una palabra o de una frase corta.

calidad en el desempeño laboral y social de estas personas, llegando a marginarlas y discriminarlas, sin que exista realmente un deterioro cognoscitivo general sino déficit específicos en algunos procesos mentales que nosotros vamos a tratar de cuantificar y cualificar. En el caso de México, no es suficiente el conocimiento que se tiene actualmente sobre el deterioro cognoscitivo en estos pacientes: y debido a que las redes sociales, los aspectos culturales, económicos y sociales influyen mucho en estos aspectos, consideramos importante tener una caracterización del estado de las funciones cognoscitivas de la EPI en la población mexicana, utilizando una prueba que evalúe de forma global dichos procesos. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es realizar un análisis de los procesos mentales que lleve a una caracterización de los mismos en la EPI mediante el Test Barcelona – Versión breve normalizado para población mexicana (Peña-Casanova, 1991; Villa, 1999). Por lo anterior, el objetivo del estudio es realizar un análisis específico de cada proceso mental en los pacientes con EPI para determinar el perfil cognoscitivo de la enfermedad en pacientes mexicanos.

Método

Participantes

La muestra fue intencional por cuota y estuvo formada por miembros de la Asociación Mexicana de Parkinson, A.C. con sede en la Ciudad de México. Se estudiaron a 37 personas con EPI, diagnosticados por un neurólogo certificado. Los pacientes tenían entre 50 y 75 años de edad, con evolución de la enfermedad no mayor a 10 años, con escolaridad mínima de seis años de educación formal y sin que hubieran pasado más de cinco años de haber dejado la actividad laboral o que aún continuaran laborando. Otro de los criterios era la medicación, todos estaban medicados con levodopa-carbidopa, selegiline y bromocriptina. El estadio de la enfermedad de los pacientes era II y III de acuerdo con la escala Hoehn y Yahr que se muestran en la Tabla 1. Se tomó un grupo control de 37 personas con las mismas características de edad, escolaridad y sexo que el grupo experimental.

En el grupo experimental 19 (51%) fueron hombres y el 18 (49%) mujeres. La edad promedio de las personas con EPI fue de 57.4 años (figura 1). En los datos de los sujetos control evaluados, fueron 18 mujeres (48.64%) y 19 hombres (51.31%). La edad promedio fue de 60.1 años, en la (figura 1) se muestra la distribución de ambos grupos.

En el grupo experimental el promedio en escolaridad fue de 12.2 años de estudios formales (de 6 a 9 años: 7, de 10 a 12 años: 11, de 13 a 17 años: 14 y más de 17 años: 5). En el grupo control el promedio fue de 13.1 años de estudios formales (de 6 a 9 años: 6, de 10 a 12 años: 12, de 13 a 17 años: 16 y más de 17 años: 3). Se dividieron de esta forma de acuerdo al número de años que se requiere en México, para pasar de un grado académico a otro (primaria, secundaria, bachillerato, licenciatura y posgrado), independientemente que alguien haya estado en un nivel académico más tiempo del habitual. En la (figura 2) se presentan los datos de escolaridad de cada grupo.

Material y Procedimiento

La evaluación se llevó a cabo en dos sesiones en las instalaciones de la Asociación Mexicana de Parkinson, A.C. A todos los sujetos del grupo experimental se

les administró el instrumento (UPDRS) para valorar el grado de independencia en sus actividades cotidianas. A ambos grupos se les administró el Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica – Test Barcelona Abreviado (TBA), estandarizado y normalizado para México (Peña-Casanova, 2005; Villa, 1999). Este instrumento también se utilizó para descartar un probable proceso demencial en los sujetos del grupo experimental. También se aplicó a ambos grupos el Inventario de Depresión Geriátrica para descartar un proceso depresivo que pudiera interferir con el rendimiento cognoscitivo de los sujetos (Yesavage et al., 1983).

Tabla 1.
Niveles de afectación según Hohen y Yahr. Tomado de Muller y cols. (2000).

Estadio 0	Ausencia de signos patológicos
Estadio 1	Los síntomas afectan sólo a una mitad del cuerpo.
Estadio 2	Los síntomas afectan a las dos mitades del cuerpo, sin presentar trastornos del equilibrio.
Estadio 3	Alteración bilateral leve o moderada con inestabilidad postural. Hay dependencia física.
Estadio 4	Incapacidad grave; el paciente aún es capaz de andar o de estar de pie sin ayuda.
Estadio 5	Necesita ayuda para todo. Pasa la mayor parte del tiempo en la cama o sentado

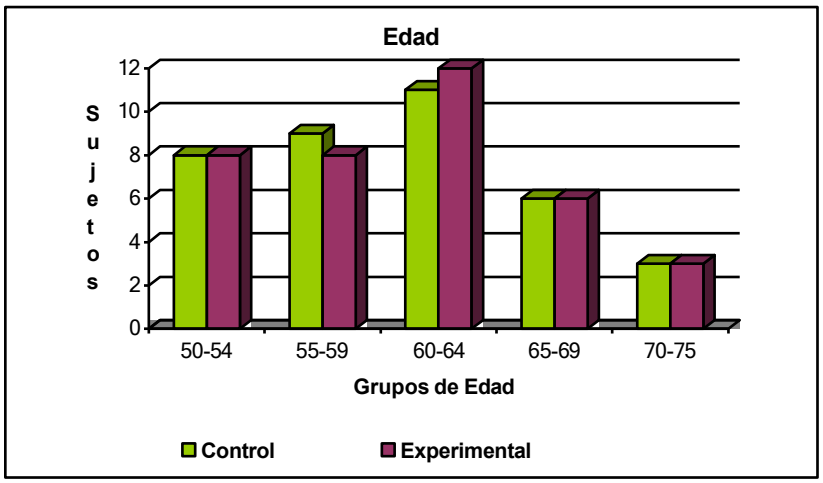


Figura 1. Se muestran los grupos de edad y el porcentaje correspondiente en el grupo experimental y el grupo control. El grupo de edad que más sujetos tuvo fue el de 60 a 64 años y el que menos sujetos tuvo fue el de 70 a 75 años.

El Test Barcelona, cuenta con una versión breve con normas estandarizadas para la población mexicana. Tiene un total de 26 subtest donde se evalúan los mismos procesos mentales que la versión completa, pero en un número menor de subtest. Los 26 subtest incluyen, a su vez, diferentes tareas y en 14 de ellos se mide el tiempo de respuesta del sujeto, por lo que se tienen un total de 57 puntuaciones naturales para

ubicarlas en los percentiles correspondientes. Los percentiles están determinados por edad y años de escolaridad, contando con cinco perfiles como se muestra en la Tabla 2. Estos percentiles fueron los que se analizaron para descartar el proceso demencial antes mencionado (Figura 2). Dentro de los aspectos relacionados con la enfermedad los participantes del grupo experimental tenían un tiempo de evolución de 5.2 años en promedio; 19 se encontraban en el grado III y 18 en el grado II de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr (Muller, Wenning, Jellinger, McKee, & Litvan, 2000).

Tabla 2.
Se presentan los datos de los perfiles del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica – Test Barcelona en su versión breve. Los perfiles que se utilizaron están estandarizados para población mexicana (Villa, 1999).

De 20 a 49 años con escolaridad alta (14.53 ± 4.26 años de escolaridad)
*De 50 a 70 años con escolaridad baja (2.23 ± 1.67 años de escolaridad)
*De 50 a 70 años con escolaridad media (7.88 ± 2.23años de escolaridad)
*De 50 a 70 años con escolaridad alta (17.09 ± 3.04 años de escolaridad)
*Más de 70 años con escolaridad media (5.7±4.2 años de escolaridad)

*Perfiles que fueron utilizados en el estudio.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico mediante la t de Student para muestras independientes, se tomaron las puntuaciones naturales de cada uno de los subtest de la prueba y sus tareas correspondientes. En la Tabla 3 se muestran los procesos mentales a los cuales corresponden cada subtest, esta división la realizamos para poder llevar a cabo un análisis cualitativo más explícito. Los procesos en los cuales se dividieron los subtest del TBA son 1.-Atención y concentración, 2.-Memoria verbal, 3.- Memoria visual, 4.- Praxias, 5.- Habilidades visoconstructivas, 6.- Gnosias visuales, 7.- Lenguaje oral 8.- Lenguaje escrito y, 9.- Funciones ejecutivas.

Resultados

Las puntuaciones medias y la desviación estándar de cada subtest se muestran en la tabla 4, donde también se muestra el nivel de significancia ($p<0.05$). Los subtest que no mostraron diferencias significativas fueron entre el grupo control y el experimental son:

- Orientación en persona
- Orientación en lugar
- Series en orden directo
- Denominación de imágenes
- Denominación de imágenes con tiempo
- Respuesta denominando
- Respuesta denominando con tiempo
- Comprensión en la realización de órdenes
- Material verbal complejo
- Lectura de logatomos
- Lectura de logatomos con tiempo
- Mecánica de la escritura
- Gesto simbólico a la orden – mano derecha
- Gesto simbólico a la orden – mano izquierda

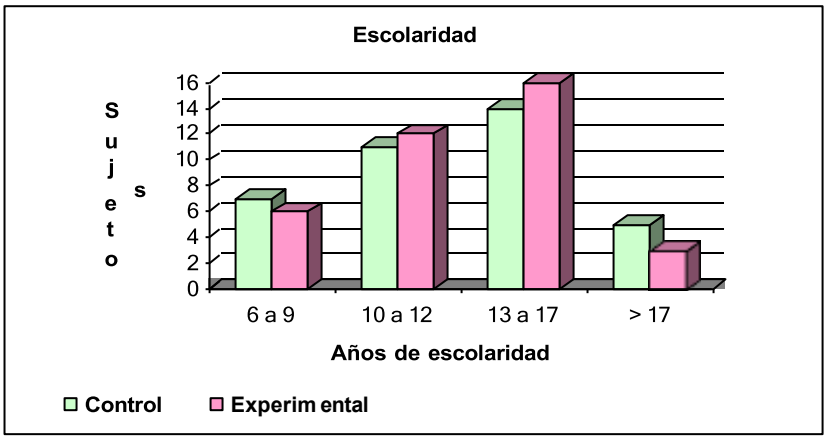


Figura 2. Se muestra los años de escolaridad en el grupo control y el experimental.

Tabla 3.
Se presenta la forma en cómo se agruparon los subtest para el análisis estadístico.

Proceso	Subtest del PIEN	Tarea	T
Atención y concentración	Orientación	1. Persona 2. Lugar 3. Tiempo	
	Dígitos	4. Directos 5. Inversos	
	Lenguaje automático-control mental	6. Series en orden inverso 7. Series en orden directo	***t*** ***t***
Lenguaje oral	*8.* Fluencia y gramática		
	9. Contenido informativo		
	Repetición verbal	10. Logatomos 11. Palabras	
	Denominación visuo-verbal	12. Imágenes	***t***
	Denominación verbo-verbal	13. Respuesta denominando	***t***
	Evocación categorial	14. Nombres de animales	***t***
	Comprensión verbal	15. De ordenes 16. Material verbal complejo	***t***
Lenguaje escrito	17. Mecánica de la escritura		
	Dictado	18. Logatomos	***t***
	Escritura espontánea	19. Denominación escrita	***t***
	Lectura-verbalización	20. Logatomos 21. Texto	***t***
	Comprensión lectora	22. Logatomos 23. Frases y textos	***t*** ***t***
Praxias	Gesto simbólico a la orden	24. Mano izquierda 25. Mano derecha	
	Gesto simbólico a la imitación	26. Mano izquierda 27. Mano derecha	
	Imitación de posturas	28. Bilateral	
	Secuencia de posturas	29. Mano izquierda 30. Mano derecha	
Habilidades	31. Praxis constructiva gráfica a la copia		***t***

visoconstructivas			
Gnosias	32. Imágenes superpuestas		***t***
Memoria verbal	De textos recuerdo inmediato	33. Evocación espontánea 34. Con preguntas	
	De textos recuerdo diferido	35. Evocación espontánea 36. Con preguntas	
Memoria visual	37. Reproducción diferida		
Funciones ejecutivas	38. Problemas aritméticos		***t***
	Abstracción verbal	39. Semejanzas-abstracción	
	40. Clave de números		***t***
	41. Cubos		***t***

- En la primera columna se presentan los procesos en los cuales se clasificaron los subtest y las tareas que cada uno de ellos incluye.
- En la segunda columna se presentan los subtest del PIEN-breve.
- En la tercera columna se encuentran las tareas de los subtest, en algunos casos los subtest no tienen más tareas.
- En la cuarta columna se marcan aquellos subtest o tareas que incluyen el registro del tiempo durante la ejecución del sujeto.

En el caso del subtest de fluencia y gramática y el subtest de material verbal complejo con tiempo, no se mostraron diferencias significativas entre ambos grupos; sin embargo, el grupo experimental mostró una tendencia ($p<.042$) de tener una ejecución peor que el grupo control. Los subtest que mostraron una diferencia más significativa entre los dos grupos fueron los relacionados con el control mental, con la repetición y la evocación lexical, con las habilidades visoconstructivas y con la memoria verbal y visual.

De forma descriptiva el grupo experimental obtuvo puntuaciones cuyas medias son significativamente diferentes del grupo control en tareas que están relacionadas con las siguientes funciones: atención y concentración; los pacientes se mantenían en la realización de tareas por periodos breves, eran susceptibles a la interferencia y tenían dificultad para regresar a la tarea. En los aspectos más elaborados de la atención sus dificultades eran evidentes, por ejemplo, no podían realizar la inversión de series automatizadas como decir los números del 20 al 1, los días de la semana o los meses del año. El habla estuvo lentificada, aprosódica y con volumen bajo. Se observó una disminución de la fluidez verbal por campo semántico (animales); no hubo diferencias en la denominación, pero sí en la repetición de palabras y de logatomos. Los gestos simbólicos a la imitación fallaron en pasado por la dificultad para hacer la reversión espacial (gestos en espejo). Dificultad en las habilidades visoespaciales y visoconstructivas por pérdida de la perspectiva y la lentificación. Las dificultades más evidentes fueron en la memoria tanto verbal como visual y en las funciones ejecutivas; y principalmente en la memoria de trabajo. En la memoria verbal, el defecto era principalmente en la evocación directa, las preguntas les servían para recuperar la información; en el caso de la memoria visual el dibujo es incompleto y muchas veces se alejaba del modelo. En la realización de tareas visoconstructicas (cubos), además de la lentificación eran evidentes las perseveraciones. Los pacientes ponían una y otra vez la misma cara del cubo que no completaba el dibujo. En la resolución de problemas aritméticos eran evidentes los fallos en la memoria de trabajo: no retenían los datos previos del

problema y no encontraban el algoritmo de solución del problema.

Tabla 4.
Se presentan los resultados obtenidos con la t de Student.

Subtest y Tareas	Grupo Experimental		Grupo Control		Total		P
	M	DE	M	DE	M	DE	
Fluencia y gramática	9.78	.417	9.95	.229	9.86	.344	.042
Contenido informativo	9.65	.484	9.92	.277	9.78	.414	.004
Orientación tiempo	22.32	.580	23.00	.000	22.66	.531	.000
Dígitos directos	5.38	.828	6.38	1.063	5.88	1.072	.000
Dígitos inversos	4.14	.918	5.46	.836	4.80	1.098	.000
Series en orden directo T	5.11	.774	5.92	.277	5.51	.707	.000
Series en orden inverso	2.41	.644	2.78	.417	2.59	.571	.004
Series en orden inverso T	4.38	1.163	5.32	.818	4.85	1.106	.000
Repetición logatomos	7.22	.672	7.92	.277	7.57	.621	.000
Repetición palabras	9.54	.605	9.89	.315	9.72	.511	.000
Evocación Categorial Animales	17.00	3.189	20.43	2.986	18.72	3.521	.000
Mat. Verbal complejo T	23.92	2.773	25.05	1.900	24.49	2.428	.044
Lectura texto	55.78	.534	55.97	.164	55.88	.404	.043
Comprensión logatomos	5.62	.492	5.92	.277	5.77	.424	.002
Comp. logatomos T	16.51	2.009	17.46	1.095	16.99	1.676	.014
Comp. frases y textos	7.59	.498	7.89	.315	7.74	.440	.003
Comp. frases y textos T	22.14	1.917	23.24	1.256	22.69	1.704	.004
Dictado logatomos	5.65	.484	5.92	.277	5.78	.414	.004
Dictado logatomos T	16.59	1.518	17.59	.956	17.09	1.357	.001
Denominación escrita	5.89	.315	6.00	.000	5.95	.228	.040
Denominación escrita T	17.05	1.026	17.76	.548	17.41	.890	.000
Gesto simbólico imitación derecha	9.49	.651	9.81	.462	9.65	.584	.016
Gesto simbólico imitación izquierda	9.51	.559	9.86	.419	9.69	.521	.003
Imitación posturas bilateral	7.32	.784	7.84	.442	7.58	.683	.001
Secuencia posturas derecha	7.27	.693	7.76	.548	7.51	.667	.001
Secuencia posturas izquierda	7.43	.603	7.78	.479	7.61	.569	.007
Praxis constructiva copia	16.54	1.366	17.54	.767	17.04	1.210	.000
Praxis constructive copia T	29.43	4.592	34.16	2.398	31.80	4.348	.000
Imágenes superpuestas	17.92	1.816	18.86	1.032	18.39	1.542	.007
Imágenes superpuestas T	28.38	4.657	31.03	3.484	29.70	4.296	.007
Memoria textos	14.08	2.216	18.03	1.893	16.05	2.852	.000
Memoria textos preguntas	15.70	2.171	18.68	2.096	17.19	2.594	.000
Memoria textos diferida	13.03	2.154	16.05	1.900	14.54	2.528	.000
Memoria textos diferida preguntas	13.70	2.146	16.51	1.924	15.11	2.469	.000
Memoria visual reproducción	11.03	2.409	13.57	1.015	12.30	2.237	.000
Problemas aritméticos	5.92	1.341	7.14	.822	6.53	1.263	.000
Problemas aritméticos T	10.89	2.685	13.59	1.607	12.24	2.585	.000
Semejanzas - abstracción	8.92	1.831	9.81	1.101	9.36	1.567	.013
Clave números	13.65	3.011	15.51	1.758	14.58	2.622	.002
Cubos	4.24	1.011	4.76	.641	4.50	.880	.011
Cubos T	11.65	3.147	13.84	1.708	12.74	2.745	.000

Discusión

Atención y concentración

Las dificultades encontradas a diferencia de lo reportado por Peña-Casañova (2005), puede deberse a que en las tareas analizadas además de atención, están implicadas la manipulación de la información (memoria de trabajo) y control mental, procesos más complejos que la atención. Las tareas de dígitos en orden directo involucran más automatismos que generalmente sólo en el caso de un proceso demencial se ve alterado, al igual que la orientación en persona y espacio.

Lenguaje

En el lenguaje oral hay tareas que requieren el acceso al almacén del léxico y mantener nuevamente la información brevemente en un almacén verbal o fonológico para no repetir palabras que se hayan dicho, -como en el caso del subtest de evocación lexical- o más aún, para poder ir recordando y manipulando al mismo tiempo las propias verbalizaciones (memoria de trabajo). Esta actividad conlleva implícita planeación, regulación y selección de la información (funciones ejecutivas). En el lenguaje escrito comprensivo se requiere de la búsqueda y rastreo visual, además de la regulación, memorización y manipulación de la información que se va produciendo, para poder crear una sintaxis y semántica correctas al texto y durante el mismo seguir generando la misma conducta adecuada que lleve al sujeto a transmitir una idea. En el caso de la escritura los déficit que se encontraron en el grupo experimental, no pueden deberse al problema motor primario de la EPI, ni a un problema cognoscitivo (agrafia) sino que obedecen más a un problema de memoria de trabajo y la regulación por parte de las funciones ejecutivas de la actividad de la escritura que se encuentra alterada en ellos. En nuestro estudio los datos encontrados en el lenguaje oral coinciden con lo reportado por Peña-Casanova (2005), en relación a las dificultades en el contenido informativo y en fluencia y gramática; en nuestro caso las características del lenguaje están más relacionadas con una bradilalia y disartria características de la enfermedad.

En el lenguaje escrito las diferencias significativas que se encontraron entre ambos grupos, con un rendimiento menor en el grupo experimental, se pueden deber a una deficiente búsqueda y rastreo visual en el momento de la lectura., ya que dicha tarea implica como demandas principales el control de los movimientos sacádicos de los ojos. Estas diferencias que se encontraron en nuestro estudio concuerdan con los reportados por (Hodgson, Dittrch, Hendersen, & Kennard; 1999), quienes mencionan que los pacientes con EPI realizan muchos pasos en los movimientos oculares cuando no tienen claves, lo que evidentemente afecta al proceso de la lectura (dificultades en el rastreo visual). Demostrando que ésta es una característica de los movimientos oculares en la EPI, que indican la disfunción del sistema oculomotor. En su estudio, la proporción de ensayos donde se encontraron errores en la secuencia de los movimientos oculares, correlacionó con el mal desempeño en las pruebas de memoria de trabajo espacial. Ellos concluyen datos interesantes en relación con la memoria de trabajo, pues dicen que los errores en los movimientos sacádicos secuenciales con claves de memoria visual en la EPI, son consistentes al deterioro de la memoria de trabajo espacial en las fases iniciales de la enfermedad. Esto de forma evidente afecta a la lectura, sobre todo cuando se trata de seguir un texto más extenso de lo normal.

Nosotros no encontramos diferencias en la mecánica de la escritura como lo reportado por Peña-Casanova (2005), y esto no debe tener relación con la gravedad de la enfermedad o con el hecho de que se haya elegido una muestra con estadios iniciales de la misma; porque Peña-Casanova menciona que las dificultades (micrografía principalmente) aparecen desde el inicio. En nuestro caso, la escritura era lenta, pero no es un dato evaluable dentro de la prueba. En lo referente al grafema, este se encuentra elaborada correctamente, tanto espacial como en su tamaño.

En relación al lenguaje oral comprensivo, en el estudio no se encontraron diferencias entre ambos grupos, a diferencia del estudio realizado por Skell y colaboradores (2001). En su estudio estos autores mencionan que hay defectos en la comprensión del lenguaje a nivel sintáctico y semántico, sin embargo, las alteraciones que encontraron no las relacionan con los problemas en la memoria de trabajo sino a un problema únicamente lingüístico. Ya que en sus dos grupos de sujetos experimentales con EPI (con medicamento y sin medicamento) no había diferencias, atribuyéndole la diferencia encontrada entre el grupo control y los experimentales a un defecto más cognoscitivo y no de funciones ejecutivas o memoria de trabajo. En nuestro trabajo los subtest relacionados con la comprensión del lenguaje, no son tan específicos para alcanzar a diferenciar entre un problema sintáctico, semántico o fonológico, sino que se obtiene una calificación global, aspecto que pudo marcar la diferencia entre el estudio de Skell y colaboradores y el nuestro. Ostrosky-Solis (2000) menciona que los pacientes con EPI no presentan problemas en los aspectos lógico-gramaticales complejos y en el aspecto sintáctico; lo que hace necesario la realización de estudios más específicos y detallados al respecto.

Movimiento voluntario (praxias y habilidades visoconstructivas)

La actividad motora voluntaria comprende las praxias y las habilidades visoconstructivas, ya que ambos implican un grado diferente de complejidad. Las praxias se refieren más a aquellos actos motores voluntarios automatizados y las habilidades visoconstructivas a los actos motores voluntarios no automatizados. A pesar de esto ambos requieren y demandan la planeación y regulación constante de las funciones ejecutivas, y de la manipulación de la información para poder generar la actividad o el acto motor voluntario, sobre todo cuando se está llevando a cabo el aprendizaje de alguno de ellos. En este estudio, se encontraron diferencias entre los dos grupos, tanto en las praxias como en las habilidades visoconstructivas. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Peña-Casona (2005), sin embargo, lo que nosotros encontramos es más un trazo tembloroso (propio de la enfermedad), con distorsión de las figuras realizadas, sin micrografías. Estas distorsiones están más relacionadas con la posición de algunos elementos en el dibujo, que hablaría más de un problema espacial. En el caso del gesto simbólico nosotros encontramos diferencias, sobre todo a la imitación, que nuevamente se relaciona con el problema espacial (ya que en el subtest debe estar frente al evaluador e imitar las posiciones que este realiza, es una actividad en espejo), aspecto que no tiene el gesto simbólico a la orden, donde se le indica específicamente la mano que debe usar para ejecutar la acción.

En el estudio realizado por Hodgson et al (1999) en pacientes con Alzheimer,

demencia vascular y EPI, utilizando la Figura de Rey-Osterrieth, encontraron que en todos los grupos había alteraciones en las habilidades visoconstructivas, sin embargo, los pacientes con Alzheimer rendían aún peor que los de demencia vascular y EPI, lo cual puede explicarse por la afectación cortical tan importante en la enfermedad de Alzheimer a diferencia de las otras dos patologías. Sin embargo, sus datos concuerdan con los nuestros en cuanto al pobre rendimiento de los sujetos con EPI en las pruebas visoconstructivas, lo cual sugiere que los pacientes al copiar la figura requieren de un sistema mental complejo mientras se realizan las manipulaciones mentales.

Memoria

Para el buen funcionamiento de la memoria verbal y visual es necesaria la integridad de la memoria de trabajo. Esta memoria de trabajo en un momento determinado es quien demanda la información necesaria para poder utilizarla, resultando en problemas de recuperación de la memoria, aspecto que se encuentra alterado en las personas con EPI. En el caso de los pacientes con EPI los problemas que se encuentran en la memoria verbal y visual pueden ser secundarios al déficit en la memoria de trabajo, ya por una parte no tienen las estrategias necesarias para la organización de categorías de la información al momento de su almacenamiento, y por otra parte hay problemas para la recuperación de la información, fonológica o visual, que en un momento determinado se necesitan de acuerdo con las demandas de la tarea (Aguilar, 1998; Ivory et al., 1999; Lewis et al., 2003). En nuestro estudio estos datos se correlacionan con los encontrados por los autores anteriores, ya que los sujetos del grupo control tuvieron un rendimiento mejor que el grupo experimental tanto en la memoria visual como en la memoria verbal. Nuestros datos concuerdan con los encontrados por Peña-Casanova (1991) en la memoria de textos, teniendo más problemas a la evocación espontánea que a las preguntas. Donde los sujetos logran mejorar mucho con la ayuda de las preguntas, por lo que el la información se encuentra almacenada, pero las estrategias utilizadas para evocar la información no son las adecuadas.

Percepción (gnosias visuales)

En cuanto al proceso de percepción o gnosias, también encontramos diferencias significativas, pero consideramos que están más relacionadas con la dificultad de la tarea que con el reconocimiento *per se* del objeto. El subtest demanda habilidades espaciales, ya que se trata de imágenes superpuestas, sin embargo, el objeto si es reconocido por el sujeto. Otro aspecto involucrado es el tiempo, ya que los sujetos con EPI tardan más reconocer los objetos en el tiempo establecido que los sujetos control, y esto los penaliza mucho. Estos hallazgos que aparecen en nuestro estudio no se reportan en el caso del estudio de Peña-Casanova (2005).

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son otro de los procesos mentales que se encuentran alterados en los resultados de nuestro estudio. Lo cual puede explicar parte del déficit de los procesos cognoscitivos. Ya que estos procesos favorecen su desempeño, cuando se planea la actividad, se regula y se verifica, además de los aspectos de las funciones ejecutivas implicados en el almacenamiento de la información y en la elaboración de los programas lingüísticos. Cuando se habla de un problema de funciones ejecutivas en la

EPI, autores como Aguilar (1998), Daum et al (1995) y Van Spaendonck, Berger, Horstink, Buytehuijs, y Cools (1996), lo atribuyen a la comunicación entre los ganglios basales y la corteza prefrontal proporcionada por los circuitos frontobasales, mencionando incluso que es un síndrome frontal like.

Estas diferencias que se encontraron en el PIEN no pueden deberse a un factor de escolaridad o de edad, ya que todos ellos tienen una escolaridad mínima de seis años de educación formal y además se encuentran pareados con los controles. En cuanto a los problemas motores primarios propios de la EPI, que pudieran interferir en un momento dado, se trató de cuidar esta variable buscando personas que no tuvieran un progreso tal que limitara su desempeño o que interfiera en los resultados.

Conclusiones

Como se ha mencionado la EPI es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en México, después de la enfermedad de Alzheimer. Esto la ha llevado a cobrar cada vez mayor importancia, por lo que actualmente forma parte del Programa Prioritario de Salud. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones y estudios que se hacen actualmente de la enfermedad, están más enfocados a las alteraciones motoras y bioquímicas (neurotransmisores) que a los aspectos cognoscitivos. De hecho, muchos pacientes, no le atribuyen el déficit cognoscitivo a la enfermedad, sino a un proceso normal de la edad. Sin embargo, este deterioro intelectual existe y es importante realizar una caracterización que nos lleve a comprender más la enfermedad de forma global, y a crear formas de intervención eficaces, que si bien no curan la enfermedad, logren que las personas se sientan productivas el mayor tiempo posible.

El deterioro cognoscitivo en las personas con EPI es específico para determinados procesos mentales, todos ellos relacionados con la memoria de trabajo, sin embargo, en muchas ocasiones estas personas sufren de discriminación social y laboral. Esto se debe que hay poca información o difusión respecto al comportamiento cognoscitivo de la enfermedad. Los déficits específicos en la EPI no merman en su totalidad el comportamiento intelectual del paciente, sino que más allá de esto, generan desconfianza, inseguridad, e inclusive, vergüenza, al tener que ejecutar algunas tareas frente a personas ajenas e inclusive conocidas. Estos los lleva a fracasos continuos en su ejecución.

No se niega que la EPI como enfermedad neurodegenerativa conlleve un deterioro cognoscitivo importante, pero este deterioro se exacerba por los prejuicios sociales que se tienen hacia estas personas. Debe implementarse un programa de difusión efectivo que brinde oportunidades a las personas enfermas con EPI y que apoye a las Asociaciones que los ayudan, de manera que mantengan su vida productiva intelectual lo más posible. Ya que es bien sabido que la actividad intelectual ayuda, si bien no a detener, si a compensar las deficiencias cognoscitivas que se van desarrollando.

Referencias

Aguilar B.M. (1998). *Demencia y enfermedad de Parkinson. In* Alberca R., López-Pousa S. Ed. Enfermedad de

Alzheimer y otras demencias. España. Editorial Médica. p.461-495.

Berry E.L., Nicolson R.I., Foster J.K., Behrmann M., Sagar H.J. Slowing of reaction time in Parkinson's disease: the involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia.* 1999; 37:787-795.

Briand K.A., Hening W., Poizner H., Sereno A.B. Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2001; 139:1240-1249.

Colcher A., Simuni T. Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. Clinical manifestations of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America.* 1999; 83:327-347.

Daum I., Shugens M., Spieker S., Poser U., Schonle P., Birbaumer N. Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex.* 1995; 31:413-432.

Díaz, S. Escalas de valoración de la enfermedad de Parkinson. (1998). In Micheli F. E., Ed. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Buenos Aires. Médica Panamericana. p.321-334.

Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L., Kay G.G., Curtiss G. (1997). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.* Madrid. TEA Ediciones, S.A.

Hodgson T.L., Dittrich W.H., Henderson L., Kennard C. Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neurpsychologia.* 1999; 37:927-938.

Ivory S.J., Knight R.G,. Longmore B.E., Caradoc-Davies T. Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 1999; 37:817-828.

Jacobs D.M, Stern Y., Mayeux R. (1997). *Dementia in Parkinson Disease, Huntington Disease, and Other degenerative conditions.* In Feinberg TE., Farah MJ. ed. Behavioral neurology and neuropsychology. New York. Mc Graw Hill. p. 579-587.

Jiménez-Jiménez F. J., Pilés-Galdón S., Muñóz-Farjas E., Aguilar-Barberá M. Síndromes parkinsonianos. *Archivos de Neurociencias.* 2000; 2:84-95.

Lewis S.J.G., Cools R., Robbins T.W., Dove A., Barker T.A., Owen A.M. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2003; 41:645-654.

López del Val L. J. (2002). *Tratamiento de la depresión y ansiedad en la enfermedad de Parkinson. In* Alberca R. ed. Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos. España: Médica Panamericana. 209-223.

Micheli F.E. (1998). *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados.* Buenos Aires. Médica Panamericana.

Muller J., Wenning G. K., Jellinger K., McKee A., Poewe W., & Litvan I. (2000). Progression of Hoehn and Yahr stages in parkinsonian disorders: A clinicopathologic study. *Neurology, 55*, 888-8891.

Noé-Sebastián E., Martínez-Vila E., Luquin M.R. La visión parkinsoniana de la figura

compleja de Rey-Osterrieth. *Revista de Neurología*. 1999; 28:434-435.

Ostrosky-Solis F. Características neuropsicológicas de la Enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología.* 2000;30:788-796.

Otero S.E. (1996). *Parkinson. Enfoque al futuro*. México. Fondo de Cultura Económica.

Peña-Casanova J. (1991). *Programa integrado de exploración neuropsicológica Test Barcelona. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas.* España. Masson, S.A.

Peña-Casanova J. (2005). Test Barcelona Revisado. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Barcelona. Masson.

Sánchez-Rodríguez J. L., Sayago-Arenas A. M. Variables asociadas al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología.* 2001; 32:107-111.

Siderowf A. Parkinson's disease. Clinical features, epidemiology and genetics. *Neurologic Clinics.* 2001; 19:565-578.

Skell R.L., Crosson B., Nadeau S.E., Algina J., Bauer R.M., Fennell E.B. Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2001; 39:962-971.

Van Spaendonck K.P.M., Berger H.J.C., Horstink M.W.I., Buytehuijs E.L., Cools A.R. Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 1996; 34:617-626.

Villa R.M. (1999). *Versión mexicana del Test Barcelona abreviado. Perfiles normales.* Tesis de Maestría en Neuropsicología. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

Yesavage J.A., Brinck T.L., Rose T.L., Lum O., Huang V., Adey M. y cols. Development and validation of o geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatry Research.* 1983; 17:37-49.

Daño Prefrontal al Inicio de la Adolescencia: Comparación de Dos Casos

Ma. Fernanda Pérez Morales & Jamile Bittencourt Chastinet

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Psicología. Puebla, México.

Julio César Flores Lázaro

Coordinación de Institutos Nacionales de Salud, SAP, Secretaria de Salud. México, D.F., México.

Correspondencia: Julio César Flores Lázaro. Coordinación de Institutos Nacionales de Salud, Secretaría de Salud. Periférico Sur 4118, 1er Piso, Col. Jardines del Pedregal. Deleg. Álvaro Obregón, Cd. De México. C.P. 01900. Correo electrónico: j_neuro@yahoo.com.mx

Resumen

El neurodesarrollo de la corteza prefrontal es secuencial e influye de forma importante en el desarrollo neuropsicológico de las funciones ejecutivas. Existen diversos reportes y estudios de casos que en su mayoría han estudiado niños con daño frontal, sin embargo el daño prefrontal a inicios de la adolescencia ha sido escasamente reportado, y no ha sido suficientemente estudiado en un contexto de neurodesarrollo y desarrollo neuropsicológico; siendo este momento crucial para la consolidación de la mayoría de las funciones ejecutivas conocidas. Se presentan dos casos de adolescentes masculinos, ambos sufrieron daño frontal a los 12 años de edad, uno de ellos en la corteza prefrontal izquierda y el otro en la derecha. Se presentan los resultados de la aplicación de una batería neuropsicológica de funciones ejecutivas. Los resultados se analizan en el contexto del conocimiento actual sobre neurodesarrollo de lóbulos frontales y sobre desarrollo neuropsicológico de funciones ejecutivas. Aunque se pueden encontrar características típicas de lateralización similares a las de los adultos, algunos resultados indican la influencia de un desarrollo neuropsicológico aún incompleto. Se concluye que el daño frontal a inicios de la adolescencia presenta ya algunos indicadores de lateralización, sin embargo, también se analiza el tipo de pruebas utilizadas y su influencia en los resultados.

ISSN: 0124-1265

Palabras clave: Adolescencia, daño frontal, desarrollo neuropsicológico, funciones ejecutivas, lateralización.

Prefrontal Damage at the Adolescence Beginning: Comparison of Two Cases

Summary

Neurodevelopment of prefrontal cortex is sequential and influences in crucial form the neuropsychological development of executive functions. Most cases and case-studies reported in literature are about frontal-lobe damage in children, however prefrontal cortex damage at initial-adolescence are scarce, and they are not analyzed in a neurodevelopment nor neuropsychological-development perspective; despite that this age is crucial for the consolidation for the majority of executive functions. In this article two prefrontal damage cases are presented, both cases suffered damage at 12 years old, one in left hemisphere and the other in the right. Neuropsychological results are presented for an executive functions battery, and are analyzed in the actual knowledge on prefrontal cortex neurodevelopment and neuropsychological development of executive functions. Although some lateralization characteristics may be found that are similar to adults, results indicate the influence of an incomplete neuropsychological development. It is concluded that initial-adolescence prefrontal damage suggest some lateralization effects, however test-design influence over results is also analyzed.

Keywords: Adolescence, frontal damage, neuropsychological development, executive functions, lateralization.

Introducción

El desarrollo neuropsicológico es influido de forma significativa por el neurodesarrollo secuencial de las distintas regiones y circuitos de la corteza prefrontal -CPF- (Anderson, 2001). El conocimiento de estas características se ha obtenido de forma paralela, y sólo en recientes años se han empezado a integrar los estudios de neurodesarrollo (histológicos, electro-fisiológicos, morfométricos, volumétricos y neurofuncionales) con las investigaciones neuropsicológicas de los diversos procesos que dependen principalmente de la CPF, entre ellos las funciones ejecutivas. Estos últimos se pueden dividir en estudios con población normal y estudios con población con daño cerebral.

En el caso particular de la neuropsicología del daño prefrontal durante el desarrollo, se han encontrado características neuropsicológicas y psicológicas clínicas cualitativamente distintas de acuerdo al momento, edad y etapas críticas de desarrollo en que se encuentre cada caso (Jacobs, Harvey, & Anderson, 2007), esto se debe a que las diversas regiones de la CPF presentan ritmos y características de desarrollo en momentos ontogenéticos distintos (Blanton et al., 2001). Lo que implica que diversas redes neuronales soportan de manera cualitativamente distinta el desarrollo de las capacidades, procesos y habilidades psicológicas durante el desarrollo (Rosso, Young, Femia, & Yurgelun-Todd, 2004). En el campo de la investigación del desarrollo normal se ha encontrado un efecto curvilineal en el que la mayoría de las funciones ejecutivas que se

han estudiado alcanzan su máximo desempeño entre los 12 y los 15 años (Romine & Reynolds, 2005).

Existen una serie de reportes e investigaciones sistematizadas sobre el daño prefrontal principalmente durante la infancia: Anderson, Jacobs y Harvey (2005), evaluaron a 36 niños con daño prefrontal, encontrando que como grupo general estos niños presentan alteraciones en procesos como atención dividida y cambio de foco atencional. En particular los niños con daño prefrontal izquierdo presentaron un desempeño normal en la mayoría de los procesos evaluados, excepto en las dificultades de procesamiento eficiente de información de modalidad verbal. Por el contrario los niños con daño prefrontal derecho presentaron alteraciones en conducta social, incluyendo menor monitoreo (darse cuenta de las consecuencias de su conducta-errores), desinhibición y baja capacidad para cambiar de foco atencional. Los niños con daño prefrontal bilateral presentaron mayores dificultades generales, y más dificultades ante tareas que requerían más recursos cognitivos. Los autores destacan dos aspectos: que el daño prefrontal afecta el desarrollo y desempeño neuropsicológico desde esta etapa de desarrollo, y que se pueden evidenciar algunas características de lateralización del daño prefrontal desde la niñez.

Jacob et al. 2007 estudiaron el efecto del momento ontogenético en el que ocurrió la lesión (ante diferentes tipos de lesión) en 38 niños con daño frontal, encontrando que ni la etiología ni el tiempo de la lesión presentaron relaciones lineales con las consecuencias neuropsicológicas. Los autores proponen una relación no-lineal entre el momento del daño y las consecuencias neuropsicológicas, en donde el mayor peso en la afectación neuropsicológica ocurriría cuando un periodo crítico de neurodesarrollo se encuentre sucediendo en el momento del daño. También encontraron que mientras más temprano (prenatal y perinatal) es el daño prefrontal, hay mayor riesgo de presentar consecuencias neuropsicológicas más significativas, en tanto que el daño en la infancia (sobre todo tardía) produciría alteraciones menos severas y más específicas de las regiones involucradas. Por ejemplo Scheibel y Levin (1997), reportan el caso de un niño que sufrió daño prefrontal derecho a la edad de 4 años, y que a la edad de 12 presentaba dificultades de desempeño neuropsicológico en la prueba de WCST (perseveraciones y dificultades para la generación de hipótesis de clasificación), logrando muy pocas categorías, así como importantes dificultades para resolver problemas básicos de la prueba Torre de Londres (planeación secuencial). Sugiriendo ausencia de lateralización del daño a esta edad, o una mayor necesidad de cooperación bilateral en este periodo.

El objetivo del presente artículo es analizar y comparar dos casos con daño prefrontal al inicio de la adolescencia, mostrando características neuropsicológicas particulares en cada paciente, y sobre todo poder encontrar disociaciones y dobles disociaciones neuropsicológicas. Lo que permite aportar información sobre los indicadores neuropsicológicos de la lateralización y las consecuencias del daño prefrontal a inicios de la adolescencia.

Casos

Dos adolescentes con daño prefrontal dorsolateral (uno izquierdo y otro derecho). Caso izquierdo (CI): a los 12 años y 3

meses de edad, sufrió un accidente de tránsito en el que un objeto contundente penetró su cráneo causándole un TCE severo por contusión frontal izquierda (ver Figura 1a), a lo que se adhiere una intervención quirúrgica por hundimiento de cráneo; al momento del golpe tuvo pérdida de la conciencia por 17 días, permaneciendo hospitalizado por 30 días. Una vez superado el estado comatoso presentó parafasias semánticas al denominar objetos, no reconocía familiares, no controlaba esfínteres, tenía desorientación personal al no poder reconocer su edad, y su lectura era silábica. Posterior al accidente se reporta pérdida de la agudeza visual en su ojo izquierdo que se manifiesta en mayor medida ante la imposibilidad de visión lejana, de forma cercana reconoce algunos detalles con errores; como dato adicional los familiares reportan que antes del TCE solía ser tímido, pero después se volvió extrovertido, decidido y con "humor irónico" (lo que se confirmó durante la evaluación).

Caso derecho (CD): a la edad de 12 años y 5 meses sufrió un golpe con un bate de aluminio lo que le produjo un TCE frontal severo con fractura y hundimiento del hueso craneal temporal derecho, hematoma epidural y edema cerebral (ver Figura 1b), por lo que recibe una intervención quirúrgica. Posterior al golpe presentó pérdida de la conciencia por 5 minutos y somnolencia, además de vómitos, convulsión y dificultades para el control de esfínteres. Cómo dato premórbido destaca que a la edad de 9 años el paciente era agresivo y presentaba dificultades para relacionarse. En la tabla 1 se presentan las características generales de ambos casos.

Ambos casos presentaron daño dorsolateral-inferior (principalmente giro frontal inferior y en menor grado giro frontal medio. Sin embargo el caso con daño izquierdo presenta una discreta mayor extensión de daño (ver Figuras 1a y b), el caso derecho presenta hundimiento de hueso temporal, pero su clínica no reflejó alteraciones conductuales de tipo fronto-temporal.

Tabla 1.
Datos generales de cada caso

Datos clínicos	**Caso izquierdo**	**Caso derecho**
Edad del evento	12 años 3 meses	12 años 5 meses
Lateralidad	Diestro	Diestro
Escolaridad	6° de primaria	1° de secundaria
Edad de la evaluación	12 años 9 meses	12 años 11 meses
Tipo de lesión	Frontal dorsolateral izquierda	Frontal dorsolateral derecha
Antecedentes clínicos	Ninguno	Dificultades de conducta
Características clínicas actuales	- Cambios de personalidad.	- Agresividad.

Instrumentos

Se realizó una evaluación neuropsicológica general: Evaluación neuropsicológica infantil Puebla-Sevilla (Solovieva, Quintanar, & León-Carrión, 2003); verificación del éxito escolar en adolescentes y protocolo de evaluación de las funciones visuales y espaciales (Solovieva & Quintanar, 2003) y una específica utilizando la Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas

(Flores Lázaro, Ostrosky-Solís, & Lozano, 2008). Esta batería permite evaluar hasta 20 procesos neuropsicológicos dependientes de la CPF – entre ellos diversas funciones ejecutivas -, está diseñada para ser sensible al daño en la mayoría de las áreas frontales (dorsolateral, orbital y medial) tanto del hemisferio derecho como del izquierdo.

Las pruebas que conforman la batería fueron seleccionadas en base a la propuesta de Stuss y Levine (2000): pruebas ampliamente utilizadas por la comunidad internacional, con suficiente soporte en la literatura científica y con especificidad de área.

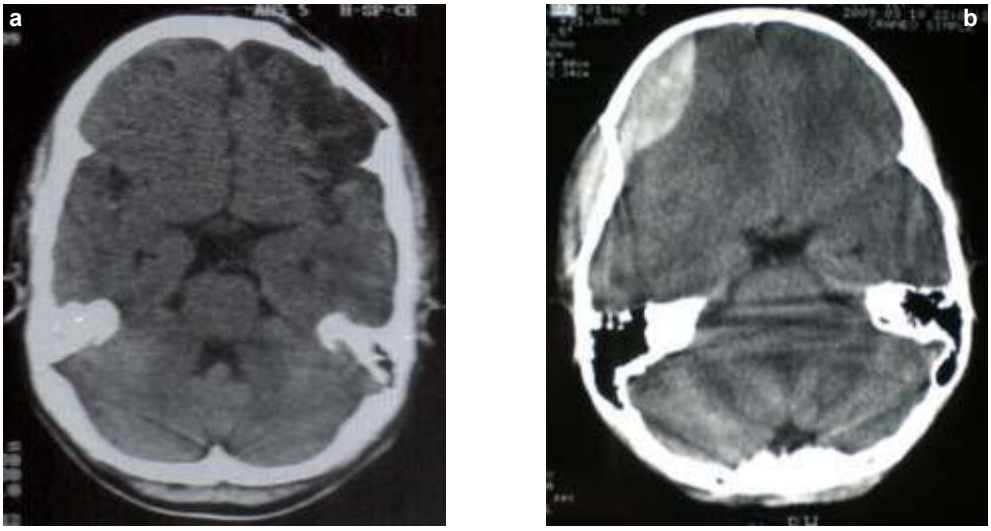


Figura 1. a) Imagen caso con daño frontal izquierdo y b) Imagen caso con daño frontal derecho.

Resultados

Sólo se presentan los resultados específicos para el daño frontal. En las Tablas 2 y 3 se presentan los resultados concretos y su significado: clínico marginal implica el desempeño mínimo para considerarlo clínico. *Desempeño clínico* implica resultados a dos desviaciones estándar de la media, y muy clínico implica resultados a tres o más desviaciones estándar. De los 20 procesos neuropsicológicos evaluados, destaca que en el CI se presentará el mayor número y gravedad de consecuencias neuropsicológicas. En la tabla 2 se presentan los procesos que se afectaron únicamente en el CI: la capacidad para ordenar -alfabéticamente- información verbal contenida en la memoria de trabajo, el tiempo para resolver la prueba de laberintos, secuenciación inversa (restas consecutivas: 100-7, 40-3), generación de criterios de clasificación (número total de aciertos en la adaptación de WCST-64), productividad (número total de categorías semánticas generadas), control inhibitorio (efecto Stroop), planeación secuencial (Torre de Hanoi), y estrategia de memorización (curva de memoria), este último resultado se puede observar de forma cualitativa en la figura 3, en donde se observa que el CI presenta dificultades para implementar un proceso de memorización estratégico (mantener en la memoria de

trabajo las palabras ya aprendidas y enfocarse con más esfuerzo en las palabras que aún no se han podido aprender); en tanto que el CD presenta dificultades para mantener un desempeño que inicialmente es alto pero que al final tiende a decaer.

Tabla 2.
Alteraciones específicas en el paciente con daño izquierdo

TABLA COMPARATIVA				
Función ejecutiva	**Caso izquierdo**		**Caso derecho**	
	Puntuación	Interpretación	Puntuación	Interpretación
Memoria de Trabajo ordenamiento verbal	0	clínico	2	Normal
Laberintos tiempo	61.2 seg.	Muy clínico	33.6 seg.	Normal
Secuenciación inversa	0	Muy clínico	12	Normal
Generación de criterios de clasificación	18	Muy clínico	35	Normal
Productividad	3	clínico	5	Normal
Control Inhibitorio	8	Muy clínico	2	Normal
Plantación secuencial	0	Muy clínico	2	Normal
Estrategia de memorización	Ausente		Inestable	

En la Tabla 3 se presentan las alteraciones ocurridas en ambos casos: errores de flexibilidad mental (perseveraciones en la versión modificada de WCST-64), fluidez de verbos, errores no stroop (lectura de palabras coloreadas), y lentitud en esta misma prueba. De estos resultados destaca que en todas estas dimensiones, el paciente izquierdo siempre obtuvo el desempeño (puntaje) clínico más significativo. En ningún proceso evaluado el CD presentó de forma exclusiva una alteración neuropsicológica.

Tabla 3.
Alteraciones neuropsicológicas en ambos pacientes

Tabla Comparativa				
Función ejecutiva	**Caso izquierdo**		**Caso derecho**	
	Puntuación	Interpretación	Puntuación	Interpretación
Flexibilidad	22	Muy clínico	8	Clínico – marginal
Fluidez verbal, verbos	2	Muy clínico	9	Clínico-marginal
Control atencional	8	Muy clínico	2	clínico marginal
Tiempo Stroop	5 min	Muy clínico	2:44	clínico

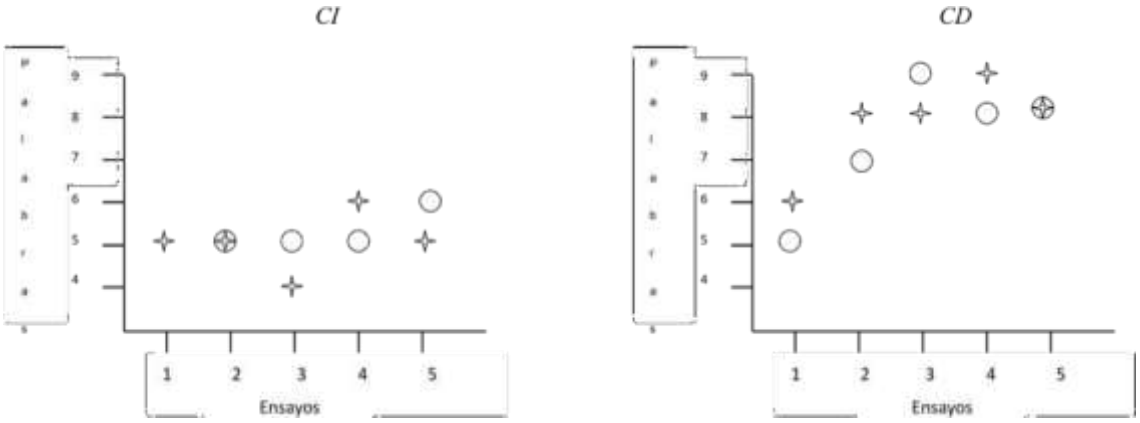


Figura 3. Curvas de metamemoria. Se aprenden nueve palabras bisilábicas en cinco ensayos, los círculos representan la predicción en cada ensayo en tanto que las estrellas representan el desempeño.

Es importante dimensionar los resultados en el paradigma de la Batería de funciones ejecutivas que se utilizó. Para esto se presentan en la tabla 4 las pruebas y procesos que la integran, y que de acuerdo a la literatura son más sensibles al daño izquierdo vs el derecho (Stuss & Levine, 2000). Se indica con una línea el hemisferio que se involucra principalmente en el desempeño de la prueba, en algunos casos también se indica de la misma forma la participación bilateral. Cómo se puede observar, la batería -como paradigma- no presenta un sesgo particular (sensibilidad-sesgada) hacia el daño izquierdo y/ dorsolateral; como es común en las baterías o pruebas "frontales." Se indica también en cuales de estos procesos cada paciente presentó un desempeño clínicamente significativo. Así cada paciente está dimensionado y se evitan falsos positivos o negativos.

Discusión

La coincidencia entre la edad del daño, el sexo y la dominancia manual, permiten realizar una comparación entre las consecuencias hemisféricas entre ambos casos -tomando en cuenta que el CI presenta una discreta pero mayor extensión del daño, y el caso derecho presentó hundimiento del hueso temporal-. Cómo sucede en muy pocas ocasiones, la batería utilizada permite una evaluación muy amplia de procesos, los cuales dependen de diversas regiones frontales, de ambos hemisferios. De esta forma se logra una comparación neuropsicológica verdaderamente representativa tanto de procesos como de regiones frontales.

Discusión general: los resultados indican que de forma general el daño frontal izquierdo afectó en mayor número y magnitud neuropsicológica los procesos evaluados. De forma particular, en el daño izquierdo se presentaron alteraciones neuropsicológicas que no se presentaron en el daño derecho (disociación); adicional a esto, en el daño derecho se presentaron alteraciones neuropsicológicas que en ningún caso fueron exclusivas, sino que también el caso con daño izquierdo las presentó, y además las presentó con mayor

significado clínico (tanto cualitativo como cuantitativo).

Tabla 3.
Paradigma neuropsicológico de la batería utilizada

Proceso	Izquierdo	Bilateral	Derecho
1. Control inhibitorio	CI		
2. Control motriz			
3. Control atencional	CI		CD
4. Mantenimiento de set.			
5. Detección de selecciones de riesgo.			
6. Procesamiento riesgo beneficio.			
7. Mdt Verbal (ordenamiento)	CI		
8. Mdt visual (identidad de objetos)			
9. Mdt visuoespacial (secuenciación)			
10. Flexibilidad mental	CI		CD
11. Generación de hipótesis de clasificación	CI		
12. Secuenciación inversa	CI		
13. Planeación visuoespacial			
14. Planeación secuencial	CI		
15. Productividad semántica	CI		
16. Estrategia de memorización	CI		CD
17. Eficiencia de procesamiento (tiempo)			
18. Comprensión de sentido figurado			
19. Metamemoria			
20. Abstracción de estímulos visuales			

Lo anterior permite establecer algunas probables implicaciones:

a) El daño prefrontal izquierdo podría tener un mayor número de consecuencias neuropsicológicas que el daño prefrontal derecho a inicios de la adolescencia.
b) La extensión del daño del CI explicaría principalmente la mayor magnitud de afectación clínica, es decir un muy alto número de errores, una lentificación muy acentuada, e incluso la imposibilidad de realizar algunas pruebas.
c) Las pruebas neuropsicológicas más comúnmente utilizadas en la literatura internacional para evaluar el daño derecho – las cuales afirman especificidad hemisférica en adultos- pueden requerir con mayor importancia de la participación del hemisferio izquierdo durante la adolescencia, sin implicar falta de especificidad de lateralización de estas pruebas en sujetos adultos.
d) Las pruebas neuropsicológicas "específicas" para el daño frontal derecho, pueden requerir más participación de la CPF izquierda, en contraste las pruebas "específicas" del daño frontal izquierdo, pueden requerir una menor participación de la CPF derecha, y estos requerimientos pueden darse en todas las edades; esta

situación se ha encontrado con la prueba de fluidez de diseño de Ruff, Allen, Farrow, Niemann, & Wylie, 1994) -originalmente diseñada como contraste hemisférico de la fluidez verbal, y planteada como específicamente sensible al daño frontal derecho- para la que se encontraron resultados con pacientes adultos con daño frontal izquierdo y alteraciones en esta prueba, aunque cualitativamente distintas que las encontradas en los pacientes con daño frontal derecho (Baldo, Shimamura, Delis, Kramer, & Kaplan, 2001).

Conducta y lateralización del daño. Como es ampliamente conocido el daño prefrontal derecho produce mayores dificultades de conducta y socialización, situación presentada por el CD. Es importante destacar que previo al daño este caso tenía ya antecedentes de dificultades de conducta y de desarrollo psicológico, lo que implica un pronóstico muy negativo, ya que se ha encontrado que los adolescentes con estas mismas características tienen el pronóstico menos favorable (Muscara, Catroppa, & Anderson, 2008). Sin embargo el probable compromiso de la corteza temporal por el hundimiento craneal, no se observa ni clínica ni neuropsicológicamente, es decir no abona a la gravedad de las consecuencias neuropsicológicas frontales, ya que no se presentaron características clínicas del complejo fronto-temporal, por lo que es probable que su compromiso haya sido menor o incluso ausente; sin embargo también es probable que la relación fronto-temporal aún no sea clínicamente evidente a la edad de 12 años.

Con respecto al CI, la mayor extensión del daño no se refleja en alteraciones típicamente descritas: inercia, adinamia y rasgos depresivos.

Contexto de neurodesarrollo.

a) Momento ontogenético del daño: el daño ocurre en ambos casos a inicios de la adolescencia, cuando de acuerdo a la literatura las regiones orbitales y mediales han alcanzado su máximo desarrollo, y las regiones dorsolaterales (sitio principal de lesión de ambos casos) aún presentan cambios estructurales de neurodesarrollo (Sowell et al., 2004), y sus propiedades neurofuncionales aún no han alcanzado las características adultas: activación reducida y diferenciada de áreas cerebrales; propiedades que se alcanzan hacia mediados de la adolescencia (Casey, Giedd, & Thomas, 2000). La literatura también destaca un desarrollo más temprano de la CPF derecha que la izquierda, implicando un desarrollo neuropsicológico más lento para los procesos que dependen de la CPF izquierda (Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley, & Hedehus, 1999; Sowell et al., 2004).
b) Lateralización: los resultados de la literatura y los encontrados en estos casos implican una mayor claridad de lateralización para la CPF-izquierda, con el factor añadido de la falta de suficiente especificidad de las pruebas frontales "derechas".
c) Desarrollo posterior: el momento ontogenético del daño implicaría la interrupción del proceso de especialización (parcelación funcional, integración funcional, etc.) de las redes soportadas por las regiones dañadas, así como la interrupción del curso normal de mielinización de la CPF que aún se desarrolla durante la adolescencia (Rubia et al., 2001).

Discusión de resultados particulares:

· *Tiempo de procesamiento:* la lentitud de procesamiento se ha reportado como una característica general del daño prefrontal en adultos, en particular se ha encontrado que el daño prefrontal izquierdo produce una mayor lentificación durante el proceso de denominación en la prueba Stroop (Stuss, Floden, Alexander, & Levine, 2001). La lentificación fue encontrada en ambos pacientes para la prueba stroop, pero el CI presentó mayor lentificación en esta prueba que el CD. Así mismo el CI presentó un desempeño clínico en el tiempo de ejecución de la prueba de laberintos, en contraste con el CD que presentó un desempeño normal. La mayor lentificación del CI se puede explicar en este caso particular por la mayor extensión del daño.

· *Secuenciación:* todos los procesos que requieren de secuenciación (ordenar en una secuencia de tiempo-ejecución): memoria de trabajo verbal-ordenamiento, restas consecutivas, planeación secuencial (Torre de Hanoi), se afectaron particularmente en el CI y no lo hicieron en el CD, mostrando estos procesos una disociación. Apoyando la existencia de un mecanismo secuenciador para procesos cognitivos exclusivo de la CPF dorsolateral izquierda (Goldberg, 2001; Luria, 1986).

· *Flexibilidad mental:* el paradigma WCST implica la generación de hipótesis de clasificación y la inhibición de respuestas cognitivas previamente reforzadas (flexibilidad mental). El CI presentó muy importantes dificultades de flexibilidad mental (22 perseveraciones), sin embargo en el CD el desempeño fue marginalmente clínico (8 perseveraciones), lo anterior no coincide con la literatura del desarrollo y de adultos, ya que se ha encontrado un número similar de perseveraciones en ambos tipos de daño dorsolateral (Stuss et al., 2000). Lo anterior se puede explicar por la mayor extensión del daño en el CI; también puede deberse a que el daño en ambas regiones contralaterales no afecto los mismos mecanismos psicofisiológicos de la misma forma y con la misma gravedad.

Por medio de resonancia magnética funcional se ha determinado que diversas zonas de la CPF presentan una participación diferenciada en el cambio de criterio de clasificación (Monchi, Petrides, Petre, Worsley, & Dagher, 2001), pero ¿cuál es la contribución neurocognitiva de la CPF derecha a la flexibilidad mental durante la adolescencia?, es una pregunta que queda por resolver.

· *Fluidez verbal:* la generación de verbos o denominación de acciones, es particularmente sensible a lesiones/disfunciones fronto-estriatales principalmente izquierdas (Daniele, Giustolisi, Silveri, Colosimo, & Gainotti, 1994); activando regiones prefrontales izquierdas tanto en niños como en adultos (Piatt, Fields, Paolo, & Troster, 1999). Los resultados apoyan esta relación, ya que el CI no pudo desarrollar esta prueba adecuadamente porque perdió la posibilidad de actualizar el verbo en su forma infinitiva, sólo en dos ocasiones pudo reproducirlo en el contexto de una oración. A pesar de lo anterior el resultado clínico-marginal del CD, implica el reto de la determinación del aporte neurocognitivo a este proceso por parte de la CPF derecha, a inicios de la adolescencia.

· *Productividad semántica:* este proceso es una medida ejecutiva compuesta de fluidez (Lezak, Howieson, & Loring, 2004), evalúa el número de elementos producidos en dependencia de su tipo, e involucra regiones frontales medio-dorsales. La exclusiva afectación en el CI, sugiere, es

sensible a un circuito izquierdo que participa en la iniciación cognitiva y la fluidez. Comparando los últimos tres resultados (flexibilidad mental, fluidez de verbos y productividad semántica) se observa que el daño frontal derecho afectó -de forma marginal- la fluidez y la flexibilidad (que requieren de mecanismos dorsolaterales) pero no la productividad semántica (que requiere de mecanismos fronto-medio-dorsales).

· *Control inhibitorio y control atencional:* el efecto stroop permite determinar la capacidad para ejercer control inhibitorio. Los resultados indican que el CI presenta un desempeño altamente clínico en tanto que el CD presenta un desempeño normal; en contraste con el control atencional (errores no stroop) el CI presenta un desempeño altamente clínico, en tanto que el CD presenta un desempeño clínico-marginal. Lo anterior confirma que el CI presenta el déficit de denominación-específica común a los pacientes adultos con daño dorsolateral izquierdo (Stuss et al., 2001), que no es específico sólo ante la necesidad de ejercer control inhibitorio (efecto stroop), sino también cuando el paciente necesita ejercer control atencional (leer palabras coloreadas). En contraste con el CD, el cual sólo presenta dificultades de control atencional pero no de control-inhibitorio. Las dificultades de control inhibitorio no se encuentran presentes en ambos casos debido a que no sufrieron lesión fronto-medial.

· *Estrategia de memorización:* el CI presentó dificultades para implementar una estrategia efectiva de memorización, en contraste con el CD cuya implementación se realizó de forma óptima pero no pudo mantenerla durante el proceso de toda la prueba (inestabilidad). Se han encontrado características similares en pacientes adultos con daño prefrontal izquierdo (Alexander, Stuss, & Fansebedian, 2003).

Es importante destacar que las regiones dañadas en ambos pacientes son principalmente dorsolaterales-inferiores con una discreta extensión orbital-lateral (pero no orbital ventro-medial), por lo que en ambos casos el daño no es focal. La inclusión de casos con lesiones focales y mejor localizadas, permitirá realizar análisis neurocognitivos más precisos. Sin embargo lo anterior no es una decisión muestral, ya que el problema del análisis de casos es el señalado por Passingham (1995): "*la naturaleza no es una buena cirujana".*

Conclusiones

El análisis de casos con daño prefrontal debe realizarse con paradigmas suficientemente representativos de un extenso número y sobre todo diversidad de procesos, además de ser representativo del daño a las distintas regiones de la CPF: orbital, medial y dorsolateral, de ambos hemisferios. De esta forma se pueden realizar estudios con el menor sesgo posible. A pesar de seguir el paradigma anterior, la diferencia entre la magnitud del daño entre los casos no permiten hacer una análisis comparativo equitativo. Sin embargo se encontraron datos que pudieran ser independientes de la condición anterior: la clínica psicológica conductual en el CI no corresponde a la magnitud de su daño, confirmando que aún el daño masivo no afecta de forma sistemática "todos" los procesos neuropsicológicos soportados por esta región, abonando a la ausencia de un factor "frontal" o "ejecutivo general".

Es muy probable que las disociaciones encontradas en estos casos se deban a que la gran mayoría de las pruebas formales

usadas en la evaluación neuropsicológica –incluso las sensibles al daño derecho- requieren del procesamiento cognitivo más que el conductual-emocional; por lo que el reclutamiento de redes neuronales de la CPF izquierda que soportan estrategias cognitivas -mediadas o no verbalmente- sean más necesarias para pruebas "derechas", que la participación de las redes de la CPF derecha para pruebas "izquierdas". Lo anterior explicaría porque los casos frontales-derechos como en este caso, presentan una clínica conductual-psicológica mucho más significativa, a pesar de que en las pruebas formales se implican mayores consecuencias "neuropsicológicas" para los pacientes con daño frontal izquierdo.

Referencias

Alexander, M. P., Stuss, D. T., & Fansabedian, N. (2003). California Verbal Learning Test: Performance by patients with focal frontal and non-frontal lesions. *Brain, 126*(6), 1493-1503.

Anderson, V. (2001). Assessing executive functions in children: Biological, psychological and developmental considerations. *Pediatric Rehabilitation*, *4*(3), 119-136.

Anderson, V., Jacobs, R., & Harvey, A. S. (2005). Prefrontal lesions and attentional skills in childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*(7), 817-831.

Baldo, J. V., Shimamura, A. P., Delis, D. C., Kramer, J., & Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society, 7*(5), 586-596.

Blanton, R. E., Levitt, J. G., Thompson, P. M., Narr, K. L., Capetillo-Cunliffe, L., Nobel, A., et al. (2001). Mapping cortical asymmetry and complexity patterns in normal children. *Psychiatry Research, 1*(107), 29-43.

Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relationship to cognitive development. *Biological Psychology, 54*(1), 241-257.

Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M.C., Colosimo, C., & Gainotti, G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia, 32*(11), 1325-1341.

Flores Lázaro, J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano, A. (2008). Batería de funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 151-158.

Goldberg, E. (2001).*The executive brain, frontal lobes and the civilized mind.* New York: Oxford University Press.

Jacobs, R., Harvey, A. S., & Anderson, V. (2007) Executive function following focal frontal lobe lesions: Impact of timing of lesion on outcome. *Cortex, 43*(6), 792-805.

Klingberg, T., Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D., Moseley, M. E., & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: A diffusion tensor MRI study. *Neuroreport, 10*(13), 2817-2821

Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment.* New York: Oxford University Press.

Luria, A. R. (1986). *Las funciones corticales superiores del hombre.* México: Fontamara.

Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience, 21*(19), 7733-7741.

Muscara, F., Catroppa, C., & Anderson, V. (2008). Social problem-solving skills as a mediator between executive function and long-term social outcome following pediatric traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychology, 2*(2), 445-461.

Passingham, R. (1995). *The frontal lobes and voluntary action.* U.S.A: Oxford University.

Piatt, A., Fields, J., Paolo, A. M., & Troster, A.I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: Convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia, 37*, 1499-1503.

Romine, C. B., & Reynolds, C. R. (2005). A model of the development of frontal lobe functioning: Findings from a meta-analysis. *Applied Neuropsychology, 12*(4), 190-201.

Rosso, I. M., Young, A. D., Femia, L. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Cognitive and emotional components of frontal lobe functioning in childhood and adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences, 10*(21), 355-362.

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., & Simmons, A. (2001). Functional frontalisation with age: Mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Review, 24*(1), 13-19.

Ruff, R. M., Allen, C. C., Farrow, C. E., Niemann, H., & Wylie, T. (1994). Figural fluency impairment in patients with left versus right frontal lobes lesions. *Archives of Clinical Neuropsychology, 9*, 41-55.

Scheibel, R. S., & Levin, H. S. (1997). Frontal lobe dysfunction following closed head injury in children, findigns from neuropsychological and brain imaging. En N. A. Krasnegor, G. R. Lyon, & P. Goldman-Rakic (Eds.), *Development of the prefrontal cortex, evolution, neurobiology and behavior* (pp. 85-116). Baltimore: Paul H Brooks Publishing.

Solovieva, Y., & Quintanar Rojas, L. (2003) *Evaluación de las funciones visuales y espaciales.* BUAP: Facultad de Psicología.

Solovieva, Y., Quintanar Rojas, L., & León-Carrión, J. (2010). *Evaluación neuropsicológica infantil Puebla – Sevilla.* BUAP: Facultad de Psicología.

Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience, 22*(38), 8223-8231.

Stuss, D. T., Floden, M. P., Alexander, B., & Levine, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: Dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia, 39*, 771-786.

Stuss, D. T., & Levine, B. (2000). Adult clinical neuropsychology, lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology, 53*, 401-403.

Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, l., et al. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: Effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia, 38*(4), 388-402.

Behavioral Analysis of the Reserpine Induced Motor Changes in a Parkinsonian Mouse Model

José Luis Calderón & Rodrigo Bolaños

Laboratorio de Neurociencias, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. México D.F., México.

José Damián Carrillo

Unidad de Neurocirugía Funcional, Stereotaxia y Radiocirugía, Hospital General de México y Departamento de Neurociencias, Escuela de Psicología y Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte. México D.F., México.

César Escamilla, Sergio Salazar, Guadalupe Moreno & Gerardo Rivera

Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey. San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Gerardo Rivera Silva. Departamento de Ciencias Básicas, Programa Académico de Médico Cirujano Partero, Universidad de Monterrey (UDEM), Av. Morones Prieto 4500 Pte. CP. 66238, San Pedro Garza García NL, México. Correo electrónico: gerardo.rivera@udem.edu.mx

Summary

In mice, the systematic administration of reserpine at a pre-determined dose leads to severe brain and peripheral monoamines depletion. This results in the appearance of heterogeneous symptoms regarding motor control resembling those present in human Parkinson's disease; such as tremor, rigidity, akinesia, gait alterations and posture deformities. Here we analyze some of the standard tests, which have been exposed in previous studies to typify behavioral changes in mice. For that purpose, mice were treated intraperitoneally with reserpine for five consecutive days at a concentration of 5 mg/kg to then apply several motor tests. Posterior to seventy-two hours of evolution, animals showed a 78% decrease in normal motor function and at the fifth day we observed 95% of parkinsonian motor symptoms. The topic presented here will be useful not only to validate the reserpine mouse model for behavioral characterization, but more importantly, for the usage of the animal model if it is intended to be used to test new treatments.

Keywords: Reserpine; behavioral analysis, motor activity, Parkinson's disease, animal model, mice, dopamine.

Análisis Comportamental de los Cambios Motores Inducidos por Reserpina en un Modelo de Parkinson en Ratones

Resumen

La administración sistémica de reserpina a dosis predeterminadas en ratones produce una deficiencia severa de monoaminas periféricas y cerebrales. Esto da como resultado la aparición de síntomas heterogéneos, dentro de los cuales

ISSN: 0124-1265

destacan los síntomas motores que asemejan a los que se presentan en la enfermedad de Parkinson en humanos; como el temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales y de la marcha. Aquí, analizamos pruebas conductuales estandarizadas, las cuales han sido demostradas en estudios previos para tipificar los cambios conductuales en ratones. Para este propósito, los ratones fueron tratados intraperitonealmente con reserpina (5 mg/kg) por cinco días consecutivos, después de este régimen fueron aplicados las diferentes pruebas. Setenta y dos horas después de la inyección de reserpina, los animales mostraron un 78% de disminución en la función motora, y al quinto día fueron observados el 95% de los síntomas motores parkinsónicos. El tópico presentado aquí, será muy útil no solo para la caracterización del modelo conductual de reserpina, si de manera más importante para considerar su uso, cuando se intente probar nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Reserpina, análisis conductual, actividad motora, enfermedad de Parkinson, modelo animal, ratones, dopamina.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is characterized by the progressive degeneration of numerous neurons inhabiting different regions of the brainstem, most remarkably of dopaminergic neurons located in the *substantia nigra pars compacta* (SNpc) (Hirsch, Graybiel, & Agid, 1988); which consequently generates a drawback of their axon terminals input to the *striatum* (caudate, putamen and *fundus striati*). A distinctly diminished concentration of dopamine (DA) is the main neurochemical alteration (Höglinger et al., 2004), although other neurotransmitters such as noradrenalin and serotonin are also decreased. The deficit of dopamine is correlated with a complex onset of motor symptoms (Fahn & Jankovic, 2007).

Several PD animal models have tried to resemble particular neuroanatomical, neurochemical, or neurobehavioral abnormalities found in humans; however, only a few have addressed the whole constellation of symptoms. Since its first total synthesis in 1953 by Woodward (Nicolaou & Sorensen, 1996), reserpine (RES) has become an invaluable agent to reproduce Parkinsonism experimentally. The ubiquitous action of the drug on several amines (both centrally and peripherally) does not emulate the underlying pathology of PD, although it is a useful model to study behavioral and motor symptoms generated by DA depletion. Manifold clinically used antiparkinsonian drugs (e.g., DA agonists, L-DOPA + benzerazide, amantadine and trihexyphenidyl) have shown to improve motor impairments caused by RES (Carlsson, Lindquist, & Magnusson, 1957; Menzaghi, Whelan, Risbrough, Rao, & Lloyd, 1997; Millan et al., 2004), while other medications (e.g. central anticholinergics) are ineffective in this respect (Fischer & Heller, 1967).

The administration of RES (5 mg kg^{-1}) intraperitoneally for five consecutive days in mice, (Shen et al., 2007; Shen et al., 2008) irreversibly blocks the uptake and storage of norepinephrine and DA into synaptic vesicles by inhibiting the vesicular monoamine transporter (VMAT); as a consequence of this, severe striatal dopamine depletion is generated (LaHoste, Yu, & Marshall, 1993) along with spines and

glutamatergic synapses of striatopallidal medium spiny neurons pruning (50%) (Day et al., 2006).

The changes in neurochemical balance generated by RES are associated with behavioral deficits predominantly in motor activity. Studying the behavioral deficits in animal models of PD is of particular interest in order to study the connection between DA depletion and the corresponding behavioral alterations; to then be able to test new therapeutic treatments based on the construct and face validity comprehension of the model. Here, important insights into the relationship between appearance, extent of behavioral deficits and neurologic changes with relevance to both the animal model and the human PD itself have been gained.

Being behavioral testing a critical application to assess effectiveness of new potential therapeutics, several issues have been traditionally examined in other well-known rodent models of PD, such as the unilateral 6-OHDA-brain injection and the systemic MPTP model, even though behavioral changes are present, they do not resemble closely PD-like motor symptoms as the RES model does. The purpose of this study is to provide an overview of the variety of tests used to study behavioral changes in mice which have been under a RES regimen, to delineate the interaction between behavioral changes and the degree of DA insufficiency and to analyze factors of the experimental design, which appear to be important when conducting behavioral analyses in RES-treated mice and DA-deficient mice in general.

Material and Methods

Animal studies

All procedures were approved by the Universidad Panamericana animal care and bioethics committee and performed in accordance with United States NIH guidelines. CD1 (*vivarium*, Autonomous National University of Mexico) adult male mice (4-6 months old, n= 32) were used for all experiments. They were housed individually in polypropylene cages with wood shavings as bedding and under controlled conditions of light (12-h light/dark cycle) and temperature (22 ± 2 °C). The animals had free access to water and food the whole time. Two groups were established, the positive control (reserpine group, n=16) and negative control group (glucose solution, n=16).

Dopamine depletion

Mice were treated with RES for 5 consecutive days to generate acute DA depletion (Shen et al., 2007; Shen et al., 2008). RES (Sigma-Aldrich) was dissolved in 1% glacial acetic acid at a concentration of 2.5 mg/ml. This solution was diluted with dH_20 by a factor of 10, to obtain a final concentration of 0.1% glacial acetic acid and 250 µg/mL RES (Kreitzer & Malenka, 2007). This RES solution was injected i.p. at a concentration of 5 mg/kg. Injection of 5% glucose solution i.p. (10 ml) was used as control.

Behavioral testing procedures (BTP)

Muscular rigidity

For the examination of muscular rigidity, the mouse was suspended by its forelimbs on a metal rod (0.25 cm in diameter) located approximately 20 cm above the surface. The time the animal remains on the rod (maximum 1 min) was registered (Jolicoeur, Rivest, & Drumheller, 1991). To evaluate rigidity in a bracing task, the number of steps taken with each forelimb when the

mouse is pushed sideways over a distance of 50 cm was recorded (Lindner, Plone, Francis, & Emerich, 1996).

Palpebral ptosis

The anomalous sagging of the upper lid, caused by partial or total decrement in levator muscle function was scored in the following way: 4, eyes completely closed; 2, half-open eyes; and 0, wide-open eyes; with 1 and 3 indicating intermediate values (Janssen, Niemegeers, & Schellekens, 1965).

Tremor

Also described as shivering, the phasic tremor of the whole body was evaluated visually in mice utilizing the rating scale: 0, no tremor; 1, occasional isolated twitches; 2, moderate or intermittent tremor associated with short periods of calmness; and 3, pronounced continuous tremor (Coward, Dogget, & Sayers, 1977).

Akinesia/bradykinesia

In the impaired ability to initiate movements or akinesia test, the mouse was held by the tail so that he is standing by his forelimbs and moving on his own. The number of steps taken with both forelimbs was recorded for 30 s (Lindner et al., 1996). The existence of bradykinesia (movements in parkinsonian mice are slower than observed in healthy controls) was measured by placing the animal's forepaws on a horizontal wooden bar (0.7 cm in diameter), 4 cm above the tabletop. The time until the mouse removed both forepaws from the bar was recorded, with a maximum cut off time of 3 min (Betancur et al., 2001; Sedelis, Schawarting, & Huston, 2001).

Gait alteration

The alteration of the march was assessed only once by recording footprints (can be done by marking mice's paws with ink). Successive walking over a sheet of paper allows analysis of gait patterns and pathways (Barlow et al., 1996).

Righting reflex

The righting reflex was evaluated by turning the mouse onto its back five times. Normal mice immediately turn themselves over, to right themselves onto all four feet. Righting reflex was scored as follows: 0, no impairment; 1, on side one to two times; 2, on side three to four times; 3, on side five times; 4, on back one to two times; 5, on back three to four times; 6, on back five times; 7, sluggish when placed on back; and 8, righting response absent when on back and tail pinched (Crawley & Paylor, 1997).

Spontaneous locomotor behavior and abnormal involuntary movements

We used a rectangular box (40x50x63 cm) whose floor was divided into 20 (10x10) small rectangles. The mice were placed in the right corner of the open field and were allowed to walk without restraint inside the area for 5 min. The immobility duration (time of total absence of paw movements), rearing frequency (partial or total elevation onto hind limbs), locomotion frequency (number of squares crossed), and latency duration (time spent to leave the central circle) were determined, using hand-operated counters (Tadaiesky, Andreatini, & Vital, 2006). A rating scale for abnormal involuntary movements in rodents was used (Lee, Cenci, Schulzer, & Bjorklund, 2000). The open field was uncontaminated with a 5% water-alcohol solution before behavioral testing to eradicate possible bias due to smells left by previous mice.

Drinking and eating behavior

Weight control was measured daily. In acute cases of adipsia and aphagia, diet was supplemented with oral administration of Nutrical (Evsco Pharmaceuticals, Buena, NJ, USA) and lactated Ringer's solution

(Pet Nutrition Products, Apopka, FL, USA) was subcutaneously injected when mice showed signs of dehydration (Sedelis et al., 2001).

Swim test

Each mouse was introduced individually into a pool (45 cm long; 22 cm wide diameter and 20 cm high) filled with 10 –cm-deep water (21-23º C) (Yacoubi et al., 2003). Two days of 12 one-minute training trail in which the mouse strived for a secure location (platform) sited in the middle of one of the quadrants of the pool. The trials began at one of the four starting locations in bins of three. When the mouse found the platform, it stayed on it for thirty seconds and then was removed from the pool. Following the final training examination on day 2 and a 5-min period, the mouse underwent a 1 min probe trial in which the platform was removed from the pool, and began from a unique starting location directly on an opposite platform. During the trial, all movements and loops were registered and measured for 60 s that the mouse remained in the pool (Wilcoxon, Nadolski, Sumarut, Chassande, & Redei, 2007). All tests were recorded with a digital video camera (Sony, New York, NY, USA), using the computer software Doc-ITrLS Image Analysis (ultra-violet products Ltd., Cambridge, UK) to analyze the angles of their limbs.

Nest Building test

Mice habitually start to build a nest within hours when provided with appropriate material (nesting squares manufactured from pulp virgin cotton fibber and shacks) a behavior that is thought to be thermoregulatory (Wilcoxon et al., 2007). In our study, a folded tissue towel is put into every home cage after treatment. Nest building was video-recorded every day.

Statistical Analysis

Data were expressed in media and SEM for parametric values, and median, maximum and minimum values for non-parametric measures. Parametric measures (rigidity, akinesia/bradikinesia, motor alterations, drinking and eating behavior, and swimming) were performed with Student-T test for independent values and for non-parametric measures (palpebral ptosis, tremor, and righting reflex) were used a U-Mann-Whitney test for compared both groups. The level of significance set at $p < 0.05$ and power of 0.10.

Results

Parkinsonian symptoms were evaluated and recorded blindly by two raters and videotaped daily since the beginning of the study and for the following 8-day period since reserpine administration. Major and significant parkinsonian symptoms were observed. Whole body phasic tremor, arched posture and palpebral ptosis appeared abruptly within the first three days of reserpine administration. Each symptom was evaluated individually using a different rating scale. At the third day of reserpine administration, 78.14% of motor manifestations were found (Figure 1A). However, well-established Parkinsonism was assessed at the fifth day (95.14%) (Figure 1, A to C).

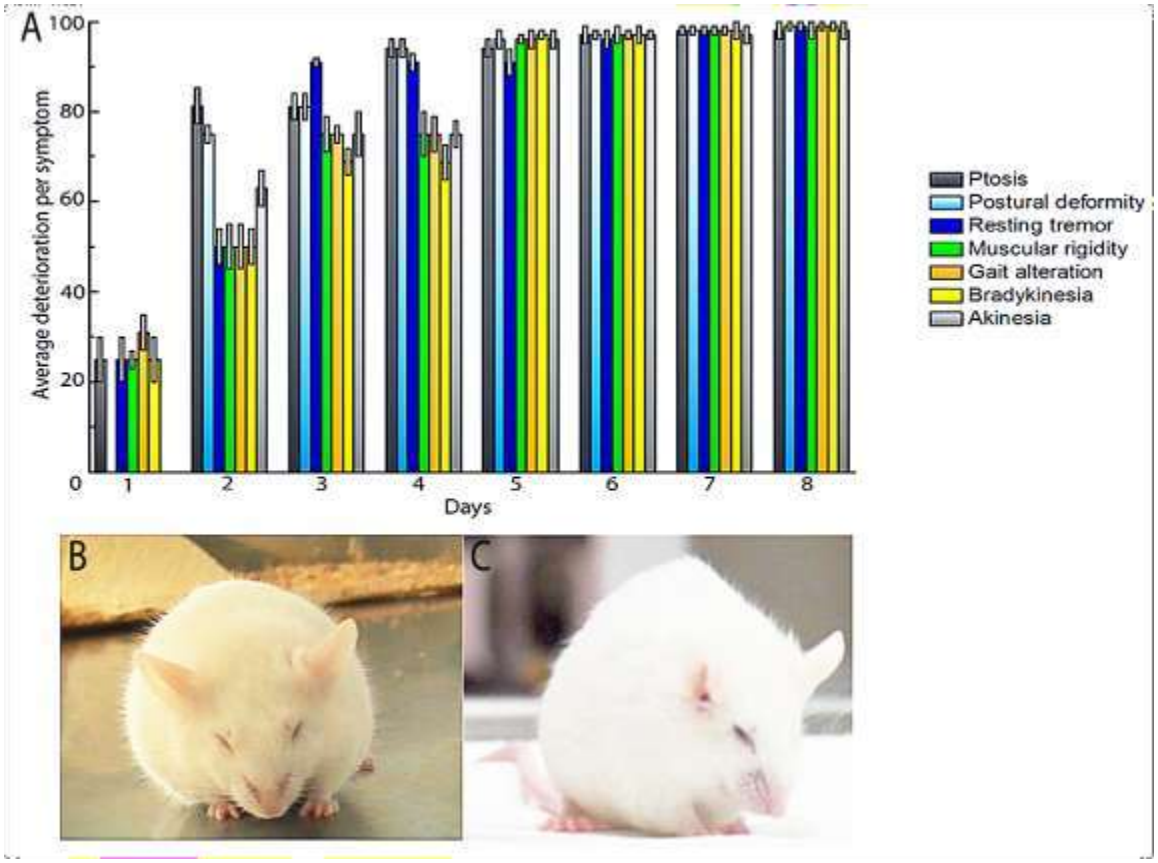


Figure 1. Parkinsonian symptoms following reserpine regimen. (A). Major parkinsonian symptoms were observed. Results are expressed in percentage of symptomatological evolution. (B) and (C). The images show an adult mouse with Parkinsonism. Arched posture, bilateral ptosis and piloerection can be observed at Day 5 after reserpine administration.

Applying a rating scale for abnormal involuntary movements in rodents (Lee et al., 2000) (Figure 2A), reserpine recipients exhibited a significant increase in abnormal involuntary movements scale (Figure 2A). Behavioral testing (Tadaiesky et al., 2006) was continued on the two study groups mice exhibited a significant decrease in locomotion and rearing frequencies (Figure 3, A and D), in addition to an increase in immobility time and latency to start the movement compared to the control group (Figure 3, B and C). There was evidence that reserpine treatment impaired mice ability to feed, hence leading to body weight loss**.** Significant body weight decreases were measured (Figure 2B). In severe cases of adipsia and aphagia, soft food and water were placed in easy access in order to assist nutrition and hydration. The average weight loss was of 1.08 g daily ($p < 0.01$) (Table 1). In the swim test, mice showed progressive inability to complete the test, fatigue, increased passive floating and altered hindlimbs angles while swimming; normal mice used in average 3 s (30 cm) to get to the secure area and presented in average 0.60 loop s^{-1} and 25 hindlimb movement s^{-1} with an angle of 30º (active swimming), compared with mice treated

with reserpine that showed 0.10 loop s^{-1} and 6.45 hindlimb movement s^{-1} with an angle of 85°.

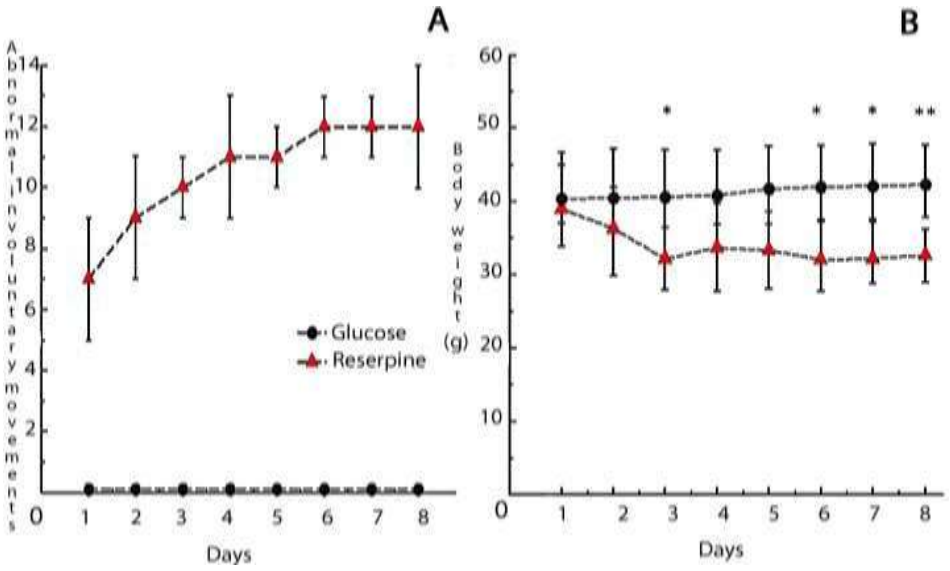


Figure 2. Behavioral response to reserpine treatment. A. Adult CD1 mice receiving five doses of the reserpine (5 d) showed deterioration from 6 to 12 on the rating scale for abnormal involuntary movements in 8 days. Behavioral scores for the negative controls and reserpine recipients presented significant differences $P < 0.01$. B. Weight response to different drugs administration per experimental group. Significant weight loss was observed in positive controls compared with negative controls (*$P < 0.05$, **$P < 0.01$).

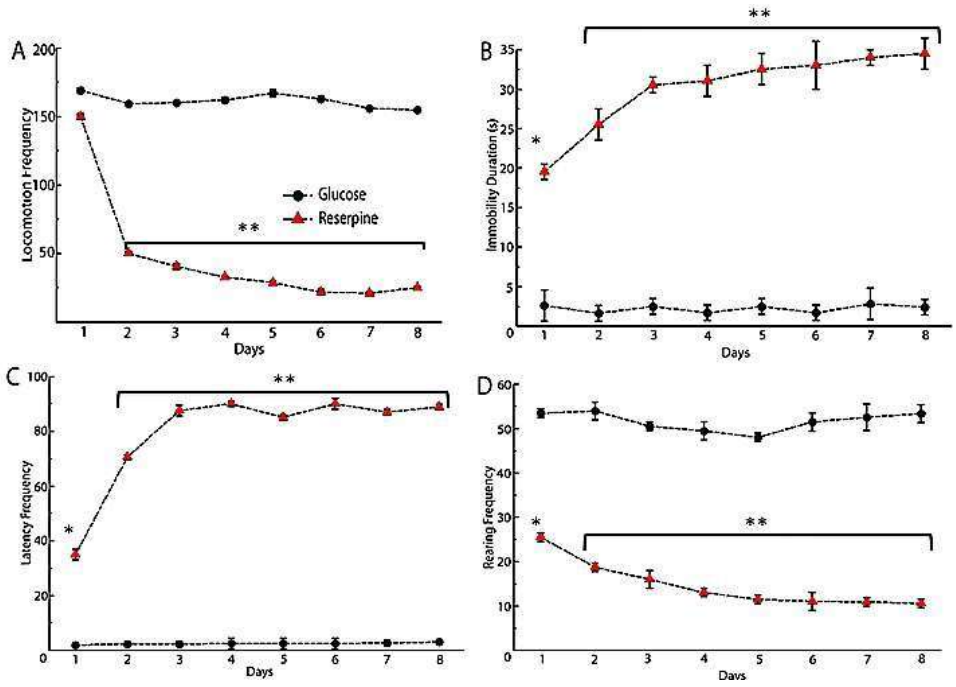


Figure 3. Motor alterations after reserpine administration. Effects of reserpine on frequency of locomotion (A), immobility duration (B), latency duration (C) and rearing frequency during 8 days (*$P < 0.05$, **$P < 0.01$).

Table 1.
The average weight loss after reserpine regimen

Reserpine group			
Animal (n=16)	**Original weight (g)**	**Weight loss per day (g)**	**Day of death**
1	34.3	-0.7	6th
2	34.5	-0.86	6th
3	33.9	-1.11	8th
4	35.3	-0.88	6th
5	34.7	-1.00	7th
6	37.8	-1.51	5th
7	36.9	-1.18	7th
8	34	-0.31	8th
9	41	-1.53	7th
10	43	-0.76	6th
11	42	-1.38	8th
12	43	-1.01	8th
13	44	-1.23	5th
14	45	-1.46	6th
15	42	-1.18	6th
16	42	-1.32	5th
General Average	38.9	-1.08	6.5

Nest building was impaired by the reserpine regimen; mice stopped constructing appropriate nests starting from the second day of the regimen, while controls did well on this task. The probable causes are a loss of thermoregulatory control and motor alterations. All animals died within 8 days (n=3, day 5; n=6, day 6; n= 3, day 7; and n=4, day 8) with 75% (n=12) of accumulated death on the seventh day (Table 2). Controls remained alive during all of the study. The effects of reserpine are reversible if a single dose of it is injected, but if rodents are submitted to a constant administration regimen, all individuals will die even if nutritional and thermoregulatory support is provided. When RES is given at the aforementioned dose in this rodent specie, it will be able to emulate cardinal symptoms of idiopathic PD including rigidity, tremor, akinesia and posture/gait abnormalities. The reserpine model of dopamine depletion has predictive validity, notwithstanding the fact that construct validity has always been controversial.

Discussion

Animal models are created to allow the study of aspects of human pathology. Construct validity, predictive validity, concurrent validity and face validity are some of the desirable features of a good model. In this study, we essayed to evaluate the predictive validity of RES regimen in mice submitted to a set of procedures as a model of motor-PD association. It was found that the administration of RES to mice induces a reduction in the spontaneous locomotor activity, a frequently used index

of motor impairment in animal studies of PD (Menzaghi et al., 1997). RES acts at the level of intraneuronal storage vesicles of monoamines (DA, noradrenaline and serotonin) through magnesium- and ATP dependent mechanisms with the consequent depletion of these monoamines in nerve terminals (Carlsson, 1975). The doses administrated in the present study were effective in inducing a significant reduction in monoamine levels in the CNS of mice (Kasahara, Nagatani, Takao, & Hashimoto, 1993).

Table 2.
Mortality rate in the first 8 days after reserpine regimen

Reserpine group		
Mortality percentage in the first 8 days	**Percentage and animal numbers**	**Accumulated mortality (%)**
5th day	18.75% n=3	18.75%
6th day	37.5 n=6	56.25%
7th day	18.75% n=3	75%
8th day	25% n=4	100%

Motor impairment

An essential factor for the manifestation of parkinsonian signs is the degree of striatal DA reduction, since a loss of 80% is commonly assumed to be necessary to view symptoms across species (Heikkila & Sonsalla, 1992). In human PD, this amount is associated with mild symptoms, while for severe symptoms near-total depletions are obliged (Zigmond, Abercrombie, Berger, Grace, & Stricker, 1990). Thus, when analyzing behavioral consequences of RES-induced nigrostriatal damage in mice, a significant deficiency is required to obtain longer-lasting motor functional deficits (Sedelis et al., 2000a y b). This can be achieved by administering 5 doses of RES (5mg/Kg); but then lethality (which is also dose-dependent) is assured within the next 8 days.

The appearance of bradykinesia, tremor and muscular rigidity induced by RES administration provides a useful animal model of Parkinsonism. The decrease in locomotor activity could be secondary to hypothermia (Bourin, 1990) (due to serotonin depletion in neurons located in the medium raphe), since 2.5-5-mg/kg of RES simultaneously induced a decrease in locomotor activity and temperature. However, the reversal of hypothermia by noradrenergic drugs (e.g., desipramine) was not followed by reversal of akinesia (Dutra, Andreazza, Andreatini, Tufik, & Vital, 2002). As cited above, one important criticism of the reserpine model is its nonspecific effect on the monoaminergic neurotransmission, but there are some findings suggesting that other brain nucleus (*locus coreuleus*, basalis nucleus of Meynert, *vagus motoris dorsalis*, reticular formation, medium raphe)

and neurotransmitter pathways (e.g., serotonin, acetylcholine and noradrenaline) are involved in PD pathogenesis, thus the reserpine model may result a good parameter for evaluating those correlations.

Conduct alterations

Experimental situations can be decisive, because highly challenging testing conditions are sometimes required to 'unmask' deficits. The induction of stress, such as transportation handling (Sundstrom, Henriksson, Mohammed, & Souverbie, 1994) or contact to cold water (Weihmuller, Hadjiconstantinou, & Bruno 1988), can increase behavioral differences between glucose against RES-treated mice. That stress has an influence on dopaminergic systems and is evident since the finding that rats liberate more DA in *nucleus accumbes*, *striatum* and medial frontal cortex when exposed to stress (Abercrombie, Keefe, DiFrischia, & Zigmond, 1989). A comparable mechanism in animals with nigrostriatal injuries might 'overcharge' the nigrostriatal system and its compensatory capacity (Zigmond & Stricker, 1989). Here we demonstrated that the effect of reserpine at the dose used in the present study was due to major depression and motor impairment. Other proofs have also been presented by some authors to give a reason for the high prevalence of depressive symptoms in PD patients, like the increased total scores on depression scales due to motor impairment (Skalisz et al., 2002). This consolidated the similarities between the model and the clinical condition; however moderate stress was sometimes correlated with a lesser gain in body weight than in control animals, with the suggestion that this parameter casts the change in body weight more than depression. Significant decrease in body weight is also a symptom of major depression, thus an association between these symptoms (depression and decrease body weight) is to be expected. The present data suggest that the administration of reserpine reproduces some of the clinical signs and symptoms of the depression-motor impairment association present in some PD patients, indicating an initial good validity of the model to study non-motor symptoms of the disease and potential therapeutics.

Validity of the reserpine model for testing anti-parkinsonian treatments

Reserpine induces severe striatal dopamine depletion by inhibiting the vesicular monoamine transporter (VMAT) and therefore allowing monoamine oxidase-B (MAO-B) to degrade it, considerably reducing monoamine levels both centrally and peripherally (Kreitzer & Malenka, 2007). If a drug or any other kind of treatment is going to be applied in this model, it needs to work either as a reserpine antagonist, MAO-B antagonist, dopamine receptor agonist, restore dopamine levels or prolonging dopamine half life. Any other type of approaches using this model will not be useful, like anticholinergics that only antagonize rigidity but not tremor and bradykinesia induced by reserpine. However, to really consolidate a treatment as effective in treating PD, it needs to be proven in two different animal models at least. Nonetheless, assessment of functional recovery using this model is critical, because it reproduces faithfully dopamine depletion symptoms seen in PD, something not achieved completely by other models.

Conclusion

Results presented suggest that the administration of reserpine to mice analyzed with functional and behavioral tests shows

an adequate validity as an animal model for the study of the motor (tremor, rigidity, postural abnormalities, bradykinesia, akinesia and gait alterations) signs of PD. However, we have to take in count that it has a nonspecific effect on other amines peripherally, and that may interfere in some aspects of the behavioral analysis.

References

Abercrombie, E. D., Keefe, K. A., DiFrischia, D. S., & Zigmond, M. J. (1989). Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *Journal of Neurochemistry, 52*, 1655-1658.

Barlow, C., Hirotsume, S., Paylor, R., Liyanage, M., Eckhaus, M., Collins, F., et al. (1996). Atm-deficient mice: A paradigm of ataxia telengiectasia. *Cell, 86*, 159-171.

Betancur, C., Lèpeè-Lorgeoux, I., Cazillis, M., Accili, D., Fuchs, S., & Rostène, W. (2001). Neurotensin gene expression and behavioral responses following administration of psychostimulants and antipsychotic drugs in dopamine D_3 receptor deficient mice. *Neuropsychopharmacology, 24*, 170-182.

Bourin, M. (1990). Is it possible to predict the activity of a new antidepressant in animals with simple psychopharmacological tests? *Fundamental & Clinical Pharmacology, 4*, 49-64.

Carlsson, A. (1975). Monoamine-depleting drugs. *Pharmacology & Therapeutics, 1*, 393-400.

Carlsson, A., Lindquist, M., & Magnusson, T. (1957). 3, 4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hidroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature, 180*, 1200.

Coward, D. M., Dogget, N. S., & Sayers, A. C. (1977). The pharmacology of N-carbamoyl-2-(2,6-dichlorophenyl) acetamidine hydrochloride (LON-954) a new tremorogenic agent. *Arzneimittel-Forschung, 27*, 2326-2332.

Crawley, J. N., & Paylor, R. (1997). A proposed test battery and constellations of specific behavioral paradigms to investigate the behavioral phenotypes of transgenic and knockout mice. *Hormones and Behavior, 31*, 197-211.

Day, M., Wang, Z., Ding, J., An, X., Ingham, C. A., Shering. A. F., et al. (2006). Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nature Neuroscience, 9*, 257-259.

Dutra, R. C., Andreazza, A. P., Andreatini, R., Tufik, S., & Vital, M. A. B. F. (2002). Behavioral effects of MK-801 on reserpine-treated mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 26*, 487-495.

Fahn, S., & Jankovic, J. (2007). *Principles and practice of movement disorders.* Philadelphia: Elsevier.

Fischer, E., & Heller, B. (1967). Pharmacology of the mechanism of certain effects of reserpine in the rat. *Nature, 216*, 1221-1222.

Heikkila, R. E., & Sonsalla, P. K. (1992). The MPTP-treated mouse as a model of parkinsonism: How good is it? *Neurochemistry International, 20*, 299S-303S.

Hirsch, E., Graybiel, A. M., & Agid, Y. A. (1988). Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature, 334,* 345-348.

Höglinger, G. U., Rizk, P., Muriel, M. P., Duyckaerts, C., Oertel W. H., Caille, I., & Hirsch E. C. (2004). Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nature Neuroscience, 7*, 726-735.

Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., & Schellekens, K. H. (1965). Is it possible to predict clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquilizers) from animal data? *Arzneimittel-Forschung, 15*, 104-117.

Jolicoeur, F. B., Rivest, R., & Drumheller, A. (1991). Hypokinesia, rigidity and tremor induced by hypothalamic 6-OHDA lesions in the rat. *Brain Research Bulletin, 26*, 317-320.

Kasahara, K., Nagatani, T., Takao, K. & Hashimoto, S. (1993). Role of the 5-HT1A receptors in the forced swimming wheel test in the reserpine treated mice. *Life Sciences, 52,* 1741-1749.

Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2007). Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature, 445*, 643-647.

LaHoste, G. J., Yu, J., & Marshall, J. F. (1993). Striatal Fos expression is indicative of dopamine D1/D2 synergism and receptor supersensitivity. *Proceedings of the National. Academy of Sciences, USA, 90*, 7451-7455.

Lee, C. L., Cenci, M. A., Schulzer, M., & Bjorklund, A. (2000). Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain, 123*, 1365-1379.

Lindner, M. D., Plone, M. A., Francis, J. M., & Emerich, D. F. (1996). Validation of a rodent model of Parkinson's disease: Evidence of a therapeutic window for oral Sinemet. *Brain Research Bulletin, 39*, 367-372.

Menzaghi, F., Whelan, K. T., Risbrough, V. B., Rao, T. S., & Lloyd, G. K. (1997). Interactions between a novel cholinergic ion channel agonist, SIB-1765F and L-DOPA in the reserpine model of Parkinson's disease in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 280*, 393-401.

Millan, M. J., Di Cara, B., Hill, M., Jackson, M., Joyce, J. N., Brotchie, J., et al. (2004). Novel naphtoxazine agonist at dopamine D3/D2 receptors: II. Actions in rodent, primate, and cellular models of antiparkinsonian activity in comparison to ropinirole. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 309*, 921-935.

Nicolaou, K. C., & Sorensen, E. J. (1996). *Classics in total synthesis.* Weinheim, Germany: VCH.

Sedelis, M., Hofele, K., Auburger, G. W., Morgan, S., Huston, J. P., & Schwarting, R. K. W. (2000a). Evidence for resistance to MPTP in C57BL/ 6°—BALB/c F1 hybrids as compared with their progenitor strains. *Neuroreports, 11*, 1093-1096.

Sedelis, M., Hofele, K., Auburger, G. W., Morgan, S., Huston, J. P., & Schwarting, R. K. W. (2000b). MPTP susceptibility in the

mouse: behavioral, neurochemical and histological analysis of gender and strain differences. *Behavioral Genetics, 30*, 171-182.

Sedelis, M., Schawarting, R. K. W., & Huston, J. P. (2001). Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research, 125,* 109-125.

Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., & Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science, 321*, 848-851.

Shen, W., Tian, X., Day, M., Ulrich, S., Tkatch, T., Nathanson, N. M., & Surmeier, D. J. (2007). Cholinergic modulation of Kir2 channels selectively elevates dendritic excitability in striatopallidal neurons. *Nature Neuroscience, 10*, 1458-1466.

Sundstrom, E., Henriksson, B. G., Mohammed, A. H., & Souverbie, F. (1994). MPTP-treated mice: a useful model for Parkinson's disease? In M. L., Woodruff, & A. J. Nonneman (Eds.), *Toxin-induced models of neurological disorders* (pp. 181-188). New York: Plenum Press.

Skalisz, L. L., Beijamini, V., Joca, S. L., Vital, M. A. B. F., Da Cunha, C., & Andreatini, R. (2002). Evaluation of the face validity of reserpine administration as an animal model of depression-Parkinson's disease association. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 26*, 879-883.

Tadaiesky, M. T., Andreatini, R., & Vital, M. A. B. F. (2006). Different effects of 7-nitroindazole in reserpine-induced hypolocomotion in two strains of mice. *European Journal of Pharmacology, 535,* 199-207.

Weihmuller, F. B., Hadjiconstantinou, M., & Bruno, J. P. (1988). Acute stress or neuroleptics elicit sensorimotor deficits in MPTP-treated mice. *Neuroscience Letters, 85,* 137-142.

Wilcoxon, J. S., Nadolski, G. J., Sumarut, J., Chassande, O., & Redei, E. E. (2007). Behavioral inhibition and impaired spatial memory in hypothyroid mice lacking thyroid hormone receptor A. *Behavioral Brain Research, 177*, 109-116.

Yacoubi, M., Bouali, S., Popa, D., Naudon, L., Leroux-Nicollet, I., Harmon, M., Constentin, J., Adrien, J., & Vaugeois, J. M. (2003). Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 100*, 6227-6232.

Zigmond, M. J., Abercrombie, E. D., Berger, T. W., Grace, A. A., & Stricker, E. M. (1990). Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: Some clinical and basic implications. *Trends in Neuroscience, 13*, 290-296.

Zigmond, M. J., & Stricker, E. M. (1989). Animal models of parkinsonism using selective neurotoxins: Clinical and basic implications. *International Review of Neurobiology, 31*, 1-79.

Déficit en la Velocidad de Procesamiento vs. Déficit en la Precisión de Respuestas en Pacientes Pediátricos con Tumor Cerebeloso

Eliana Alexey Quintero-Gallego
Instituto Ortopédico Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.

Carlos María Gómez-Gonzáles
Laboratorio de Psicobiología, Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Manuel Morales
Departamento de Psicología Experimental, Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Javier Márquez
Servicio de Neurocirugía, Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Correspondencia: Eliana Alexey Quintero-Gallego. Kra 71 No. 127ª-67 Int. 101, niza Bogotá-Colombia. Correo electrónico: eliana_quintero@yahoo.es

Agradecimientos. Encarnación Vaquero por sus sugerencias.

Resumen

La capacidad atencional se ve afectada por lesiones asociadas a tumores ubicados en la fosa posterior. El cambio atencional entre modalidades sensoriales ha sido una de las tareas atencionales en las que se ha propuesto la existencia de un déficit tras lesión en el cerebelo. El presente trabajo describe un déficit atencional debido al tratamiento quirúrgico, así como a la quimio y radioterapia en niños y adolescentes que han sido intervenidos por astrocitoma y meduloblastoma. El grupo control y los grupos clínicos respondieron frente a tareas de búsqueda visual, inhibición de respuestas motoras y focalización y cambio atencional. Se realizó un análisis de componentes principales con el cual se identificaron dos factores principales: la velocidad de procesamiento (speed accuracy-trade off) y la precisión, que fueron afectados por el tipo de tumor y la localización del mismo. Los pacientes con astrocitoma mostraron dificultades en la precisión pero mantuvieron tiempos de reacción similares a los controles. Los pacientes con meduloblastoma mostraron un deterioro en ambos factores. Los resultados implican un deterioro de la función atencional, de forma global en pacientes intervenidos por meduloblastoma, y en la precisión de respuestas en aquellos intervenidos por astrocitoma.

Palabras clave: Meduloblastoma, astrocitoma, atención, tiempos de reacción, precisión atencional.

Deficit in Speedy Processing vs. Deficit in Response Accurateness in Pediatric Patients with Cerebellar Tumors

Summary

Attentional function is impaired by posterior

fossa tumors. Attentional shifting has been one of the attentional components described as impaired after cerebellar lesions. Present report describes attentional deficit due to surgery and chemo and radiotherapy in astrocitoma and medulloblastoma patients. Control and clinical groups performed visual search, stop and focus/shifting attentional tasks. Principal Component Analysis obtained two main sources of variability (factors): reaction time and accuracy. The factorial scores of these two factors were affected by the clinical group condition and tumor localization. Astrocitoma patients showed difficulties in accuracy but presented reaction time similar to controls. Medulloblastoma patients presented deterioration in both types of behavioral variables. The results imply a global deterioration of the attentional function in medulloblastoma group and accuracy deficit in astrocitoma group.

Keywords: Medulloblastoma, astrocytoma, attention, reaction time, accuracy.

Introducción

Entre el 54% y el 70% de los tumores en el Sistema Nervioso Central (SNC) en niños se originan en la fosa posterior (FP), a diferencia del 15% a 20% que ocurre en los adultos (Maroldo & Barkovich, 1992; Schwartz & Montello, 1992). Los tumores de la fosa posterior (TFP) más comunes son los astrocitomas (A) y los meduloblastomas (MB). Los primeros son de bajo grado de malignidad y suelen tener buen pronóstico. En cuanto al tratamiento, suele ser la resección quirúrgica, obteniendo una supervivencia mayor al 90% a los 5 años (Duffner & Cohen, 1986; Bloom, Glees, Bell, Ashley & Gorman, 1990) con reportes del 80 e incluso el 100% a los 10 años y del 88% a los 25 años (Zakrzewski, Fiks, Polis, & Liberski, 2003; Daszkiewicz, Maryniak, Roszkowski, & Barszcz, 2009). Los MB constituyen el tumor intracraneal maligno más frecuente en niños (Allen, 1985; Al-Mefty, Jinkins, & El Senoussi, 1985) con una tasa de supervivencia en niños de 5 años del 85% para los pacientes con riesgo promedio y del 70% para pacientes con alto riesgo (Gottardo & Gajjar, 2006).

- *Astrocitomas y déficit atencional: El rol del cerebelo en la atención*

Los estudios con niños con TFP tratados con intervención quirúrgica, han descrito problemas cognitivos posteriores (Levisohn, Cronin-Golomb & Schmahmann, 2000; Riva & Giorgi, 2000; Palmer, Gajjar, Reddick, Glass, Kun, Wu, Xiong & Mulhern, 2003). El primer estudio sistemático sobre alteraciones cognitivas de niños con resección de TFP fue el realizado por Levisohn y colaboradores quienes observaron síntomas similares a los descritos en el "Síndrome Cerebeloso Cognitivo- Afectivo" documentado en los adultos por Schmahmann y Sherman (1998).

Los tumores ubicados en el cerebelo es uno de los tantos modelos de lesión natural que aporta información sobre la relación de esta estructura con la atención. Otros estudios utilizan poblaciones con lesiones vasculares y degenerativas (adultos); sin embargo, la metodología descrita en los trabajos es diversa y existe, además, una alta variabilidad en los grupos clínicos. De hecho, Haarmeier y Their (2007) han revisado los paradigmas atencionales utilizados en la bibliografía (en su mayoría con adultos) e indican que los déficits en

pacientes con lesiones en el cerebelo se observan consistentemente en la ejecución de tareas que implican una alta demanda de memoria de trabajo y de respuestas motoras, y menos en aquéllos paradigmas que reducen o controlan estos aspectos.

Aunque una de las teorías más sólidas durante los años 90 fue la propuesta por el equipo de Courchesne, respecto al papel del cerebelo en la atención espacial y en tareas que implican cambio entre modalidades sensoriales; los resultados de las últimas investigaciones, en las cuales hay un control riguroso de la actividad motora (i.e., demanda motora y movimientos oculomotores), parecen no ir en la misma dirección (Ravizza & Ivry, 2001; Schoch, Gorissen, Richter, Ozimek, Kaiser, Dimitrove et al., 2004). Schoch y colaboradores observaron que los niños con lesiones en el cerebelo no tenían dificultades en la habilidad para cambiar el foco de atención en intervalos de tiempo menores a 2,5 segundos; sin embargo, encontraron que en intervalos de tiempo menores a 1,5 segundos había una tendencia (que no resultó significativa), de los pacientes a presentar una peor ejecución respecto a los controles. Berger, Sadeh, Tzur, Shuper, Kornreich, Inbar et al (2005) encontraron, en una muestra de niños y adolescentes intervenidos por TFP benigno, rigidez en sus respuestas cuando se exigían cambios atencionales rápidos; sin embargo, señalaron que los déficits eran diferentes a los presentados en poblaciones con lesiones frontales.

· *Meduloblastomas y déficit de atención: Efectos de la neurotoxicidad generada por la radio y quimioterapia*

El meduloblastoma al ser un tumor maligno, requiere de protocolos que incluyen tanto la intervención quirúrgica- Cx-, como técnicas más invasivas como son la radioterapia (RTP) y la quimioterapia (QMT) de las que se reportan déficits frecuentemente más severos y globales.

La literatura informa que la RTP tiene efectos adversos sobre el funcionamiento intelectual y neuropsicológico de los pacientes. Uno de los aspectos principalmente estudiados es la disminución en la capacidad intelectual (Mulhern, Hancock, Fairclough & Kun, 1992; Mulhern, Kepner, Thomas, Armstrong, Friedman & Kun, 1998; Ris, Packer, Goldwein, Jones-Wallace & Boyett, 2001). Entre los resultados se cuenta la reducción progresiva en la inteligencia (CI) en niños (Ellenberg, McComb, Siegel & Stowe, 1987; Radcliffe, Packer, Atkins, Bunin, Schut, Goldwein & Sutton, 1992). Otro aspecto analizado es la relación entre la dosis y la edad en la que se aplica el tratamiento con los resultados cognitivos. Al respecto se ha indicado que dosis mayores y menor edad en el momento de intervención implican una peor ejecución a nivel cognitivo (Mulhern, Kepner, Thomas, Armstrong, Friedman & Kun, 1998; Grill, Renaux, Bulteau, Viguier, Levy-Piebois, Sainte-Rose, et al., 1999; Kieffer-Renaux, Bulteau, Grill, Kalifa, Viguier & Jambaque, 2000; Mulhern, Palmer, Merchant, Wallace, Brouwers, Chintagumpala et al., 2005).

En cuanto a los mecanismos neuropatológicos que explican los efectos cognitivos de la RTP, se ha sugerido que la radiación: a) reduce la neurogénesis y el volumen del hipocampo (Monje, Mizumatsu, Fike & Palmer, 2002; Monje & Palmer, 2003), lo que podría explicar los déficits en la memoria verbal (Kieffer-Renaux, Bulteau, Grill, Kalifa, Viguier & Jambaque, 2000; Nagel, Palmer, Reddick, Glass, Helton, Wu et al., 2004) y b) genera

pérdida en el volumen de la sustancia blanca que, a su vez, se asocia con disminución en la atención y en la velocidad de procesamiento y, consecuentemente, menores puntajes en el CI y pobre rendimiento académico (Reddick, White, Glass, Wheeler, Thompson, Gajjar, Leigh & Mulhern, 2003).

Además de las investigaciones efectuadas con el fin de establecer las lesiones en el SNC (sustancia blanca e hipocampo) causadas por la RTP, las cuales podrían explicar los déficits cognitivos de los pacientes (pobre atención, dificultad en la memoria, enlentecimiento en el procesamiento de la información, disminución intelectual y problemas de aprendizaje), algunos autores han buscado integrar estos dos aspectos en modelos. Reddick, White, Glass, Wheeler, Thompson, Gajjar, Leigh & Mulhern (2003) han propuesto un modelo en el que la disminución en la sustancia blanca en niños con tumores cerebrales que han requerido RTP se asocia con déficits en procesos cognitivos básicos, principalmente en atención, lo que se refleja en un bajo puntaje en pruebas de inteligencia (CI), tanto en la capacidad verbal como en la no verbal (Palmer, Goloubeva, Reddick, Glass, Gajjar, Kun, Merchant & Mulhern, 2001; Spiegler, Bouffet, Greenberg, Rutka & Mabbott, 2004; Mulhern, Palmer, Merchant, Wallace, Brouwers, Chintagumpala et al., 2005), y en un desempeño académico por debajo de lo normal con problemas en la escritura, matemáticas y en las habilidades de lectura (Mulhern, Palmer, Merchant, Wallace, Brouwers, Chintagumpala et al., 2005; Mabbott, Spiegler, Greenberg, Rutka, Hyder & Bouffet, 2005).

Considerando los hallazgos en las dos poblaciones clínicas: pacientes supervivientes de astrocitoma y meduloblastoma, la literatura muestra que: 1) el cerebelo posiblemente está relacionado con tareas atencionales, aunque los resultados son contradictorios y, posiblemente, estén asociados a la demanda motora exigida inevitablemente por la tarea, 2) los niños con tumores en el SNC presentan déficit atencional y pobre velocidad de procesamiento y 3) los estudios longitudinales en niños con MB describen en primer lugar la aparición de una dificultad en la velocidad de procesamiento y posteriormente déficit atencional.

Por lo anterior, se proponen como objetivos del trabajo los siguientes: 1) Identificar si los niños supervivientes de A, al igual que los supervivientes de MB, presentan principalmente enlentecimiento en el procesamiento de la información, 2) incluir en la evaluación de la atención diferentes componentes además del clásicamente estudiado en la literatura de atención sostenida, y 3) establecer si existe correlación entre el desempeño cognitivo y el volumen del tumor, el tiempo entre la cirugía-evaluación y la edad en la que se realizó la cirugía, variables que se han asociado con gradientes de deterioro y/o de compensación de las funciones.

Método

Descripción de la serie

La serie estuvo compuesta por tres grupos (control y dos grupos clínicos). El grupo control fue seleccionado al azar de un amplio grupo de sujetos participantes de un estudio de desarrollo de la atención. No se incluyeron individuos con problemas de aprendizaje, déficit de atención o dificultades de lectura y/o escritura, evaluados por el psicólogo escolar.

En total fueron 31 participantes en el grupo control con una edad promedio de 11 años (DE= 2,52). En el grupo de supervivientes de astrocitoma hubo 12 participantes; edad promedio 11 años (DE=2,92); con un volumen de tumor promedio de 49,70 cc (DE=28,11); edad en el momento de la cirugía promedio de 92,66 meses (DE=43,51) y tiempo entre la cirugía y la evaluación promedio de 43,25 meses (DE=33,13). Finalmente, cuatro participantes en el grupo superviviente de meduloblastoma de edad promedio 12,25 años (DE=0,95); volumen de tumor promedio de 60,51 (DE=51,16); edad en el momento de la cirugía promedio de 101,75 meses (DE=13,67) y tiempo entre la cirugía y la evaluación promedio de 47,25 meses (DE=13,93). Al realizar un análisis de ANOVA para comparar las medias entre los grupos, no se encontraron diferencias entre éstas en las variables de edad, volumen de tumor, edad en el momento de la cirugía y tiempo entre la cirugía y la evaluación. Por lo cual, se considera que los grupos clínicos fueron homogéneos entre sí respecto a dichas variables clínicas y homogéneos respecto al grupo control en cuanto a la edad.

En síntesis hubo 16 participantes en el grupo clínico, tras excluir aquellos niños – adolescentes con puntajes extremos. Aunque parece una muestra pequeña no lo es considerando: 1) a escasa incidencia de esta patología, aproximadamente 1/100.000 niños menores de 14 años/año. De manera que se hace referencia a una población cercana a los 2.100.000 de niños y 2) la unidad de neurocirugía del Hospital Virgen del Rocío atiende más del 98% de la población pediátrica de la zona.

Descripción de las variables clínicas más relevantes

Para la evaluación del volumen tumoral se realizó una aproximación desde los estudios de imagen de RMN o TC preoperatorios. Para cada tumor se seleccionaron los cortes en los que la lesión alcanzaba la mayor superficie en los tres planos del espacio. En estos cortes se realizaron mediciones del diámetro máximo de la lesión. La aproximación al volumen se realizó mediante una simplificación de la fórmula de cálculo del volumen de un elipsoide, en la que se consideran los diámetros máximos.

Las variables clínicas principales se encuentran descritas en la tabla 1. Estas fueron evaluadas por un neurocirujano experto a partir de las RMN. En todos los casos se realizaron cortes axiales, coronales, sagitales o estudios volumétricos potenciados en T1 y T2 con y sin contraste.

Se consideraron las siguientes variables: 1) presencia de mutismo debido a que la literatura ha sugerido que ésta puede ser una de las variables clínicas que explique los déficits cognitivos de los pacientes, 2) lesión en el núcleo dentado (unilateral o bilateral) puesto que se ha sugerido que el núcleo dentado en su región ventral está relacionado con tareas cognitivas y, 3) localización del tumor considerando dos amplias áreas descritas en la literatura: vermis vs hemisferios. De estas tres variables clínicas tan sólo la última se utilizó para realizar los análisis estadísticos puesto que al considerar las otras, los subgrupos clínicos quedaban reducidos a un “n” muy pequeño, con el cual no es posible aplicar con validez ningún proceso estadístico; sin embargo, se han utilizado con fines descriptivos.

Los participantes de los grupos clínicos fueron previamente sometidos a test de: evaluación motora, tiempos de reacción

simple y evaluación intelectual (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria, & Marquez, 2006) encontrando diferencias entre el grupo MB y el control pero no entre el grupo A y el control. Estos resultados sugieren que no existían déficits sensoriomotores graves que afectaran la realización de las tareas.

Tabla 1.
Variables clínicas descriptivas de la serie. Se presenta la frecuencia para cada uno de los aspectos considerando la naturaleza del tumor

Naturaleza del tumor	Mutismo		Lesión dentado			Localización tumor	
	Si	No	No	Unilateral	Bilateral	Vermis	Hemisferio
Astrocitoma	1	11	6	4	2	5	7
Meduloblastoma	2	2	1	0	3	3	1

Instrumentos

· Atentional Network Test. El ANT fue diseñado para evaluar las tres redes atencionales propuestas por Posner y Petersen (1990) de alerta, orientación y ejecutiva, a partir de sustracciones en los tiempos de reacción y en los porcentajes de respuestas correctas. En esta tarea se presentan en la pantalla del computador estímulos visuales que varían en dos dimensiones. En primer lugar, en el tipo de estímulo acompañante: "*flanker*" que podía ser: neutral, congruente e incongruente y, además, en la localización y tipo de la señal de aviso ("*warning*") que podía ser: ausencia de señal de aviso, señal de aviso central, doble o en la ubicación del estímulo objetivo.

El número total de estímulos presentados fue de 96, de los cuales se presentaron 24 para cada condición de señal de aviso y 36 para cada condición de flanker. Entre la presentación del punto de fijación central (asterisco) y la señal de aviso hubo un intervalo aleatorizado entre 400 y 1600 ms. El tiempo de duración de la señal de aviso fue de 150 ms. El intervalo entre la señal de aviso y el estímulo target fue de 450 ms. La duración del estímulo target fue de 1700 ms. Los participantes debían presionar el botón derecho o izquierdo del ratón (con los dedos índice y anular de la mano dominante) de manera que señalaran la orientación del pescado en el centro.

· Tarea de Pop out/tarea visual search. El objetivo de la tarea de pop out fue evaluar el proceso preatencional de búsqueda en paralelo; mientras que, el objetivo de la tarea de visual search fue evaluar el proceso cognitivo de búsqueda atencional de tipo serial. Los estímulos target de ambas tareas fueron mezclados con ensayos en los que se presentaron estímulos distractores a fin de evitar errores en la discriminación de respuestas. En cada tarea se presentó un total de 90 ensayos, 30 para cada una de las tres condiciones (2 estímulos, 4 estímulos y 6 estímulos), siendo el 80% de los ensayos estímulos target (72, 24 para cada condición) y el 20% estímulos distractores (18). Los estímulos fueron presentados durante 1500 ms. El ISI

fue aleatorizado en un rango entre 500-700 ms.

· Paradigma de la señal de parada: Stop. El diseño clásico de este paradigma experimental consiste en un estímulo meta *(target)* al que la persona debe responder con rapidez (ensayos "Go") y la presencia, en una pequeña proporción de los ensayos de un estímulo que indica que se debe suprimir la respuesta (ensayos "stop"). En esta tarea se está evaluando tanto la capacidad de flexibilidad atencional como la capacidad de inhibir una respuesta. La señal "go" fue un tucán presentado durante 750 ms y en 70 ensayos. En los ensayos de parada se presentó un tono de 500 Hz, durante 300 ms y en 30 ensayos. La presencia del tono indicaba que en estos ensayos no se debía producir respuesta alguna. Este tono se presentó a los 100 o 200 ms del inicio del estímulo "go". Finalmente, el ISI fue aleatorizado entre un rango 750 y 1000 ms.

· *Tarea: Focus-Shifting.* Tarea que evalúa la capacidad para focalizar la atención y, posteriormente, el cambio atencional entre dos modalidades sensoriales: visual y auditiva. Los estímulos visuales fueron cuadrados rojos (estímulo distractor) o azules (estímulo target). Los estímulos auditivos fueron tonos de 1000 hz (estímulo objetivo) y tonos de 500 hz (estímulo distractores). Tanto los estímulos visuales como los auditivos tenían una duración de 700 ms. El ISI fue aleatorizado entre 500 y 700 ms. En la condición de focus se presentaron 2 bloques auditivos y 2 bloques visuales, intercalados, cada uno de 60 ensayos. En la condición shifting los bloques de los ensayos eran precedidos por una palabra e imagen que indicaba el cambio entre las dos condiciones: visual o auditiva. Se presentaron 20 bloques de 12 ensayos cada uno.

Análisis Estadístico

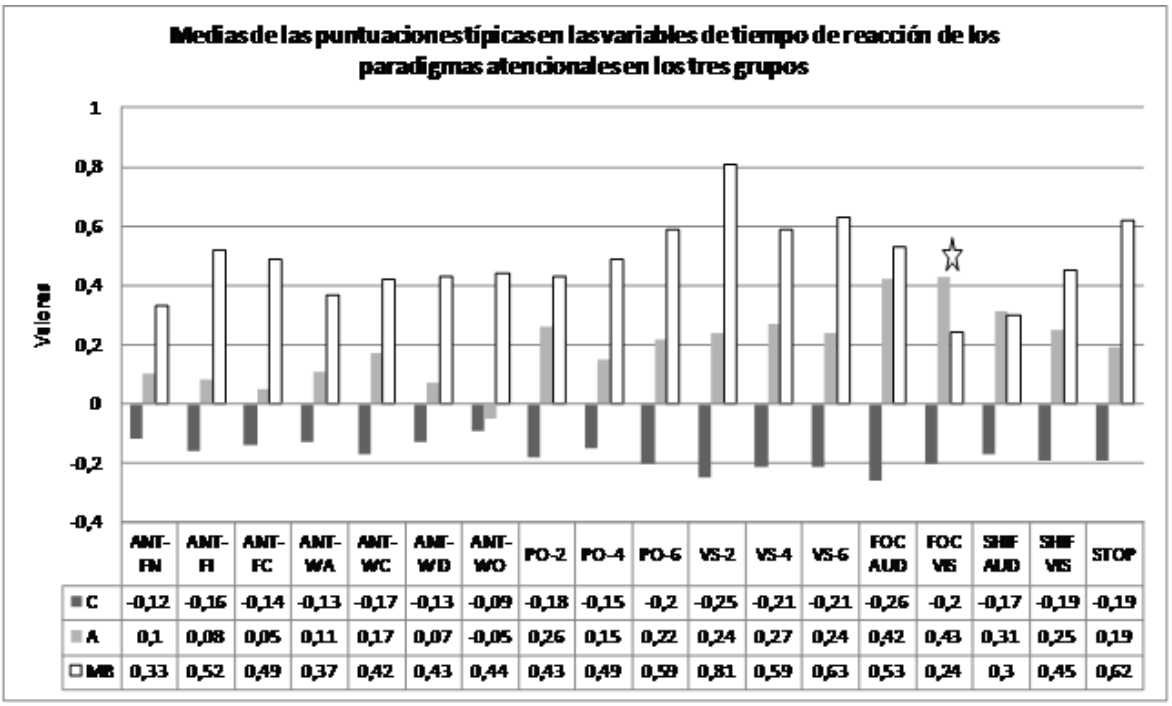
Para los análisis estadísticos se utilizó el programa Rv2.12. Se realizaron análisis descriptivos de las puntuaciones tipificadas obtenidas de las diferentes variables medidas con las tareas experimentales. Posteriormente, considerando el amplio número de variables, se realizó un análisis de componentes principales (ACP) con las variables provenientes de los diferentes paradigmas experimentales empleados para evaluar la atención (en términos de tiempos de reacción y respuestas correctas-errores y, además, las diferentes condiciones propias a cada paradigma experimental, por ejemplo, número de estímulos y modalidad del estímulo).

Se obtuvieron dos factores que explicaron el 58% de la varianza, el primer factor agrupó la medida de tiempos de reacción (velocidad), mientras que, el segundo factor estuvo relacionado con la precisión de respuestas (relación entre las respuestas correctas y los errores). Así mismo se realizaron varios análisis de regresión múltiple.

Resultados

Análisis descriptivo

En la Figura 1 se presentan las puntuaciones tipificadas para los tiempos de reacción y en la Figura 2 las puntuaciones tipificadas para el porcentaje de respuestas correctas.

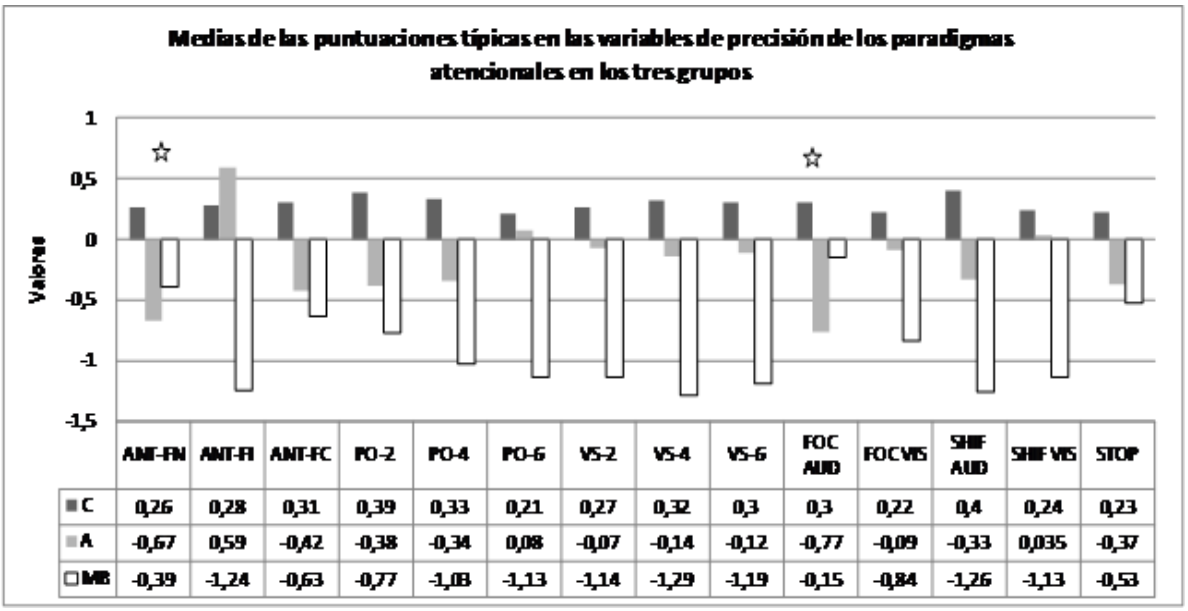


	ANT-FN	ANT-FI	ANT-FC	ANT-WA	ANT-WC	ANT-WD	ANT-WO	PO-2	PO-4	PO-6	VS-2	VS-4	VS-6	FOC AUD	FOC VIS	SHIF AUD	SHIF VIS	STOP
C	-0,12	-0,16	-0,14	-0,13	-0,17	-0,13	-0,09	-0,18	-0,15	-0,2	-0,25	-0,21	-0,21	-0,26	-0,2	-0,17	-0,19	-0,19
A	0,1	0,08	0,05	0,11	0,17	0,07	-0,05	0,26	0,15	0,22	0,24	0,27	0,24	0,42	0,43	0,31	0,25	0,19
MB	0,33	0,52	0,49	0,37	0,42	0,43	0,44	0,43	0,49	0,59	0,81	0,59	0,63	0,53	0,24	0,3	0,45	0,62

Figura 1. C: control, A: Astrocitoma, MB: meduloblastoma, ANT-FN: atentional network test condición flanker neutro, ANT-FI: atentional network test condición flanker incongruente, ANT-FC: atentional network test condición flanker congruente, ANT-WA: atentional network test condición warning ausente, ANT-WC: atentional network test condición warning central, ANT-WD: atentional network test condición warning doble, ANT-WO: atentional network test condición warning orientación, PO2: pop out condición dos estímulos, PO4: pop out condición cuatro estímulos, PO6: pop out condición seis estímulos, VS2:visual search condición dos estímulos, VS4: visual search condición 4 estímulos, VS6: visual search condición 6 estímulos, FOC-AUD: tarea focus modalidad auditiva, FOC-VIS: tarea focus modalidad visual, SHIF AUD: tarea shifting modalidad auditiva, SHIF VIS: tarea shifting modalidad visual, STOP: tarea stop. Se marca con asterisco la tarea (s) en la cual (es) no se mantiene la relación C < A < MB.

Para la mayoría de las variables de la figura 1 (relacionadas con los tiempos de reacción) se mantuvo la relación: tiempos de reacción en el grupo control menores que los tiempos de reacción en el grupo astrocitoma y éstos menores que los obtenidos por los participantes intervenidos por meduloblastoma (C < A < MB). Tan sólo para una variable FOC- VIS no se observó dicha relación (marcada con asterisco en la figura 1).

Para la mayoría de las variables relacionadas con el porcentaje de respuestas correctas (Figura 2) se mantuvo la relación: grupo control mejor precisión que el grupo de supervivientes con astrocitoma y éste obtiene un mejor nivel de precisión que los supervivientes con meduloblastoma (C > A > MB). Sin embargo, para dos variables no se apreció esto: ANT-FN y FOC-AUD (señaladas con asterisco en la Figura 2).



	ANT-FN	ANT-FI	ANT-FC	PO-2	PO-4	PO-6	VS-2	VS-4	VS-6	FOC AUD	FOC VIS	SHIF AUD	SHIF VIS	STOP
C	0,26	0,28	0,31	0,39	0,33	0,21	0,27	0,32	0,3	0,3	0,22	0,4	0,24	0,23
A	-0,67	0,59	-0,42	-0,38	-0,34	0,08	-0,07	-0,14	-0,12	-0,77	-0,09	-0,33	0,035	-0,37
MB	-0,39	-1,24	-0,63	-0,77	-1,03	-1,13	-1,14	-1,29	-1,19	-0,15	-0,84	-1,26	-1,13	-0,53

Figura 2. C: control, A: Astrocitoma, MB: meduloblastoma, ANT-FN: atentional network test condición flanker neutro, ANT-FI: atentional network test condición flanker incongruente, ANT-FC: atentional network test condición flanker congruente, ANT-WA: atentional network test condición warning ausente, ANT-WC: atentional network test condición warning central, ANT-WD: atentional network test condición warning doble, ANT-WO: atentional network test condición warning orientación, PO2: pop out condición dos estímulos, PO4: pop out condición cuatro estímulos, PO6: pop out condición seis estímulos, VS2:visual search condición dos estímulos, VS4: visual search condición 4 estímulos, VS6: visual search condición 6 estímulos, FOC-AUD: tarea focus modalidad auditiva, FOC-VIS: tarea focus modalidad visual, SHIF AUD: tarea shifting modalidad auditiva, SHIF VIS: tarea shifting modalidad visual, STOP: tarea stop. Se marca con asterisco la tarea (s) en la cual (es) no se mantiene la relación C > A > MB.

Análisis de componentes principales de los paradigmas atencionales

Dado el gran número de variables obtenidas a partir de los diferentes paradigmas experimentales utilizados y considerando que aunque son paradigmas que miden componentes atencionales diferentes se obtuvo una alta correlación entre los mismos; se realizó un análisis de componentes principales (ACP) con rotación varimax para reducir el número de variables.

En la Tabla 2 se presenta el resultado de ACP y se incluyen las correlaciones entre las variables y los componentes obtenidos. Se identificaron dos factores: el valor del primer autovalor fue de 14.56 que tuvo una varianza asociada del 36% y el segundo autovalor tuvo un valor de 8.64 y una varianza explicada del 22%. En la tabla se presentan en negrita las variables más relevantes para cada componente. Dado que en el primer componente las variables de mayor peso y correlación fueron las de tiempos de reacción se considera este factor como "velocidad atencional". Aunque las variables que tienen mayor correlación en este componente son los tiempos de reacción, es importante indicar que este factor no está sólo determinado por el tiempo. Hay algunas variables con correlaciones más bajas (en un rango entre -0.50 y -0.60) asociadas con el porcentaje

de respuestas correctas. Esto podría sugerir que este factor al involucrar el tiempo y las respuestas correctas, de información sobre la "speed accuracy-trade off" (compromiso entre velocidad y seguridad en las respuestas). En el segundo componente las variables de mayor peso y correlación fueron las asociadas con el porcentaje de respuestas correctas, por lo cual, se considera este factor relacionado con la "precisión atencional".

Tabla 2.
Análisis de componentes principales

Tarea	Variable	R1	R2
ATN: atentional network test	% FN	-0.37	-0.42
	%FI	-0.06	**-0.81**
	%FC	-0.36	**-0.59**
	TR FN	**0.95**	0.00
	TR FC	**0.95**	0.03
	TR FI	**0.93**	0.12
	TR WA	**0.94**	0.03
	TR W C	**0.95**	0.07
	TR WD	**0.93**	0.04
	TR WO	**0.92**	-0.01
POP OUT	% 2	-0.24	-0.44
	% 4	-0.29	-0.38
	% 6	-0.13	**-0.53**
	TR 2	**0.84**	0.26
	TR 4	**0.84**	0.31
	TR 6	**0.84**	0.38
	O 2	0.10	**0.68**
	O 4	0.07	**0.60**
	O 6	0.20	**0.59**
VISUAL SEARCH	%2	-0.24	**-0.72**
	%4	-0.49	**-0.68**
	%6	-0.56	**-0.65**
	TR 2	**0.80**	0.35
	TR 4	**0.79**	0.31
	TR 6	**0.81**	0.30
	O 2	0.25	**0.68**
	O 4	0.33	**0.68**
	O 6	0.38	**0.74**
FOCUS	% AUD	-0.34	-0.30
	% VIS	-0.06	-0.41
	TR AUD	**0.75**	0.16
	TR VIS	**0.83**	0.12
SHIFTING	% AUD	-0.58	**-0.59**
	% VIS	-0.59	**-0.62**

	TR AUD	**0.70**	0.03
	TR VIS	**0.79**	0.16
STOP	%	0.56	0.17
	TR	-0.54	-0.36

TR: tiempo de reacción en milisegundos, %: porcentaje de respuestas correctas, O: omisiones, aud: condición auditiva, vis: condición visual. En negrita se señalan las variables que son más relevantes para cada uno de los componentes.

Regresión múltiple considerando la edad, los dos factores y la naturaleza del tumor

Considerando los dos factores hallados en el ACP: velocidad: TR (speed accuracy-trade off) y precisión: %, se realizaron análisis de regresión múltiple. El modelo general que se utilizó fue: variables de respuesta (cada uno de los dos factores obtenidos con el ACP) = intercept + edad+ variables clínicas (a- naturaleza del tumor: astrocitoma y meduloblastoma y b- para los astrocitomas localización del tumor: vermis y hemisferio). En todos estos modelos se evaluaron los supuestos de normalidad de los errores con la prueba de Shapiro Wilk. La existencia de heterocedasticidad se evaluó de forma visual con la gráfica de los errores estudentizados y las puntuaciones predichas. Se incluyó dentro del modelo la variable naturaleza del tumor (astrocitoma vs meduloblastoma) y la edad como variable de control. Este tipo de análisis fue realizado con las puntuaciones de los factores: 1 (tiempos de reacción- "speed accuracy-trade off") y 2 (precisión) que son variables latentes que subyacen a las variables empíricas. En la tabla 3 se muestran los resultados.

Tabla 3.
Modelo de regresión múltiple considerando la naturaleza del tumor, los dos factores encontrados en el ACP: velocidad (TR) y precisión (%) y la edad como variable de control

	Estimate	**Std. Error**	**T value**	**Pr**	**R^2**
Intercecept	2.84546	0.5017	5.672	8.97e-07 ***	0.4542
TR-Edad	-0.26710	0.04388	-6.087	2.14e-07 ***	
TR –Astrocitoma	0.26145	0.25924	1.009	0.3185	
TR- Meduloblastoma	0.74766	0.33093	2.259	0.0286 *	
Intercecept	0.02657	0.52793	0.050	0.96008	0.3956
%-Edad	-0.04229	0.04617	-0.916	0.36453	
%- Astrocitoma	0.84290	0.27280	3.090	0.00339 **	
%-Meduloblastoma	1.77220	0.34823	5.089	6.51e-06 ***	

TR: primer factor encontrado en el ACP que corresponde al tiempo de reacción (velocidad de procesamiento.) %: segundo factor encontrado en el ACP que corresponde a la precisión en las respuestas. * menor de 0.05 *** menor de 0.001. Modelo de regresión: variables de respuesta (dos factores) = intercept + edad+ variables clínicas (astrocitoma y meduloblastoma). El análisis se realizó independientemente para cada uno de los factores. *R^2:* Coeficiente de determinación, da una medida del porcentaje de varianza explicada

La Tabla 3 refleja diferencias significativas en el factor 1 (tiempo de reacción- speed accuracy-trade off) entre el grupo de supervivientes de meduloblastoma y el

grupo control. La influencia en las puntuaciones factoriales del factor que identificamos con este factor en los supervivientes de meduloblastoma fue significativamente mayor que en el grupo control (B: 0.74, p: 0.0286). Así mismo, se encontró una relación significativa entre este factor y la edad, a medida que aumentó la edad disminuyó la puntuación en este factor (menor tiempo de reacción y mayor número de aciertos) (B: -0.26710, p: 2.14e-07).

Al analizar el factor 2 – precisión- se encontró que la edad influyó de forma significativa. En este caso la edad supone que a medida que aumenta la edad mayores aciertos y menos errores. Además, ambos grupos clínicos obtuvieron diferencias significativas respecto al grupo control. El grupo de supervivientes de meduloblastoma presentó una mayor pendiente; es decir, una mayor tasa de errores respecto al grupo control (para el grupo meduloblastoma B= 1.77220, p=6.51e-06; y para el grupo astrocitoma B: 0.84290, p: 0.00339). Es decir, considerada la precisión como una variable factorial (independientemente de la tarea), la naturaleza del tumor (astrocitoma y meduloblastoma) influyó en su puntuación factorial.

Análisis para el grupo astrocitoma considerando la localización del tumor: vermis vs hemisferios

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se realizó el mismo tipo de análisis de regresión múltiple para el grupo de pacientes supervivientes de astrocitoma considerando el lugar de la lesión (Tabla 4).

Tabla 4.

Modelo de regresión múltiple para el grupo de supervivientes de astrocitoma, considerando los dos factores encontrados en el ACP: velocidad (TR) y precisión (%), el lugar de la lesión (vermis vs hemisferios) y la edad como variable de control

	Estimate	Std. Error	T value	Pr	R2
Intercept	2,81	0,5177	5,44	3.8e -0.06***	0.4313
TR-Edad	-0.26660	0.04538	-5.875	7.73e-07 ***	
TR –Vermis	0.18824	0.36941	0.510	0.613	
TR- Hemisferio	0.37961	0.32064	1.184	0.244	
Intercept	-0,082	0.305	-0,269	0.789	0.4593
%-Edad	-0.03191	0.02672	-1.194	0.23950	
%- Vermis	1.05283	0.21750	4.841	2.07e-05 ***	
%-hemisferio	0.62706	0.18879	3.322	0.00195 **	

TR: primer factor encontrado en el ACP que corresponde al tiempo de reacción (velocidad de procesamiento. %: segundo factor encontrado en el ACP que corresponde a la precisión en las respuestas. * menor de 0.05 *** menor de 0.001. Modelo de regresión: variables de respuesta (dos factores) = intercept + edad+ variables clínicas (vermis y hemisferio).

La Tabla 4 refleja que el factor 1 (tiempo de reacción) presentó diferencias significativas en función de la edad (B: -0.26660, p: 7.73e-07). Los participantes de mayor edad presentaron menores tiempos de reacción (mejor speed accuracy-trade off) respecto a los pacientes menores. Sin embargo, para este factor no se encontraron diferencias entre el grupo clínico de pacientes con astrocitoma considerando la localización del

tumor y el grupo control.

Al analizar el factor 2 – precisión- se encontró que no hubo diferencias significativas en función de la edad. Sin embargo, ambos grupos clínicos obtuvieron diferencias significativas respecto al grupo control. El grupo de supervivientes con astrocitoma en el vermis presentó una mayor pendiente; es decir, una mayor tasa de errores respecto al grupo control (para el grupo astrocitoma en el vermis B= 1.05283, p=2.07e-05; para el grupo astrocitoma hemisférico B: 0.62706, p: 0.00195). En pacientes con astrocitoma la precisión, considerada en forma de puntuación factorial, es afectada tanto por lesiones en el vermis como por lesiones hemisféricas.

Correlaciones

Existen variables clínicas importantes en el desempeño cognitivo, por ello, se realizaron correlaciones de Pearson para cada uno de los grupos considerando los factores obtenidos en el análisis de componentes principales (factor 1, relacionado con tiempos de reacción y factor 2 relacionado con precisión) y las siguientes variables: volumen del tumor, edad en el momento de la cirugía y tiempo entre la cirugía y el momento de la evaluación. No se encontró ninguna correlación significativa.

Discusión

El ACP permite obtener dos factores principales (tiempos de reacción- speed accuracy-trade off y la precisión) para explicar la variabilidad individual. Ello permitió, utilizando las puntuaciones factoriales, evaluar la influencia de las variables de edad, grupo clínico y localización de la lesión. Se plantea la discusión considerando los dos grupos clínicos: astrocitomas vs. Meduloblastomas.

Grupo astrocitoma

Además de las conexiones que se establecen entre el cerebelo y la corteza frontal, el neocerebelo lateral se conecta con la corteza parietal y ambas estructuras interactúan funcionalmente (Sasaki, Oka, Matsuda, Shimono & Mizuno, 1975). Según la evidencia, la corteza parietal está involucrada en la red atencional; por ejemplo, frente a las tareas que requieren búsqueda visual para conjunción de características se incrementa la activación de manera bilateral en la corteza parietal superior (Corbetta, Shulman, Miezin & Petersen, 1995).

Es posible que la diversidad de resultados (a favor y en contra) de la relación entre cerebelo y atención, se deba no sólo a las demandas motoras exigidas por las tareas y a la heterogeneidad de las muestras y tareas empleadas, sino también, a la localización de la lesión (no en términos macroestructurales: izquierdo vs derecho; vermis vs hemisferios sino microestructurales; por ejemplo, postero-superior vs posterior inferior). En nuestro caso, el tamaño de la muestra al realizar subgrupos fue muy pequeño, por lo cual, no fue posible considerar otras variables clínicas que posiblemente explicarían los resultados. De otro lado, aún no es usual que en el ámbito clínico se utilicen mapas topográficos del cerebelo en los cuales se incluyen diversas divisiones.

En nuestro trabajo claramente se encuentra que el grupo de supervivientes de astrocitoma presenta dificultades en el factor 2 (precisión) mas no en el factor 1 (tiempo de reacción- speed accuracy-trade off). El análisis de ACP demostró que globalmente analizados los paradigmas atencionales empleados, los pacientes con astrocitoma presentan principalmente

problemas en la precisión de las respuestas. Esta dificultad en la precisión estuvo dada tanto para pacientes con lesiones en el vermis como aquellos con lesiones hemisféricas. Por tanto, es posible que la localización "macro" realizada a nivel clínico sea insuficiente y se requiera precisar la localización utilizando para ello un atlas del cerebelo y/o una localización más precisa de la lesión.

Dadas las intensas conexiones del cerebelo con el cíngulo anterior, la corteza prefrontal dorsolateral, premotora, motora y parietal (Strick, Dum & Fiez, 2009), es posible que la influencia del contexto en el cual se realizan las funciones cognitivas, de las que dispondría el cerebelo gracias a las conexiones cortico-ponto-cerebelosas y de la señal de error proporcionada por la oliva inferior, pueda no realizarse correctamente en los supervivientes de astrocitoma; dando lugar a los distintos problemas tanto motores como de corte cognitivo que se han descrito hasta la actualidad. No obstante, hay que destacar que no existen pruebas claras en la literatura de que la oliva inferior sea, de hecho, un detector de error para funciones cognitivas, tal y como lo es, en tareas de adaptación visuomotora. En síntesis, si la función computacional alterada en los niños/as con lesiones en el cerebelo está relacionada con el aporte de un adecuado feedback (Albus, 1971; Marr, 1969) o con una adecuada temporización ó ambas, es algo que necesita de nuevos aportes experimentales.

A pesar del incremento en el número de investigaciones sobre la relación entre cerebelo y atención, continúa existiendo un gran debate en torno a este tema. La mayoría de hallazgos positivos se centran en el cambio atencional entre modalidades sensoriales (Akshoomoff & Courchesne, 1992) y a nivel espacial; sin embargo, hay otros estudios que no han encontrado déficit atencional en pacientes con lesiones cerebelosas (Helmuth, Ivry & Schimizu, 1997; Schoch, Gorissen, Richter, Ozimek, Kaiser, Dimitrove et al., 2004). Las hipótesis alternativas sugieren dificultades en la reasignación (preparación) de la respuesta (Ravizza & Ivry, 2001; Bischoff-Grethe, Ivry, & Grafton, 2002) y problemas motores (Ravizza & Ivry, 2001; Golla, Their & Haarmeier, 2005); más que un defecto en el control de la atención. Sin embargo, aunque los trabajos abordan la atención como constructo global y refieren el impacto de aspectos motores no han considerado la precisión de las respuestas en tareas atencionales como posible factor explicativo, lo cual pensamos, es un aporte del presente trabajo. De otro lado, aunque se han hecho estudios con pacientes con tumores en la fosa posterior considerando la atención sostenida muy pocos incluyen otros componentes como la atención selectiva (Mabbott, Snyder, Penkman & Witol, 2009). En el presente estudio se han considerado otros componentes atencionales lo cual es otra contribución del trabajo.

Grupo meduloblastoma

Nuestros resultados son coherentes con la literatura revisada (Riss & Noll, 1994; Hoppe-Hirsch, Brunet, Laroussinie, Cinalli, Pierre-Kahn, Rénier, Sainte-Rose & Hirsch, 1995; Copeland, Moore, Francis,Jaffe & Culbert, 1996; Kieffer-Renaux, Bulteau, Grill, Kalifa, Viguier & Jambaque, 2000; Reeves, Palmer, Reddick, Merchant, Buchanan, Gajjar & Mulhern, 2006) y sugieren un deterioro cognitivo global en los supervivientes de meduloblastoma (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria & Marquez, 2006; Vaquero,

Gómez, Quintero-Gallego, González- Rosa & Marquez, 2008). En los datos presentados en este estudio analizando globalmente los tiempos de reacción y la precisión por medio del ACP, fue evidente el deterioro en ambos factores en el grupo de meduloblastoma. Sin embargo, ¿Es posible que un déficit en algún proceso básico explique el deterioro global que presenta esta población? No resulta claro, aunque hay evidencia que sugiere que los déficits en atención y en memoria de trabajo, así como, el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, podrían ser la base para comprender los problemas de aprendizaje (Palmer, 2008). De hecho, las habilidades básicas (léase: atención, memoria, velocidad) son importantes para la adquisición de conocimiento y también están asociadas con la inteligencia (Swanson & Conney, 1989).

Algunos autores se han centrado en identificar los déficits principales que presentan los supervivientes de meduloblastoma. Stargatt, Rosenfeld, Maixner, y Ashley (2007) estudiaron 35 pacientes con TFP, a quienes se les realizó evaluación neuropsicológica cada año durante un periodo de tres años. Los autores describieron déficits en la velocidad de procesamiento en cada evaluación. Mabbott, Penkman, Witol, Strother & Bouffet (2008), sugieren que el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento es el primer déficit en emerger en pacientes tratados con RTP por TFP. Este déficit distingue a los supervivientes de meduloblastoma de aquéllos con astrocitoma intervenidos quirúrgicamente. Briere, Scott, McNall-Knapp & Adams (2008) evaluaron 18 pacientes con TFP después de un periodo de 3 a 5 años del diagnóstico y encontraron enlentecimiento en el procesamiento de la información a los tres años. A los cinco años aunque éste persistía, los pacientes también presentaban dificultades en la atención. Los resultados descritos por estos autores indican, que en primer lugar, los supervivientes de meduloblastoma presentan enlentecimiento en el procesamiento de la información y, posteriormente, muestran un déficit de atención. El factor común en los resultados de nuestros estudios (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria & Marquez, 2006; Vaquero, Gómez, Quintero-Gallego, González- Rosa & Marquez, 2008), es precisamente, el enlentecimiento en el procesamiento de la información aspecto que podría ser la base, como se sugiere en la literatura, de las dificultades encontradas en los diversos procesos cognitivos.

La maduración de determinadas regiones corticales y sus conexiones se relaciona con el desarrollo de funciones cognitivas y su óptima mielinización garantiza la rapidez en la transmisión de la información. Las investigaciones en oncología han demostrado que la neurotoxicidad causada por la RTP y QMT disminuye la sustancia blanca. Por tanto: a) el impacto de estos procesos terapéuticos en la sustancia blanca es mayor en niños pequeños en quienes el proceso de mielinización y, colateralmente, el desarrollo cognitivo está iniciando (Durston, Hulshoff, Casey, Giedd, Buitelaar & van Engeland, 2001) y b) la alteración en la sustancia blanca causa un enlentecimiento en el procesamiento de la información y concurrentemente afecta capacidades intelectuales y procesos cognitivos.

Los pacientes intervenidos por meduloblastoma del presente trabajo presentaron enlentecimiento del procesamiento de la información y pobre

precisión en sus respuestas frente a paradigmas atencionales y, en síntesis, una pobre eficiencia en su conducta; aspectos que podrían ser explicados por tal perturbación de la sustancia blanca. Reeves, Palmer, Reddick, Merchant, Buchanan, Gajjar & Mulhern (2006) encontraron en niños supervivientes de meduloblastoma déficit de atención sostenida evidenciado en la pobre ejecución en 8 de las 11 variables del test de ejecución continua (Continuos performance test, CPT). A partir de un análisis de regresión sugieren una relación entre los errores de omisión y la pobre ejecución en tareas que evalúan lectura y matemáticas. Por su parte, Palmer (2008), indica que el déficit en la capacidad de atención podría reflejar enlentecimiento en la velocidad de procesamiento y causar pobre rendimiento académico (problemas de lectura y matemáticas). Si el déficit de atención es producido por el enlentecimiento en el procesamiento de la información y si éste genera dificultades académicas, es una pregunta que continua incentivando los estudios en el tema. Sin embargo, hay propuestas que sugieren que los supervivientes de meduloblastoma presentan déficits de atención similares a los que muestran los niños diagnosticados con déficit de atención e hiperactividad – tipo inatento (Palmer & Leigh, 2009). Por lo cual, se ha propuesto que el tratamiento con metilfenidato puede utilizarse en esta población con efectos cognitivos positivos (Butler & Mulhern, 2005).

A pesar de que el grupo de pacientes supervivientes con meduloblastoma fue más pequeño, se encuentra que este presenta tanto dificultades en la velocidad (factor 1) como en la precisión (factor 2) lo cual da indicios sobre un deterioro global a nivel atencional. Tomando en conjunto los resultados de los estudios realizados por nuestro equipo (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria & Marquez, 2006; Vaquero, Gómez, Quintero-Gallego, González- Rosa & Marquez, 2008), se encuentra una alteración cognitiva en los pacientes con tumores malignos en el cerebelo tratados con RTP y QMT. Las puntuaciones obtenidas por estos pacientes son más bajas que las alcanzadas por los supervivientes de astrocitoma, lo cual ha sido señalado también por otros autores (Ronning, Sundet, Due-Tønnessen, Lundar & Helseth, 2005). Esto lleva a sugerir que dichas intervenciones (RTP, QM), aunque necesarias para la supervivencia de los pacientes, generan secuelas cognitivas, emocionales y comportamentales (Radcliffe, Packer, Atkins, Bunin, Schut, Goldwein & Sutton, 1992; Rutkowski, Bode, Deinlein, Ottensmeier, Warmuth-Metz, Soerensen et al., 2005) que deben ser tenidas en cuenta.

Conclusiones

1) Los pacientes del grupo astrocitoma presentan un déficit leve a nivel atencional (atención sostenida, selectiva, ejecutiva) dado por una alteración en la precisión de sus respuestas más que en la velocidad de las mismas. Este aspecto podría apoyar la hipótesis del cerebelo cognitivo y de que las alteraciones que presentan están asociadas más a una demanda cognitiva que a una demanda motora de la tarea. Por lo cual, es posible que los resultados contradictorios en la literatura estén asociados a la localización específica de la lesión.

2) Los pacientes del grupo meduloblastoma presentaron tanto enlentecimiento en los tiempos de reacción como pobre precisión de sus respuestas, aspectos que podrían explicar los déficits que presentan en otros procesos cognoscitivos, académicos e

intelectuales.

3) No se encontró correlación entre variables clínicas relevantes en este campo (presencia de mutismo, volumen de la lesión, edad en el momento del diagnostico, tiempo transcurrido) y el desempeño atencional. Este aspecto debe ser tomado con cautela puesto que los resultados en la literatura sobre ello son contradictorios y la muestra clínica del presente reporte es pequeña.

4) Como sugiere Mabbot y colaboradores (2009), las descripciones sobre las dificultades en diferentes componentes atencionales, permiten realizar cambios pedagógicos con el fin de que los pacientes logren adaptarse mejor a su entorno.

5) Es posible que el cerebelo esté involucrado en la corrección de errores cognitivos al igual que lo está en la corrección de errores a nivel motor. Aunque se ha indicado que el cortex cingular dorsal anterior está implicado en la detección de errores, la investigación reciente sugiere que este proceso importante en la flexibilidad y ajuste comportamental implica diversas regiones entre las cuales se encuentran en el cerebelo (Ide & Li, 2011; Becerril, Repovs, & Barch, 2011). El problema asociado a la precisión que aparece en los pacientes de astrocitoma y meduloblastoma obtenido en el presente estudio podría apoyar esta conclusión.

Referencias

Akshoomoff, N. A., & Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behavioral Neuroscience, 106*, 731-738.

Albus, J. S. (1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences, 10*, 25-61.

Allen, J. C. (1985).Childhood brain tumors: current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Pediatric Clinics of North America, 32*, 633-651.

Al-Mefty, O., Jinkins, J. R., & El Senoussi, M. (1985). Medulloblastomas: A Rewiew of Modern Management with a report on 75 cases. *Surgical Neurology, 24*, 606-624.

Becerril, K. E., Repovs, G., & Barch, D. M. (2011). Error processing network dynamics in schizophrenia. *Neuroimage, 54*(2), 1495-1505.

Berger, A., Sadeh, M., Tzur, G., Shuper, A., Kornreich, L., Inbar, D., et al. (2005). Task switching after cerebellar damage. *Neuropsychology, 19*, 362-370.

Bischoff-Grethe, A., Ivry, R. B., & Grafton, S. T. (2002). Cerebellar involvement in response reassignment rather than attention. *Journal of Neuroscience,* 22(2), 546-553.

Bloom, H. J., Glees, J., Bell, J., Ashley, S. E., & Gorman, C. (1990).The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: A study of 610 cases, 1950-1981. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 18*(4), 723-745.

Briere, M., Scott, J. G., McNall-Knapp, R. Y., & Adams, R. L. (2008). Cognitive outcome in pediatric brain tumors survivors: Delayed attention deficit at long term follow up. *Pediatric Blood Cancer*, *50*, 337-340.

Butler, R. W., & Mulhern, R. K. (2005). Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *Journal of Pediatric Psychology, 30*(1), 65-78.

Copeland, D. R., Moore, B. D., Francis, D. J, Jaffe, H., & Culbert, S. J. (1996). Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology, 14*(10), 2826-2835.

Corbetta, M., Shulman, G. L., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1995). Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science, 270*(5237), 802-805.

Daszkiewicz, P., Maryniak, A., Roszkowski, M., & Barszcz, S. (2009). Long-term functional outcome of surgical treatment of juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebellum in children. *Childs Nervous System, 25*(7), 855-860.

Duffner, P. K., & Cohen, M. E. (1986). Recent developments in pediatric neuro-oncology. *Cancer, 58*, 561-568.

Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Casey, B. J., Giedd, J. N., Buitelaar, J. K., & van Engeland, H. (2001). Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned?. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 40*(9), 1012-1020.

Ellenberg, L., McComb, J. G., Siegel, S. E., & Stowe, S. (1987). Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery, 21(*5), 638-644.

Golla, H., Their, P., & Haarmeier, T. (2005).Disturbed overt but normal covert shifts of attention in adult cerebellar patients. *Brain, 128*, 1525-1535.

Gottardo, N. G., & Gajjar, A. (2006). Current therapy for medulloblastoma. *Current Treatments Options in Neurology*, *8*(4), 319-334.

Grill, J., Renaux, V. K., Bulteau, C, Viguier, D., Levy-Piebois, C., Sainte-Rose, C., et al. (1999). Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 45*(1), 137-145.

Haarmeier, T., & Their, P. (2007).The attentive cerebellum - myth or reality?. *Cerebellum, 6*(3), 177-183.

Helmuth, L. L., Ivry, R. B., & Shimizu, N. (1997). Preserved performance by cerebellar patients on tests of word generation, discrimination learning and attention. *Learning and Memory, 3*(6), 456-474.

Hoppe-Hirsch, E., Brunet, L., Laroussinie, F., Cinalli, G., Pierre-Kahn, A., Rénier, D., Sainte-Rose, C., & Hirsch, J.F. (1995). Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: Influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nervous System, 11*(6), 340-345.

Ide, J. S., & Li, C. S. (2011). A cerebellar thalamic cortical circuit for error-related cognitive control. *Neuroimage, 54*(1), 455-464.

Kieffer-Renaux, V., Bulteau, C., Grill, J., Kalifa, C., Viguier, D., & Jambaque, I. (2000). Patterns of neuropsychological

deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. *Developmental Medicine & Child Neurology, 22*(11), 741-745.

Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000).Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population. *Brain*, *123*(5), 1041-1050.

Mabbott, D. J., Spiegler, B. J., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., Hyder, D. J., & Bouffet, E. (2005). Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology, 23*, 2256-2263.

Mabbott, D. J., Penkman, L., Witol, A., Strother, D., & Bouffet, E. (2008). Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology,* 22,159-168.

Mabbott, D. J., Snyder, J. J., Penkman, L., & Witol, A. (2009).The effects of treatment for posterior fossa brain tumors on selective attention. *Journal of International Neuropsychology Society, 15*(2), 205-216.

Maroldo, T. V., & Barkovich, A. J. (1992).Pediatric brain tumors. *Seminars Ultrasound, CT, and MR, 13*(6), 412-448.

Marr, D. (1969). A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology, 202*, 437-470.

Monje, M. L., Mizumatsu, S., Fike, J .R., & Palmer, T.D. (2002). Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nature Medicine, 8*(9), 955-962.

Monje, M. L., & Palmer, T. (2003). Radiation injury and neurogenesis. *Current Opinion in Neurology, 16*(2), 129-134.

Mulhern, R. K., Hancock, J., Fairclough, D., & Kun, L. (1992). Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Medical and Pediatric Oncology, 20*(3), 181-191.

Mulhern, R. K., Kepner, J. L., Thomas, P. R., Armstrong, F. D., Friedman, H. S., & Kun, L. E. (1998). Neuropsychological functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, *6*(5), 1723-1728.

Mulhern, R. K., Palmer, S .I., Merchant, T. E., Wallace, D., Brouwers, P., Chintagumpala, M., et al. (2005). Neurocognitive consequences of risk adapted therapy for childhood medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology,* 23, 5511-5519.

Nagel, B. J., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Glass, J. O., Helton, K. J., Wu, S., et al. (2004). Abnormal hippocampal development in children with medulloblastoma treated with risk-adapted irradiation. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 25*(9), 1575-1582.

Palmer, S. L., Goloubeva, O., Reddick, W. E., Glass, J.O., Gajjar, A., Kun, L., Merchant, T .E., & Mulhern, R. K. (2001).Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma medulloblastoma: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology, 19*, 2302-2308.

Palmer, S. L., Gajjar, A., Reddick, W .E., Glass, J. O., Kun, L .E., Wu, S., Xiong, X., & Mulhern, R. K. (2003). Predicting intellectual outcome among children treated with 35-40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology, 17*(4), 548-555.

Palmer, S. L. (2008). Neurodevelopmental impact on children treated for medulloblastoma: A review and proposed conceptual mode. *Developmental Disabilities Research Reviews, 14*, 203-210.

Palmer, S. L., & Leigh, L. (2009). Survivors of pediatric posterior fossa tumors: Cognitive outcome, intervention, and risk-based care. *European Journal of Oncology Nursing, 13*(3), 171-178.

Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990).The attention system of the human brain. *Annual Review of Neurosciences, 13*, 25-42.

Quintero-Gallego, E., Gómez, C. M., Vaquero, E., Perez-Santamaria, J., & Marquez, J. (2006). Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions,* 2, 1-9.

Radcliffe, J., Packer, R. J., Atkins, T. E., Bunin, G. R., Schut, L., Goldwein, J. W., & Sutton, L. N. (1992). Three- and four-year cognitive outcome in children with noncortical brain tumors treated with whole-brain radiotherapy. *Annual of Neurology, 32*(4), 551-554.

Ravizza, S. M., & Ivry, R. B. (2001).Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(3), 285-297.

Reddick, W. E., White, H. A., Glass, J. O., Wheeler, G. C., Thompson, S. J., Gajjar, A., Leigh, L, & Mulhern, R. K. (2003). Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer, 97*(10), 2512-2519.

Reeves, C. B., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Merchant, T. E., Buchanan, G. M., Gajjar, A., & Mulhern, R. K. (2006). Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology, 31*(3), 272-280.

Ris, M. D., & Noll, R. B. (1994). Long-term neurobehavioral outcome in pediatric brain-tumor patients: review and methodological critique. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology, 16*(1), 21-42.

Ris, M. D., Packer, R., Goldwein, J., Jones-Wallace, D., & Boyett, J. M. (2001). Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group study. *Journal of Clinical Oncology, 19*(15), 3470-3476.

Riva, D., & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain, 123*, 1041-1061.

Ronning, C., Sundet, K., Due-Tønnessen, B., Lundar, T., & Helseth, E. (2005).Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric Neurosurgery, 41*(1), 15-21.

Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., Ottensmeier, H., Warmuth-Metz, M., Soerensen, N., et al. (2005). Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *The New England Journal of Medicine, 352*(10), 978-886.

Sasaki, K., Oka, H., Matsuda, Y., Shimono, T., & Mizuno, N. (1975). Electrophysiological studies of the projections from the parietal association area to the cerebellar cortex. *Experimenta and Brain Research, 23*(1), 91-102.

Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, *121*(Pt 4), 561-579.

Schoch, B., Gorissen, B., Richter, S., Ozimek, A., Kaiser, O., Dimitrove, A., et al. (2004). Do children with focal cerebellar lesions show deficits in shifting attention? *Journal of Neurophysiology, 92*(3), 1856-1866.

Schwartz, R. B., & Mantello, M. T. (1992). Primary brain tumors in adults. *Seminars in Ultrasound, 13*, 449-472.

Spiegler, B. J., Bouffet, E., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., & Mabbott, D. J. (2004). Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology, 22*, 706-713.

Stargatt, R., Rosenfeld, J., Maixner, W., & Ashley, D. (2007). Multiple factors contribute to neuropsychological outcome in children with posterior fossa tumours. *Developmental Neuropsychology, 32*(2), 729-748.

Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neurosciences*, *32*, 413-434.

Swanson, H., & Conney, J. B. (1989). Relationship between intelligence and vigilance in children. *Journal of School Psychology, 27*, 141-153.

Townsend, J., Courchesne, E., Covington, J., Westerfield, M., Harris, N. S., Lyden, P., Lowry, T. P., & Press, G. A. (1999). Spatial attention deficit in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *Journal of Neurosciences, 19*, 5632-5643.

Vaquero, E., Gómez, C., Quintero-Gallego, E., González- Rosa, J., & Marquez, J. (2008). Differential prefrontal-like deficit in children alter cerebellar astrocitoma and medulloblastoma tumor. *Behavioral and Brain Functions, 4*, 1-18.

Zakrzewski, K., Fiks, T., Polis, L., & Liberski, P. P. (2003). Posterior fossa tumours in children and adolescents. A clinicopathological study of 216 cases. *Folia Neuropathologica, 41*(4), 251-252.

Perfil Neurocognitivo en la Esquizofrenia

Flavia S. Galaverna

Laboratorio de Psicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba.
Facultad de Filosofía y Humanidades, Universidad Católica de Córdoba.
Sanatorio Profesor León Morra.
Córdoba, Argentina.

Adrián M. Bueno

Laboratorio de Psicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Filosofía y Humanidades, Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Carlos A. Morra

Sanatorio Profesor León Morra, Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Flavia S. Galaverna. Enf. Gordillo esq. Enrique Barros. Ciudad Universitaria. (5000) Córdoba, Argentina. Correo electrónico: flaviasgalaverna@gmail.com

Agradecimientos. Se agradece a las instituciones que permitieron que el estudio se llevara a cabo, al Sanatorio "Prof. León Morra" y a la Clínica Privada Integral de Psiquiatría San Nicolás. Un agradecimiento especial al Dr. León S. Morra, el Dr. Carlos A. Morra y la Lic. Sonia Viale del Sanatorio Prof. León Morra, y al Dr. Fernando L. Gay y la Lic. Sabrina Trovato de la Clínica San Nicolás.

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno que ha sido asociado con perturbaciones tanto conductuales, emocionales, sociales así como cognitivas. Los déficits cognitivos presentes en pacientes con esquizofrenia incluyen alteraciones en las funciones atencionales, memoria, funciones ejecutivas e inteligencia. El presente estudio evaluó y analizó el funcionamiento neurocognitivo de 38 pacientes hospitalizados con diagnóstico de trastorno esquizofrénico (American Psychiatric Association [APA], 1994), en comparación con un grupo de 38 individuos sanos, centrándose en la evaluación de la función atencional, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. Se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas diseñada para la evaluación específica de las funciones mencionadas. Los resultados descriptivos evidenciaron claramente que el grupo de pacientes con esquizofrenia obtuvo un pobre rendimiento en la totalidad de las pruebas evaluadas. Se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo de individuos sanos en las medidas de atención, memoria y funciones ejecutivas, con un peor rendimiento en el grupo de pacientes, evidenciando claramente un perfil neurocognitivo deficitario en dichas funciones; lo cual podría reflejar un patrón cerebral neurofuncional particular. Los resultados obtenidos en este estudio conducen a confirmar una vez más, el amplio rango de déficits que caracteriza al perfil neurocognitivo de este trastorno psiquiátrico. Sin embargo, considerar que dichos déficits aparecen en diversos estudios recurrentemente, aún no permite establecer que los mismos sean de utilidad diagnóstica para la esquizofrenia, ya que son compartidos con otros trastornos tanto psiquiátricos como neurológicos.

Palabras clave: Esquizofrenia, neuropsicología, funcionamiento cognitivo, perfil neurocognitivo.

Neurocognitive Profile in Schizophrenia

Abstract

Schizophrenia is a disorder that has been related with behavioral, emotional, social and also cognitive disturbances. The cognitive deficits found in schizophrenic patients include disruptions in different functions such as attention, memory, execution and intelligence. The present study evaluated and analyzed the neurocognitive functions of thirty-eight hospitalized patients diagnosed with schizophrenic disorder (American Psychiatric Association [APA], 1994) and compared with a group of thirty eight healthy individuals. This comparison was done assessing their attention, memory, language and execution functions with a battery of neuropsychological tests designed for evaluating these specific functions. The descriptive results clearly prove that schizophrenic patients had poor performances in all the tests. Very relevant differences were observed between the group of patients and the group of healthy individuals in the results they obtained for their attention, memory and execution functions. The group of patients had the worse performance, which clearly proves a deficit in their neurocognitive functions, and this could denote a particular neurofunctional brain pattern. The results of this study lead us to confirm once more the wide range of deficits found in the neurocognitive profile of schizophrenic patients. Nevertheless, the fact that these deficits appear in several studies in a recurrent manner still does not allow using them for schizophrenic diagnosis purposes, as these deficits are also characteristic of other psychiatric and neurological disorders.

Keywords: Schizophrenia, neuropsychology, cognitive functions, neurocognitive profile.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica compleja que ha planteado y aún plantea múltiples interrogantes para diversas disciplinas y corrientes teóricas. Esto deriva por una parte, de la particular sintomatología, del progresivo deterioro que manifiestan los pacientes en el curso de la enfermedad, y la carencia de una explicación única sobre su etiología. Pese a estas dificultades, actualmente se postulan modelos multifactoriales para explicar la aparición de este trastorno, el cual estaría relacionado con la combinación de predisposiciones genéticas y disparadores ambientales, siendo que en ciertos individuos habría una vulnerabilidad genética que potenciaría un grupo específico de variables de riesgo (Harrison & Weinberger, 2005).

Esta enfermedad se considera como un trastorno que aparece asociado con perturbaciones tanto conductuales, emocionales y sociales, así como también cognitivas. En cuanto a los déficits cognitivos, ya desde el comienzo mismo del estudio de la enfermedad, Kraepelin y Bleuler reconocieron las fallas que presentaban los pacientes en la atención y la memoria. Actualmente es bien conocido que el rango de déficits es muy amplio, variado y progresivo, puesto en evidencia en el momento en que se aplica una batería de pruebas neuropsicológicas; donde el

rendimiento promedio de los pacientes es significativamente menor, comparado con los individuos sanos, en al menos la mitad de las pruebas administradas (Krabbendam & Jolles, 2002).

Está bien establecido que el rango de déficits es muy amplio, variado y progresivo, sin embargo la literatura muestra que las funciones cognitivas más afectadas son la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. La afectación de estas funciones reflejaría un compromiso de la corteza prefrontal, especialmente sus conexiones con el lóbulo temporal medial, estructuras subcorticales y la corteza parietal. Se ha propuesto que los déficits cognitivos en la esquizofrenia serían secundarios a las alteraciones en la conectividad de la redes neuronales cortico-subcorticales o cortico-corticales. Sin embargo, aún está en discusión si estas alteraciones serían generales o bien específicas. El decline en el nivel de inteligencia global en los pacientes con esquizofrenia es un hallazgo común (Blanchard & Neale, 1994; Braff et al., 1991). Se ha encontrado que en la mitad de los pacientes evaluados, estos muestran un decline de la inteligencia general de 10 puntos o más desde los niveles pre mórbidos de funcionamiento estimado (Weickert et al., 2000).

En relación a la atención, a través de diferentes estudios se han demostrado los problemas que tienen los pacientes de manera general en los procesos de atención sostenida y selectiva (Addington & Addington, 1997; Barch & Carter, 1998; Fuentes, 2001; Krabbendam, Derix, & Honing, 2000; Liddle & Morris, 1991; Nuechterlein, Dawson, & Green, 1994; Van de Bosch, Rombouts, & Asma, 1996). Se postula que estos problemas atencionales serían una característica propia de la enfermedad heredable, específica y estable en el tiempo independientemente de las fluctuaciones del estado clínico (Pardo, 2005).

Las alteraciones en memoria han sido evidenciadas en diversos estudios, incluyendo un pobre rendimiento tanto en las memoria declarativas (explícitas) como no – declarativas (implícitas), de corto plazo, como de largo plazo, con una afectación en la memoria verbal, el aprendizaje intencional, la memoria de trabajo, memoria semántica y el priming semántico (Galaverna, Marino, & Abraham, 2008; Kircher, Whitney, Krings, Huber, & Weis, 2008; Krabbendam & Jolles, 2002; Paulsen et al., 1996; Takei et al., 2008). También se ha encontrado que los pacientes evidencian problemas en aquellas tareas que implican a las funciones ejecutivas, especialmente los aspectos asociados a la planificación de tareas orientadas hacia un objetivo, flexibilidad cognitiva y capacidad de inhibición (Chan, Chen, & Law, 2005; Kalkstein, Wylie, Clark, Butler, & Javitt, 2008).

Pese a la abundante evidencia sobre los déficits en estas funciones cognitivas, existe una fuerte discusión en cuanto a si estos serían globales y generalizados o más bien serían específicos y selectivos. Algunos autores sugieren que esta población clínica presenta un déficit cognitivo poco claro, llegando a establecer que ninguna de las funciones estaría dentro del rendimiento esperado (Harvey et al., 1995). Por el contrario otros han establecido que estos serían más bien específicos para ciertas funciones, manifestados por distintos patrones de asociación y disociación del rendimiento entre diferentes pruebas cognitivas (Kuperberg & Heckers, 2000).

A partir de estos antecedentes el presente estudio se propone analizar el funcionamiento neurocognitivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de trastorno esquizofrénico según los criterios del Manual Diagnóstico DSM IV (American Psychiatric Association, 1994), en comparación con un grupo de individuos sanos, mediante la evaluación de las funciones atencionales, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. El principal objetivo de este trabajo es aportar evidencia para esclarecer la particularidad de los déficit cognitivos en la esquizofrenia, orientado tanto a la comprensión de este trastorno, así como a la contribución para un diagnóstico cada más precoz, y un tratamiento más efectivo y focalizado de la patología.

Método

Participantes

La muestra estuvo compuesta por 76 individuos de 25 a 65 años de edad de ambos sexos pertenecientes a la provincia de Córdoba, Argentina. Se conformaron dos grupos de participantes: grupo control sano (n=38) y grupo de pacientes hospitalizados con esquizofrenia (n=38). El grupo control sano cumplió con el criterio de inclusión ser individuos sujetos sanos, lo cual implicó un funcionamiento cognitivo preservado, y la exclusión de aquellos que tuvieran antecedentes de accidente cerebro-vascular (ACV), traumatismo cráneo-encefálico, episodio de coma, epilepsia, pérdida de conocimiento por más de 20 minutos, cardiopatías, nefropatías, encefalopatía hepática, tiroidismo, diabetes, dolores de cabeza crónicos, hipertensión, alteraciones del sueño, alteraciones psiquiátricas diagnosticadas y consumo de drogas. El grupo de pacientes cumplió con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico DSM IV (APA, 1994) para el Trastorno Esquizofrénico, y estaban en condición de hospitalizados en los servicios de agudos y crónicos del Sanatorio Prof. León Morra y la Clínica Privada Integral de Psiquiatría San Nicolás. Todos los pacientes estaban medicados de manera temporalmente estable durante las últimas 3 semanas. Todos los participantes recibieron información sobre el estudio y se tramitó el consentimiento informado tanto de los participantes como de los tutores en caso que correspondiera (véase Tabla 1).

Instrumentos

Evaluación Psicológica-Psiquiátrica

- Entrevista Diagnóstica Semi-estructurada: Se llevó a cabo una entrevista de 45 minutos de duración a los fines de asegurar el diagnóstico de Trastorno Esquizofrénico, para ello se utilizaran los criterios diagnósticos del DSM IV (APA, 1994).
- Cuestionario Sociodemográfico: a través de cual se registraron los datos referidos a la edad, sexo, nivel educativo del sujeto, estado civil, profesión, actividades laborales realizadas, entre otros.
- Escala de Evaluación de Síntomas Positivos SAPS (Andreasen, 1982a): utilizada para evaluar síntomas positivos presentes en el grupo de pacientes. Para esto se tomó el estado del paciente durante último mes, y se realizó la evaluación mediante una entrevista semi - estructurada.
- Escala de Evaluación de Síntomas Negativos SANS (Andreasen, 1982b): fue empleada para indagar el estado del grupo de pacientes en relación a la presencia de síntomas negativos. Al igual que para la escala anterior se consideró el estado del paciente durante el último mes.

Evaluación Neuropsicológica

- Mini Mental State Examination en español (Allegri et al., 1999): se utilizó para la evaluación del funcionamiento cognitivo general y la discriminación de pacientes con funcionamiento cognitivo preservado o deteriorado.
- Test de Colores y Palabras Stroop: se utilizó la versión de tres colores y tres fases, a través de las cuales se pudo evaluar tanto la función atencional, en sus procesos selectivo, sostenido y focalizado, así como también la capacidad de inhibición para controlar la interferencia de respuestas automáticas, y la habilidad de cambiar de estrategia frente a las nuevas exigencias que plantea dicha tarea.
- Prueba de Fluidez Verbal Fonológica Letra "P" (FVF): esta prueba fue utilizada para evaluar tanto lenguaje como memoria semántica. A su vez se utilizó como herramienta para la valoración del funcionamiento ejecutivo, especialmente la generación de estrategias para la recuperación de palabras.
- Prueba de Fluidez Verbal Categoría "Animales" (FVC): permitió la evaluación tanto del lenguaje así como la conservación del almacén semántico.
- Test de Denominación de Boston Abreviado (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983): esta prueba si bien permitió evaluar lenguaje, específicamente la capacidad de denominación verbal, también se utilizó como un indicador empírico verbal del funcionamiento de la memoria semántica.
- Subtest de Dígitos de la Escala WAIS III (Wechsler, 2002): este test al constar de dos tareas diferentes (Adelante – Atrás) se ha usado para medir tanto la capacidad atencional como la extensión del recuerdo verbal inmediato (memoria de trabajo), en tanto que ambas partes involucran atención auditiva, y adicionalmente dependen de la capacidad de retención de información a corto plazo.
- Subtest de Búsqueda de Símbolos de la Escala WAIS III (Wechsler, 2002): este test se utilizó como medida tanto de la capacidad atencional, especialmente atención sostenida, así como para medir la velocidad de procesamiento psicomotora.
- Subtest de Razonamiento con Matrices de la Escala WAIS III (Wechsler, 2002): a través de esta prueba se evaluó el funcionamiento ejecutivo, específicamente la capacidad de razonamiento y abstracción.

Análisis Estadítisco

Para el análisis de datos se calcularon los estadísticos descriptivos media, desviación estándar, moda y porcentajes, correspondientes a los valores brutos de cada una de las variables sociodemográficas y clínicas, así como de las medidas cognitivas obtenidas a través de las distintas pruebas neuropsicológicas aplicadas. Se utilizó una prueba no – paramétrica (U de Mann – Whitney) para la comparación del rendimiento de dos grupos independientes (Grupo Control Sano y Grupo de Pacientes).

Resultados

Los resultados descriptivos evidenciaron claramente que el grupo de pacientes con esquizofrenia obtuvo un pobre rendimiento en la totalidad de las pruebas evaluadas (véase Gráfico 1). Cuando se realizaron las comparaciones de grupos estas mostraron diferencias estadísticamente significativas

entre el grupo control sano y el grupo de pacientes con esquizofrenia.

En las pruebas a través de las cuales se evaluó la función atencional, se observó que los pacientes con esquizofrenia presentan un rendimiento por debajo del nivel esperado. Las comparaciones entre los grupos arrojaron diferencias estadísticamente significativas, poniendo en evidencia el déficit que muestran los pacientes en esta función cognitiva, tanto en lo que corresponde a la atención sostenida, selectiva y focalizada.

Tabla 1.
Características demográficas para el grupo control sano y el grupo de pacientes. Resultados de valoración psiquiátrica para el grupo de pacientes.

Datos sociodemográficos/clínicos	Grupo pacientes (N=38)				Grupo control (N=38)			
	Media	DE	Moda	%	Media	DE	Moda	%
Edad	44,97	10,85	45	-	41.9	10.10	42	-
Sexo								
Femenino	-	-	-	63,20	-	-	-	69,00
Masculino				36,80				31,00
Lateralidad								
Derecha	-	-	-	92,10	-	-	-	95,00
Izquierda	-	-	-	7,90	-	-	-	5,00
Educación								
Primario	-	-	-	10,50	-	-	-	10,30
Secundario	-	-	-	60,50	-	-	-	62,10
Terciario/Universitario	-	-	-	28,90	-	-	-	27,50
Educación en años	11,08	1,17	12	-	12,20	1,56	12	-
Síntomas Positivos	70,91	17.44	64	-	-	-	-	-
Síntomas Negativos	73,09	13,73	37	-	-	-	-	-
Subtipo de Esquizofrenia								
Paranoide	-	-	-	65,80	-	-	-	-
Indiferenciada	-	-	-	5,30	-	-	-	-
Desorganizada	-	-	-	26,30	-	-	-	-
Residual	-	-	-	2,60	-	-	-	-
Años de enfermedad	20,49	7,72	27	-	-	-	-	-
Edad de comienzo de la enfermedad								
Temprano	-	-	-	78,90	-	-	-	-
Tardío	-	-	-	21,10	-	-	-	-

En relación al lenguaje se observó que los pacientes que padecen esquizofrenia muestran un claro déficit en dicha función cognitiva. Al momento de analizar el rendimiento cuantitativo en las pruebas de fluidez verbal, se observó que los pacientes con esquizofrenia produjeron una menor cantidad de palabras al ser comparados con el grupo control. En la FV Categoría "Animales" los pacientes produjeron un promedio de 14 nombre de animales mientras que los individuos sanos produjeron un promedio de 22 animales (U Mann – Whitney = 153,000 sig. = 0,000); y en la prueba Fonológica Letra "P" los pacientes produjeron una media de 7 palabras, siendo que los individuos sanos produjeron una media de 17 palabras (U Mann – Whitney = 123,000 sig. = 0,000). Este déficit en la producción del lenguaje

también pudo ser corroborado por las fallas en la denominación que mostraron los pacientes en la prueba de Denominación de Boston en comparación con el grupo control (U Mann – Whitney = 174,000 sig. = 0,000).

Para evaluar memoria semántica se utilizó la medida de FV Categoría "Animales". El grupo de pacientes mostró un rendimiento significativamente menor que el grupo de control (U Mann – Whitney = 153,000 sig. = 0,000). En cuanto a la evaluación memoria de trabajo, el rendimiento en la prueba de Dígitos fue significativamente diferente entre ambos grupos (U Mann – Whitney = 166,000 sig. = 0,000), siendo que el grupo de pacientes evidenció fallas en la ejecución de dicha tarea con un rendimiento bajo en comparación al grupo control.

En cuanto al funcionamiento ejecutivo los pacientes mostraron un claro déficit, con un pobre rendimiento en la prueba de razonamiento con matrices que se utilizó para evaluar dicha función. Esta prueba fue utilizada como medida de la habilidad para el aprendizaje y la capacidad de razonamiento analógico, donde el grupo de individuos sanos obtuvo un puntaje escalar promedio de 12, mientras que el grupo de pacientes obtuvo una media de 7 aproximadamente, siendo la diferencia entre grupos altamente significativa (U Mann – Whitney = 96,500 sig. = 0,000).

Tabla 2.
Resultados descriptivos para las medidas cognitivas de los grupos de pacientes y control sano.

Prueba cognitiva	Grupo pacientes (N=38)			Grupo control (N=38)		
	Media	DE	Moda	Media	DE	Moda
MMSE	25,89	3,14	27	-		
FVF Letra "P"	8,68	4,88	3	16,48	5,24	18
FVC "Animales"	13,84	5,50	19	21,74	6,09	20
Stroop (puntajes transformados)						
Palabra	31,53	10,12	20	47,39	4,84	50
Color	27,13	7,07	20	44,35	8,17	50
Palabra - Color	26,16	7,10	20	46,52	10,45	44
Interferencia	40,05	12,02	46	49,09	14,14	48
Denominación de Boston	9,55	2,85	8	12,48	1,16	13
Razonamiento con Matrices	6,58	3,08	6	12,48	3,12	13
Dígitos	6,24	2,88	4	9,13	2,72	9
Búsqueda de Símbolos	3,68	2,39	3	8,61	2,52	11

Discusión

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que la mayoría de los pacientes presenta graves disfunciones cognitivas en la totalidad de las funciones evaluadas, en las que se incluyeron velocidad de procesamiento, atención, memoria, lenguaje y funcionamiento ejecutivo. Sin embargo deberán considerarse las particularidades cualitativas que se observaron en cada una de las pruebas aplicadas.

Las fallas observadas en la función atencional incluyeron a la atención sostenida, es decir la habilidad para mantener el foco atencional en presencia de estímulos distractores u otras actividades y de retornar a una actividad cuando esta ha sido interrumpida. Estos

resultados son concordantes con los datos obtenidos durante las entrevistas, donde recurrentemente los pacientes desvían su foco atencional, ya sea ante estímulos externos como internos. Este déficit ha sido señalado como uno de los rasgos más característicos de la esquizofrenia, y propuesto como un marcador de vulnerabilidad a padecer esta enfermedad.

La atención selectiva, capacidad que permite seleccionar la información relevante, es otro aspecto atencional que ha sido puesto en evidencia como deficitario en el grupo de pacientes, no sólo a través de los resultados de las pruebas cognitivas, sino también a través de la observación de la conducta de los pacientes. En consonancia con estos resultados, el componente ejecutivo del proceso atencional, el control inhibitorio, se encontró afectado, siendo que la habilidad para controlar e inhibir estímulos irrelevantes para los objetivos del momento se encontró severamente afectada. Las alteraciones encontradas en la atención se complica por el hecho de que esta función sirve como modulador y potenciador del funcionamiento de otros sistemas cognitivos e interactúa con la memoria de trabajo y el sistema de control ejecutivo, haciendo difícil aislar el rol de los déficits en la atención de problemas en estos otros sistemas (Luck & Gold, 2008).

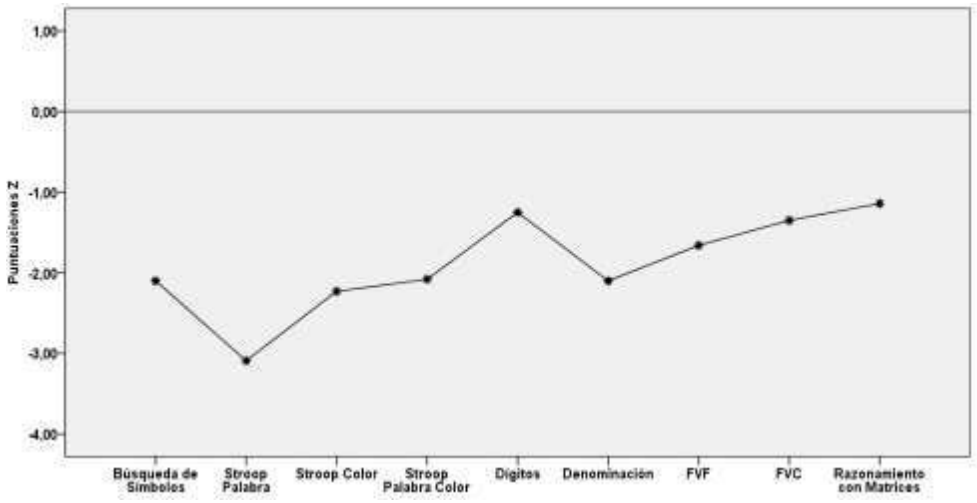


Gráfico 1. Resultados en puntuaciones Z en las distintas medidas cognitivas obtenidas por el grupo de pacientes.

En cuanto a la evaluación de la memoria, se observó claramente el pobre rendimiento de los pacientes en las medidas tanto de memoria a largo plazo, específicamente memoria semántica, así como de memoria a corto plazo, memoria de trabajo. Pese a estos resultados habrá de considerarse que en el análisis cualitativo de las pruebas de fluidez verbal, así como en la prueba de denominación de Boston, se observan fallas relacionadas a los componentes ejecutivos implicados en dichas tareas. Por ejemplo, en las pruebas de fluidez verbal se observaron múltiples preservaciones e intrusiones, lo cual sería indicativo de fallas en el control inhibitorio, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y en la habilidad para generar estrategias de recuperación de las

palabras. Al igual que en la prueba de denominación, se observó que mediante la administración de claves fonológicas los pacientes en general logran recuperar las palabras, a lo cual se podría hipotetizar una alteración en el acceso a las palabras o conceptos.

Las funciones ejecutivas aparecen claramente deficitarias en el grupo de pacientes, evidenciado por un rendimiento significativamente por debajo de la media esperada en las distintas pruebas a través de las cuales se evaluaron de manera particular la capacidad de generar estrategias para la recuperación de información, la habilidad de razonamiento abstracto y la flexibilidad cognitiva.

Estos datos han de considerarse en relación a las características de la población de pacientes que ha sido evaluada, siendo pacientes internados y que en general padecen la enfermedad desde hace tiempo. En diversos estudios se ha demostrado que esta disfunción cognitiva no se encuentran necesariamente en todos los pacientes con esquizofrenia, o que la gravedad de la misma difiere significativamente entre los mismos, lo cual ha llevado a pensar en el papel de los moduladores del rendimiento, es decir, aquellas variables relacionadas con la heterogeneidad de la patología que intervendrían en el performance de este grupo de individuos, se deberá considerar el efecto sobre el rendimiento cognitivo de variables tales como la sintomatología, la edad de comienzo de la enfermedad, los años de enfermedad, número de internaciones y subtipo de esquizofrenia.

En el presente estudio podemos hipotetizar que las alteraciones encontradas en este grupo de pacientes se asociarían con una edad de comienzo temprana, es decir antes de los 30 años de edad, un curso crónico de la enfermedad y la presencia de sintomatología positivo en categoría de moderada, en posteriores estudios deberá realizarse una investigación exhaustiva sobre el papel de cada una de estas variables en el performance cognitivo de los pacientes.

Los resultados obtenidos en este estudio conducen a confirmar una vez más el amplio rango de déficits que caracteriza al perfil neurocognitivo de este trastorno psiquiátrico. Sin embargo, considerar que dichos déficits aparecen en diversos estudios recurrentemente, aún no permite establecer que los mismos sean de utilidad diagnóstica para la esquizofrenia, ya que son compartidos con otros trastornos tanto psiquiátricos como neurológicos. Pese a esta limitación clínica, resulta fundamental el avance en cuanto al conocimiento de los mismos, no sólo como un aspecto más de esta compleja patología que merece reconocimiento y una valoración precisa desde el primer episodio sintomatológico, sino también por el impacto que dicho deterioro puede ejercer sobre las áreas funcionales pragmáticas como el cuidado personal, el funcionamiento ocupacional, social, educacional, con la familia, las actividades de la vida cotidiana.

Referencias

Addtington, J., & Addtington, D. (1997). Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research, 23*, 197-204.

Allegri, R. F., Ollari, J. A., Mangone, C. A., Arizaga, R. L., De Pascale, A., Pellegrini, M., et al. (1999). El “Mini Mental State Examination” en la Argentina: Instrucciones

para su administración. *Revista Neurológica Argentina, 24*,31-35.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4a. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Andreasen, N. C. (1984a). Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa: University of Iowa.

Andreasen, N. C. (1984b). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).* Iowa: University of Iowa.

Barch, D. M., & Carter, C. S. (1998). Selective attention in schizophrenia: Relatioship to verbal working memory. *Schizophrenia Research, 33*, 53-61.

Blanchard, D., L., & Neale, J. M. (1994) The neuropsychological signature of schiziophrenia: Generalized or differential deficit?. *American Journal of Psychiatry, 151*, 40-48.

Braff, J. J., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., & Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test result. *Archives of General Psychiatry, 48*, 891-898.

Chan, R. C., Chen, E. Y., & Law, C. W. (2006). Specify executive dysfunction in patients with first-episode medication naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research, 15*, 51-64.

Fuentes, L. J. (2001). Selective attention deficit in schizophrenia. *Revista de Neurología, 32*(4), 387- 391.

Galaverna, F. S., Marino, J. C., & Abraham, M. (2008). Estudio comparativo de la organización semántica entre sujetos con trastorno esquizofrénico y sujetos normales. Revista *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 95-114.

Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology : on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry, 10*, 40-68.

Harvey, P. D., Lombardi, J., Kincaid, M., Parrella, M., White, L., Powchik, P., & Davidson, M. (1995). Cognitive functioning in chronically hospitalized schizophrenic patients: Age-related changes and age disorientation as a predictor of impairment. *Schizophrenia Research,* 17(1), 15-24.

Kalkstein, S., Wylie, G. R., Clark, E., Butler, P., & Javitt, D. C. (2008). Executive control in Schizophrenia: Schizophrenia patients show task switching deficits consistent with MNDA dysfunction, but not global executive deficits: implications for pathopathology. *Schizophrenia Research, 102*(Sup. 1-3), 140.

Kaplan, E.F., Goodglass, H., y Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test.* Philadelphia: Lea y Febiger.

Kircher, T., Whitney, C., Krings, T., Huber, W., & Weis, S. (2008). Hippocampal dysfunction during free word association in

male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 101*, 242-255.

Krabbendam, L., Derix, M. M., & Honig, A. (2000). Cognitive performance in relation to MRI temporal lobe volume in schizophrenic patients and healthy control subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 12*, 251-256.

Krabbendam, L., & Jolles, J. (2002). The neuropsycholgy of schizophrenia. En H. D'haenen, J. A. den Boer & P. Willner (Eds.), *Biological Psychiatry* (pp. 631-647). Inglaterra: John Wiley & Sons Ltd.

Kuperberg, G., & Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 205-210.

Luck, S. J., & Gold, J. M. (2008). The construct of attention in schizophrenia. B*iological Psychiatry, 64*, 34-39.

Liddle, P. F., & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry, 158*, 340-345.

Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., & Green, M. F. (1994). Information processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators to schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 90*(384), 71-79.

Pardo, V. (2005) Trastornos cognitivos en la esquizofrenia. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: Puesta al día. *Revista de Psiquiatría del Uruguay, 69*(1), 71-83.

Paulsen, J., Romero, R., Chan, A., Davis, A. Heaton, R., & Jeste, D. (1996). Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Research; 63*(2-3), 109-121.

Takei, K., Yamasue, H., Abe, O., Yamada, H., Inoue, H., Suga, M., et al. (2008). Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 103*, 52-61.

Van de Bosch, R. J., Rombouts, R. P., & Asma, M. J. (1996). What determines continous performance task performance? *Schizophrenia Bulletin, 19,* 61-71.

Wechsler, D. (2002). WAIS – III. Escala de inteligencia para adultos de Wechsler - Tercera edición. Buenos Aires: Paidós.

Wickert, T., W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schiziophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry, 44*, 660-669.

Efectos de un Programa de Rehabilitación Neuropsicológica en los Procesos Mnésicos de tres Pacientes con Demencia Tipo Alzheimer

José Eduardo Rondón Bernard, Bárbara Velásquez Vásquez & María Jesús Roca Prieto

Instituto de Psicología- Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

Correspondencia: José Eduardo Rondón Bernard. C.C. Los Chaguaramos, Piso 2, Ofic. 2-7, Apartado Postal 47.563, Caracas 1041-A. Teléfono (+58) 0212-693.1814/0212-6052829 - Fax: 0212-662.3961. Correo electrónico: bernard85@gmail.com

Resumen

En la presente investigación se diseñó y aplicó un programa de rehabilitación neuropsicológica de los Procesos Mnésicos "NeuPromne", para pacientes con Demencia Tipo Alzheimer en fase leve o moderada, constituido por tres Bloques. La muestra final estuvo constituida por 3 sujetos evaluados antes de la implementación del programa, durante y después de la misma (1 ½ mes, 3 meses y 4 ½ meses). Se empleó un *diseño de "estudios de caso"*. Se analizaron los resultados individualmente mediante el promedio de ejecución obtenido en el Protocolo Luria – U.C.V. Se encontró que los tres pacientes exhibieron mejorías en su actividad mnésica y que los estados anímicos tales como la depresión y ansiedad pueden moderar el impacto del programa. Se recomienda desarrollar investigaciones que contemplen un período más prolongado de rehabilitación neuropsicológica y con sujetos en fase avanzada de la enfermedad.

Palabras clave: Rehabilitación neuropsicológica, demencia tipo Alzheimer, procesos mnésicos, protocolo de evaluación neuropsicológica Luria-U.C.V, diseño cuasiexperimental.

Effects of a Neuropsychological Rehabilitation Program in Mnemonic Processes of Three Patients with Alzheimer´S Disease

Summary

In the present study was designed and implemented a rehabilitation program of mnemonic processes "NeuPromne" for patients with Alzheimer's disease in mild or moderate stage, consisting of three blocks. The final simple consisted of 3 subjects

evaluated before implementing the program, during and after it (1½ month, 3 months and 4½ months). We used a design of case studies. The results were analyzed individually using the running average obtained in this Luria Protocol-U.C.V. It was found that the three patients showed improvements in their mnemonic activity and moods such as depression and anxiety may moderate the impact of the program. We recommend research that would provide for a longer period of neuropsychological rehabilitation and subjects at an advanced stage of disease.

Keywords: Neuropsychological rehabilitation, Alzheimer´s disease dementia, mnesic processes, Luria Neuropsychological Assessment Protocol - UCV, quasi-experimental design.

Introducción

La demencia tipo Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa de causa multifactorial y compleja, que se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo y conductual de inicio insidioso y curso progresivo de aparición en la edad adulta, principalmente en la vejez. Actualmente está considerada como la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en los países desarrollados y su prevalencia se incrementa con la edad (Valls-Pedret, Molinuevo, & Rami, 2010).

Cada año la cuenta de personas que se agregan a la lista de víctimas con demencia aumenta. Según cifras del Boletín de la Fundación Alzheimer de Venezuela del 2006, existen en el mundo 24,3 millones de personas con demencia. En el 2001, 60% de los pacientes con demencia vivían en el mundo subdesarrollado. Cada año se suman 4, 6 millones de personas. Se dobla el número de casos cada 20 años. Aparece un caso nuevo cada 7 segundos y para el 2040 el mundo tendrá 81,1 millones de personas con demencia (Fundación Alzheimer de Venezuela, 2006).

Es una enfermedad que representa un gran coste para la sanidad pública y los servicios sociales, el coste económico aumenta exponencialmente a medida que se incrementa el deterioro cognitivo, del mismo modo que se incrementa el uso de los recursos sociosanitarios. En cuanto al coste emocional, existe sufrimiento por parte del paciente y sus familiares, los cuales ignoran la etiopatogenia de la enfermedad y, por ende, su tratamiento idóneo. Es una enfermedad crónica de larga supervivencia y con alto grado de incapacidad y necesidad de apoyo familiar en su domicilio (Otal, Antoñanzas, & Ara, 2003; Turró-Gariga et al., 2010).

En relación al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se pueden distinguir los de tipo farmacológicos y los no farmacológicos. Los fármacos de antidemencia tienen en común su acción inhibidora de la acetilcolinesterasa, lo que origina una reducción de la inactivación de la acetilcolina en la sinapsis y como consecuencia, incrementan la transmisión colinérgica. Se supone que es a nivel del hipocampo donde más actúan estas sustancias (Bravo-Ortiz, 2002; Guilló, 2002). Sin embargo, son contraindicados para la Enfermedad de Alzheimer en su etapa severa, en este sentido, López-Pousa et al. (2010) afirman que los inhibidores de la acetilcolinesterasa poseen un efecto modesto y limitado en el tiempo, y entre estos inhibidores el donepecilo es el que posee mayor efectividad en el retraso del

deterioro cognoscitivo que presentan estos pacientes, además es el que más contribuye a la reducción de la carga que experimentan sus cuidadores, sin embargo, este fármaco presenta considerables efectos neurológicos y digestivos (nauseas y vómitos). La mementina de acuerdo a Molinuevo (2011) representa una opción terapéutica beneficiosa en aquellos pacientes que no responden a los inhibidores y continúan deteriorándose, actúa bloqueando la activación tónica patológica de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), originada por concentraciones micromolares de glutamato a consecuencia de la despolarización de membrana, propia de procesos neurodegenerativos crónicos. Se recomienda la terapia combinada de estos dos tipos de fármacos debido a que se asocia a una mejoría en las actividades de la vida diaria y al mantenimiento de una mayor funcionalidad (Molinuevo).

En la actualidad, también se dispone del método de "célula madre" (células que son capaces de convertirse en células cerebrales maduras bajo estímulos adecuados y que pueden sustituir las células perdidas en el Alzheimer) y el de "insulina" administrada por vía intranasal que dirige la insulina al cerebro sin causar efectos secundarios no deseados, y que puede mejorar la memoria y el humor en los pacientes, pero sólo es eficiente en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer o con deterioro cognitivo leve. La vitamina E combinada con vitamina C y selenio, además de los ácidos grasos omega-3 representan una medida protectora en el deterioro cognoscitivo (Herrera-Rivero, Hernández-Aguilar, Manzo, & Aranda-Abreu, 2010).

Sin embargo, algunos autores (Abrisqueta-Gomez et al., 2004; Ávila et al., 2004; Torres & Castellví, 2004; Sierpina, Sierpina, Loera, & Grumbles, 2005) sostienen que para lograr alguna efectividad en el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer, es necesario combinar *la intervención farmacológica y la no farmacológica*, debido a que por separado no logran aportar mejoras significativas a la calidad de vida de los pacientes. No obstante, es importante resaltar que, investigaciones realizadas por Bausela (2004), Franco y Criado (2002) y Peña-Casanova (1999), evidencian que la rehabilitación neuropsicológica (intervención de carácter no farmacológico) por sí sola genera efectos positivos considerables.

En contraposición a las intervenciones farmacológicas, las no farmacológicas carecen de efectos secundarios, por lo que resulta indispensable seguir estimulando esta área como lo indican Franco y Criado (2002), quienes sostienen que entre las ventajas de este tipo de tratamiento en la demencia tipo Alzheimer, se encuentran: en primer lugar, que no producen efectos secundarios ni interacciones farmacológicas; en segundo lugar, facilitan el contacto personal con el terapeuta y otras personas, lo cual interviene positivamente en el comportamiento del sujeto, es decir, mejora las habilidades sociales del sujeto y no solamente las funciones cognoscitivas como sucede con los fármacos (Herrera-Rivero et al., 2010) y, por último, pueden resultar más económicas.

En este sentido, en la literatura actual es posible encontrar alternativas representativas de las intervenciones no

farmacológicas en personas con demencia tipo Alzheimer, tales como el entrenamiento o estimulación cognitiva (por ejemplo: la terapia de orientación a la realidad y la terapia de reminiscencia), la rehabilitación cognitiva, la rehabilitación neuropsicológica y la práctica programada de ejercicio físico. Todas se centran en maximizar las capacidades cognitivas del enfermo y minimizar su pérdida funcional (Torres & Castellví, 2004).

Así, como parte de los hallazgos más relevantes de su estudio, Eggermont, Swaab, Luiten, y Scherder (2006) encontraron que el ejercicio puede ser beneficioso para algunas personas diagnosticadas con demencia tipo Alzheimer. Actividades físicas como caminar, extender y flexionar las extremidades, entre otras llevadas a cabo de manera programada; lograron tener un impacto positivo en procesos como la atención, memoria, comunicación y funciones ejecutivas en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular que presentaban esta demencia.

Por su parte, Clare, Woods, Moniz, Orrell, y Spector (2008) sugieren que aunque se necesita investigación adicional en el área, el entrenamiento cognitivo (práctica guiada de un conjunto de tareas cognitivas particulares en ciertos entornos y formatos) y la rehabilitación cognitiva (incorporación de estrategias y métodos compensatorios de naturaleza cognitiva para satisfacer necesidades individuales), constituyen una opción terapéutica que puede tener eficacia moderada en el abordaje del Alzheimer.

Según Rivera, Estrada, y Estrada (2007) la rehabilitación neuropsicológica consiste en un proceso terapéutico por el cual los individuos con deterioro cognitivo o daño cerebral pueden aumentar o mejorar sus capacidades para procesar y emplear adecuadamente la información así como incrementar su buen funcionamiento conductual en la vida diaria.

En el campo de la enfermedad de Alzheimer, la rehabilitación neuropsicológica es usada para mejorar las funciones cognitivas facilitando el desempeño de los procesos mnésicos mediante el empleo de estrategias y claves internas y externas. Es así como en una investigación realizada por Ávila et al. (2004) encontraron mejoras estadísticamente significativas en una muestra de 5 pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer en las siguientes áreas: actividades de la vida cotidiana, memoria y síntomas psiquiátricos.

De igual manera, Franco y Criado (2002) realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la eficacia de una intervención cognitivo-conductual, que tenía como finalidad retrasar el proceso degenerativo de la demencia tipo Alzheimer y enlentecer el paso de una fase leve a una fase moderada de la enfermedad. La intervención estaba integrada por: el sistema GRADIOR de entrenamiento cognitivo, programa de entrenamiento de la memoria, programa de conocimiento de la memoria y metamemoria, programa de entrenamiento físico y un programa de habilidades sociales y orientación a la realidad. El monitoreo sobre la eficacia del tratamiento se realizó en diferentes momentos temporales (3 meses, 6 meses, 9 meses y 18 meses). Sus resultados demuestran que los pacientes que tuvieron hasta 18 meses en intervención mejoraron su calidad de vida, arrojando diferencias significativas, en relación al grupo control, dichas mejorías también se reflejaron en sus cuidadores.

Ahora bien, a pesar de las investigaciones realizadas con la finalidad de evaluar la efectividad de las intervenciones no farmacológicas en pacientes con demencia tipo Alzheimer, algunos autores tales como Clare et al. (2000) afirman que todavía son escasos los estudios llevados a cabo para obtener conclusiones definitivas en el área y por ende, resulta indispensable continuar llevando a cabo trabajos que permitan obtener resultados más prometedores y de mayor contundencia, particularmente, en lo referente al tratamiento no farmacológico de esta enfermedad.

Asimismo, según reporte oficial de la American Psychiatric Association ([APA], 2001) una de las líneas de investigación que más requiere de nuevos estudios en el área de la demencia tipo Alzheimer y las demencias en general, es la relacionada con las intervenciones no farmacológicas, entre ellas la rehabilitación. Al respecto, indica "*un aspecto de la asistencia de la demencia que requiere un estudio especial es el modelo de rehabilitación, que se centra en la identificación y potenciación de las capacidades conservadas como forma de optimizar la función*" (p. 81).

La presente investigación pretende desarrollar exclusivamente para este trabajo e implementar un programa de rehabilitación neuropsicológica de los procesos mnésicos en pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer. El hecho de querer trabajar específicamente en un Programa de Rehabilitación Neuropsicológica dirigido a los Procesos Mnésicos de pacientes con Demencia Tipo Alzheimer, responde a tres aspectos fundamentales, a saber:

Los programas de rehabilitación neuropsicológica que conllevan la estimulación sistemática de las estructuras y procesos implicados, parecen retrasar el proceso degenerativo enlenteciendo el paso de una fase de la enfermedad a otra. En segundo lugar, un programa de rehabilitación neuropsicológica requiere un contacto personal entre el rehabilitador y el paciente por lo que durante el proceso rehabilitador se pueden reforzar conductas adecuadas en el paciente y extinguir inadecuadas, requiere un rol activo de éste y por ende, constituye una terapia integral en comparación con la farmacológica. Por último, el hecho de seleccionar los procesos mnésicos como función a intervenir responde a que son estos procesos los que se deterioran más tempranamente, siendo los trastornos de memoria el patrón clínico más significativo de las primeras fases de la enfermedad. Este aspecto, sumado al hecho de que los procesos mnésicos constituyen la base operativa de otras funciones cognitivas superiores, por ejemplo el lenguaje y los procesos intelectuales, justifica ampliamente el hecho de su elección (Ávila et al. 2004; Franco y Criado, 2002).

En tal sentido y en base a todo lo expuesto anteriormente, la presente investigación pretende responder la siguiente pregunta: ¿El programa de rehabilitación neuropsicológica de la función cognitiva superior Procesos Mnésicos "NeuPromne", permite mantener o mejorar la actividad mnésica en pacientes diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer que se encuentren en fase leve o moderada?.

Método

Participantes

De la revisión de historias médicas de doscientos diecisiete (217) pacientes de distintos centros de salud y geriátricos de la ciudad de Caracas, se seleccionaron

aquellos sujetos que solamente tenían como diagnóstico neurológico *Demencia tipo Alzheimer*, descartando cualquier otro tipo de alteración neurológica y/o psiquiátrica. De estos 217 pacientes sólo 25 cumplían con el criterio diagnóstico realizado por neurólogos, y de estos 25 solamente 6, según la evaluación realizada por los investigadores con el Mini Examen del Estado Mental (MMSE), poseían deterioro cognitivo leve o moderado, y estuvieron de acuerdo con formar parte de la investigación. A continuación, en la Tabla 1, se detallan sus características:

Tabla 1.
Características de los participantes

Sujeto	Edad	Sexo	Edo. Civil	Nivel Educativo	MMSE criterio (ptos)	MMSE obtenido (ptos)
O.S.	79	F	Casada	Universitaria completa	16-24	24
N.S.	81	M	Casado	Secundaria completa	16-24	22
R.M.	74	M	Casado	Universitaria completa	16-24	20
D.B.	74	F	Casada	Universitaria completa	16-24	19
J.E	77	F	Viuda	Primaria completa	16-24	19
A.R.	80	F	Viuda	Primaria completa	16-24	17

Sin embargo, se debe destacar que en el transcurso de la investigación tres de los participantes (O.S., N.S. y R.M.) abandonaron el estudio por motivos personales. En consecuencia, el programa de rehabilitación se culminó sólo con tres pacientes (A.R, J.E y D.B).

Instrumentos

Para llevar a cabo la presente investigación se emplearon los siguientes instrumentos y materiales:

- El Mini Examen del Estado Mental (MMSE) (Folstein, Folstein, & Mchugh, 1975): Es un test tipo screening cuya aplicación oscila entre 5 y 10 minutos, compuesto por una serie de preguntas que exploran orientación, registro, atención, cálculo, memoria, lenguaje, praxia y gnosia, desarrollado en 1975 por Folstein, Folstein y Mchugh (Lavados, 1997). Su confiabilidad test – retest es superior a 0,8 en un lapso de 24 horas. En un despistaje de pérdida de memoria llevado a cabo por la Fundación Alzheimer de Venezuela se elaboraron los siguientes criterios, empleando este instrumento para clasificar los diferentes grados de deterioro cognitivo de la población bajo estudio: deterioro cognitivo grave (0- 11); deterioro cognitivo moderadamente grave (12- 15); deterioro cognitivo moderado (16- 22); deterioro cognitivo leve (23- 24), deterioro cognitivo muy leve (25- 27); y ausencia de deterioro cognitivo (28- 30).
- Formato de entrevista a los cuidadores: Previamente diseñado para la presente investigación. Explora por medio de 37 preguntas agrupadas en seis dimensiones (familia, salud física, autocuidado,

alimentación, sueño y recreación) el funcionamiento del paciente con Alzheimer según el juicio de sus cuidadores.

- Formato de entrevista a los pacientes: Previamente diseñado para la presente investigación. Explora por medio de 20 preguntas agrupadas en seis dimensiones (familia, salud física, autocuidado, alimentación, sueño y recreación) el funcionamiento del paciente con Alzheimer según su propio juicio.
- Protocolo de Evaluación Neuropsicológica Luria - U.C.V: Se empleó el formato de Conciencia y la subprueba IX: "Procesos Mnésicos" de Gómez, Roca, Esaá, Sánchez, y Ruiz (2004). El formato de conciencia consiste en una lista de chequeo que consta de 12 reactivos para evaluar la orientación del sujeto en el aquí y el ahora. La subprueba "Procesos Mnésicos" contiene 33 ítems (15 cuantitativos y 18 cualitativos) distribuido en tres subfunciones referidas al aprendizaje (serie de palabras o números inconexos), retención y recuperación, y memoria lógica. Se emplean en esta subprueba papel, lápiz y 31 tarjetas. Para su corrección, se suman los puntajes brutos que el sujeto obtuvo en cada uno de los ítems de la función. En el caso de la función "Procesos Mnésicos" el puntaje mínimo es 0 y el máximo es 99. Luego este puntaje se transforma a puntaje Z. Si el puntaje Z es superior a 40, se considera una ejecución normal, si se encuentra entre 30 y 40 la ejecución se considera con deterioro moderado y si es menor a 30 se considera deterioro severo. Las propiedades psicométricas de esta función son: Coeficientes de Cronbach: 0,92. Test-retest: 0,70 evaluador y 0,66 co-evaluador. Confiabilidad 2 mitades: 0,78. Confiabilidad entre calificadores: 0,91. Consistencia Interna: 0,40. Grupo Contrastados: diferencias oscilan entre 1,5 y 2 desviaciones típica, con una t estadísticamente significativas al nivel de 0,01). (Gómez et al., 2009). Para la presente investigación se empleó el promedio de los puntajes brutos de cada sujeto en la función.
- Programa de rehabilitación neuropsicológica "NeuPromne": Previamente diseñado para la presente investigación. Basado en las subfunciones que evalúa el Protocolo de Evaluación Neuropsicológica Luria - U.C.V en la subprueba "Procesos Mnésicos". Se encuentra estructurado en 20 sesiones con una duración de aproximadamente 45 minutos cada una, que engloban diversas cantidades de ejercicios de carácter acústicos y verbales que requieren de un desempeño del sujeto tanto a nivel verbal, auditivo y motriz dependiendo la subfunción a estimular, para realizar en sesión junto al rehabilitador, como en tareas para la casa. En Tabla 2 se describe el programa.
- Manual del "NeuPromne": Previamente diseñado para la presente investigación en donde se establecen las consideraciones generales para la aplicación del programa de rehabilitación neuropsicológica de los procesos mnésicos "NeuPromne".

Materiales

- Hojas blancas.
- Lápices.
- 2 baquetas.
- 144 tarjetas plastificadas del "NeuPromne".
- Cuaderno de tareas para la casa.
- Material correspondiente a la Subprueba IX del Protocolo de Evaluación Neuropsicológica Luria - U.C.V.

Variables

Variable Independiente: Programa de Rehabilitación Neuropsicológica "NeuPromne". Definición Operacional: Programa constituido por un conjunto de 82 ejercicios distribuidos en tres Bloques, para un total de 20 sesiones, dirigidos a estimular los procesos mnésicos: aprendizaje, retención y recuperación, y memoria lógica, respectivamente; con la finalidad de mantener o incrementar la ejecución del paciente, expresada a través de un promedio que sea igual o superior al obtenido en la primera evaluación realizada con la subprueba "Procesos Mnésicos" del Protocolo de Evaluación Neuropsicológica Luria - U.C.V., en las siguientes evaluaciones realizadas con el mismo: un mes y medio, tres meses, y cuatro meses y medio.

Variable Dependiente: Procesos Mnésicos. Definición Operacional: Promedio de los puntajes obtenido por los pacientes en la subprueba "Procesos .Mnésicos" del Protocolo de Evaluación Neuropsicológica Luria - U.C.V.

Tabla 2.
Descripción del Programa de Rehabilitación "NeuPromne"

Bloque	Número de sesión	Nombre de la sub – función y categoría de ejercicio	Número de ejercicios	Cantidad de tareas para la casa
1	3 sesiones	Aprendizaje de Series de Palabras Inconexas	6 (2 por sesión)	3 (1 por sesión)
1	3 sesiones	Aprendizaje de Series de Números Inconexos	6 (2 por sesión)	3 (1 por sesión)
2	2 sesiones	Retención y Recuperación: Reconocimiento de la Forma	18 (9 por sesión)	2 (1 por sesión)
2	2 sesiones	Retención y Recuperación: Reproducción Inmediata de Huellas Acústicas, Cinestésicas y Verbales	14 (7 por sesión)	2 (1 por sesión)
2	2 sesiones	Retención y Recuperación: Recuerdo de Palabras	10 (5 por sesión)	2 (1 por sesión)
3	2 sesiones	Retención y Recuperación: Recuerdo de Oraciones y Textos	10 (5 por sesión)	2 (1 por sesión)
3	3 sesiones	Memoria Lógica: Recuerdo mediante Ayudas Visuales	9 (3 por sesión)	3 (1 por sesión)
3	3 sesiones	Memoria Lógica: Recuerdo mediante el Método de los "Pictogramas"	9 (3 por sesión)	3 (1 por sesión)
TOTAL	20 sesiones		82 ejercicios	20 tareas

Diseño

En la presente investigación, tomando en consideración los objetivos planteados, se empleó un "*diseño cuasiexperimental*" pues según Castro (1975) este tipo de diseño se emplea cuando no existe un completo control experimental sobre las variables implicadas, por el uso de procedimientos

tales como el de realizar múltiples observaciones para reducir o eliminar los efectos de tantas fuentes de invalidez interna como sea posible, y cuando las investigaciones se realizan en escenarios naturales.

Entre los diseños cuasiexperimentales, según Hernández, Fernández, y Baptista (2006) se encuentran los "*Estudios de caso"* que son estudios que al emplear los procesos de investigación cuantitativa, cualitativa o mixta; analizan profundamente una unidad para responder al planteamiento del problema.

En este caso se analizaron tres sujetos en quienes se realizaron una medida inicial antes de la aplicación del programa de rehabilitación neuropsicológica "NeuPromne", luego dos medidas al mes y medio, y a los tres meses para observar su evolución, y a los 4 meses y medio se les realizaron la medida final.

Procedimiento

Las sesiones de rehabilitación se realizaron en tres ambientes diferentes; en primer lugar el Departamento de Neuropsicología del Instituto de Psicología de la Facultad de Humanidades y Educación de la Universidad Central de Venezuela, institución con fines académicos y de investigación; en segundo lugar la Fundación Alzheimer de Venezuela, institución con fines asistenciales y de investigación; y por último, el domicilio de una de las pacientes.

Para comenzar, se realizó la entrevista a cada uno de los cuidadores (para obtener información de cada uno de los pacientes y conocer el estado de la enfermedad a su juicio antes de la intervención).

Luego se llevó a cabo la entrevista a cada uno de los pacientes con el objetivo de establecer el rapport y obtener información integral del mismo.

En la siguiente cita se procedió a evaluar el estado de conciencia del paciente; cumpliendo dicha condición, se realizaba la medida inicial mediante la aplicación de la subprueba "Procesos Mnésicos" del Protocolo Luria – U.C.V.

Se comenzó la rehabilitación de los Procesos Mnésicos por medio de los ejercicios pertenecientes al Bloque 1 (aprendizaje); al mes y medio se detuvo la rehabilitación para medir nuevamente los Procesos Mnésicos; luego se reinició la rehabilitación, ejecutándose los ejercicios pertenecientes al Bloque 2 (retención y recuperación); transcurridos tres meses (tomando como referencia la primera medición), se detuvo el programa y se realizó una tercera medición; luego de la misma se reinició el programa con la última etapa perteneciente al Bloque 3 (memoria lógica); y por último, transcurridos cuatro meses y medio (tomando como referencia la primera medición), se realizó la última medición.

Cabe destacar que antes de realizar cada sesión del proceso de evaluación y rehabilitación se examinaba el estado de conciencia del sujeto, si estaba consciente se continuaba con la sesión, en caso contrario se suspendía y se reprogramaba para otra fecha. Al culminar cada sesión de rehabilitación se asignaban tareas para la casa.

Al finalizar el programa de rehabilitación, se entrevistó a los cuidadores para conocer su percepción sobre la efectividad del programa y se les recomendó que continuaran con la estimulación de los procesos mnésicos de sus pacientes, mediante actividades semejantes a las incluidas en el programa, ya que el

tratamiento debería formar parte de sus vidas.

Resultados

A continuación se presentan los resultados de la presente investigación para cada uno de los pacientes. Los datos se expresan en promedios de los puntajes brutos obtenidos.

En la Figura 1 se observa que A.R. obtuvo un promedio general de 1 (puntaje Z de 25 que corresponde con un deterioro severo mnésico) en la primera evaluación de los Procesos Mnésicos que le fue realizada antes de la aplicación del Programa de Rehabilitación Neuropsicológica "NeuPromne", mientras que en la última evaluación correspondiente a 4½ meses el promedio aumentó alcanzando 1,36 (puntaje Z de 29 que corresponde con un deterioro severo mnésico) después de la implementación del programa.

En la Figura 2 se observa que J.E. obtuvo un promedio general de 1 (puntaje Z de 25 que corresponde con un deterioro severo mnésico) en la primera evaluación de los Procesos Mnésicos que le fue realizada antes de la aplicación del Programa de Rehabilitación Neuropsicológica, mientras que en la última evaluación correspondiente a 4½ meses el promedio aumentó alcanzando 1,85 (puntaje Z de 41 que corresponde con un nivel mnésico de ejecución normal) después de la implementación del programa.

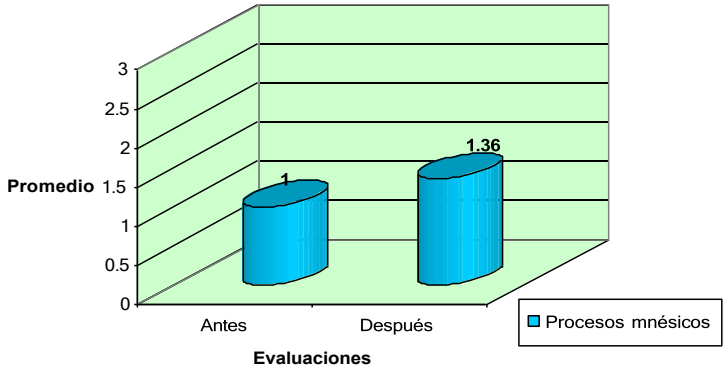


Figura 1. Comparación de los promedios de A.R. en las evaluaciones de los Procesos Mnésicos antes y después de la aplicación del NeuPromne. Se evidencia un incremento de 0,36 en el promedio de los puntajes de la evaluación de los procesos mnésicos del sujeto A.R, luego de la aplicación del NeuPromne.

En la Figura 3 se observa que D.B. obtuvo un promedio general de 1,55 (puntaje Z de 34 que corresponde con un deterioro moderado mnésico) en la primera evaluación de los Procesos Mnésicos que le fue realizada antes de la aplicación del Programa de Rehabilitación Neuropsicológica, mientras que en la última evaluación correspondiente a 4½ meses el promedio aumentó alcanzando 1,64 (puntaje Z de 36 que corresponde con un deterioro moderado mnésico) después de la implementación del programa.

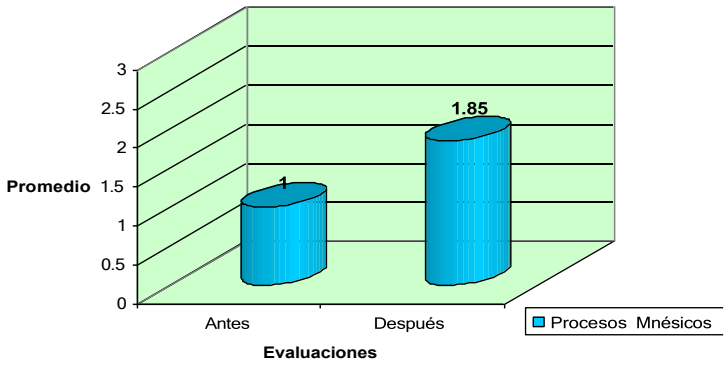


Figura 2. Comparación del promedio de J.E. en las evaluaciones de los Procesos Mnésicos antes y después de la aplicación del NeuPromne. Se muestra la comparación del promedio de los puntajes del sujeto J.E. antes y después de la aplicación del programa NeuPromne, en el gráfico se observa un incremento de 0,85 en los procesos mnésicos de éste en la medición post tratamiento.

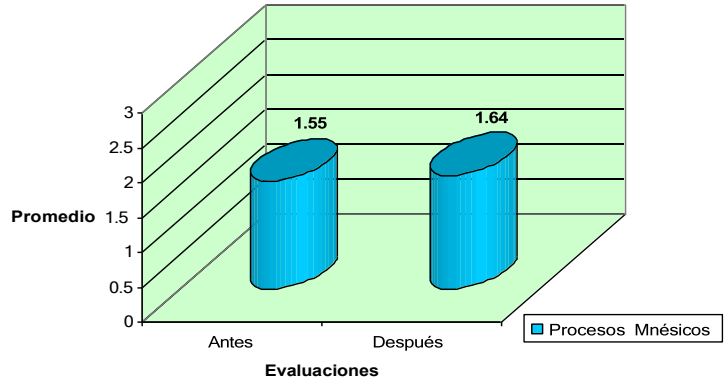


Figura 3. Comparación del promedio de D.B. en las evaluaciones de los Procesos Mnésicos antes y después de la aplicación del NeuPromne. Se observa un leve incremento (0,09) en el promedio de los procesos mnésicos en la medición posterior a la aplicación del NeuPromne en el sujeto D.B.

En la Tabla 3 se observa el promedio de cada uno de los pacientes en las diversas mediciones, la inicial en la que se observan los procesos mnésicos de los tres pacientes antes de la intervención, una segunda medición (luego de intervención) en la que se observa el incremento de los procesos mnésicos en dos de los pacientes y la disminución del primer paciente (A.R.), una tercera medición en la que de igual forma se observa el aumento en los procesos mnésicos de dos de los pacientes y la disminución de otro (D.B) y por último la medición final luego de haber concluido la intervención, en la que se verifica el incremento en el promedio de los procesos mnésicos de todos los sujetos.

Discusión

La rehabilitación neuropsicológica es una de las intervenciones no farmacológicas en la demencia tipo Alzheimer que consiste en

un proceso terapéutico por el cual los individuos con deterioro cognitivo o daño cerebral pueden aumentar o mejorar sus capacidades para procesar y emplear adecuadamente la información así como incrementar su buen funcionamiento conductual en la vida diaria (Rivera et al., 2007). Este tipo de intervención posee las ventajas de que no producen efectos secundarios ni interacciones farmacológicas; facilitan el contacto personal con el terapeuta y otras personas, lo cual interviene positivamente en el comportamiento general del sujeto, además de que demanda del paciente un rol activo en su recuperación (Ávila et al. 2004, Herrera-Rivero et al., 2010).

Sin embargo, actualmente existe la necesidad de llevar investigaciones que confirmen la efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el avance de la demencia tipo Alzheimer (APA, 2001; Clare et al., 2000). En tal sentido, la presente investigación se planteó diseñar y aplicar el programa de rehabilitación neuropsicológica "NeuPromne" con los objetivos generales de mantener o mejorar la actividad mnésica de los pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer.

Tabla 3.
Promedio de los pacientes en la función Procesos Mnésicos en cada una de las evaluaciones

	Mediciones			
	Medición inicial	Segunda medición (1 mes y 1/2)	Tercera medición (3 meses)	Medición final (4 mes y 1/2)
Paciente				
A.R.	1	0.85	1.15	1.36
J.E.	1	1.15	1.39	1.85
D.B.	1.55	1.27	0.91	1.64

A partir de lo expuesto anteriormente, se presenta a continuación el análisis y discusión de los resultados obtenidos para cada uno de los tres pacientes:

Paciente A.R.

En los resultados obtenidos por esta paciente se observó una mejoría de su actividad mnésica luego de la implementación del programa de rehabilitación neuropsicológica "NeuPromne", debido a que en la evaluación neuropsicológica inicial, obtuvo un promedio de 1 el cual aumentó a 1,36 en la evaluación final realizada a los 4 ½ meses después de su aplicación, es decir, obtuvo una ganancia en su función mnésica de un 12,33% según los puntajes brutos del Luria-UCV. Esta mejoría fue corroborada en la entrevista final realizada a sus cuidadores, donde sostenían que la paciente recordaba mejor actividades relacionadas a la memoria a corto plazo tales como: tomarse el medicamento, cambiarse de ropa, bañarse, cepillarse los dientes y las comidas realizadas durante el día.

Se debe enfatizar que a pesar del impacto positivo en los procesos mnésicos generado por el NeuPromne, A.R. sigue siendo una paciente patológica tomando en consideración el promedio que obtuvo en la evaluación final, debido a que al compararlo

con los baremos del Protocolo Luria – U.C.V. dicha paciente presenta un nivel de deterioro severo.

Aunque en la evaluación correspondiente al mes y medio (segunda medición) la paciente sufrió un deterioro, que se refleja en una disminución de su promedio de 1 (evaluación inicial) a 0,85 en dicha medición; en las evaluaciones posteriores se evidenció una evolución incrementando el promedio a 1,15 en la medición correspondiente a los tres meses (tercera medición) y a 1,36 en la medición final (4 ½ meses). Estos resultados también permiten confirmar el impacto del NeuPromne en la mejora de los procesos mnésicos de A.R.

El descenso que experimentó A.R. en la evaluación correspondiente a segunda medición (1 ½ mes) puede explicarse debido a lo que sostiene López (1998) sobre la importancia de la actitud en cuanto a la intención de aprender y recordar, ya que esto facilita los procesos mnésicos. En este sentido, A.R. tenía una marcada resistencia para realizar las actividades tanto en las sesiones de rehabilitación como en la propia evaluación, trayendo como consecuencia que su constancia y atención para cada actividad fueran interrumpidas y por ende, su ejecución resultara deficiente.

Paciente J.E.

En sus resultados se evidenció una mejoría significativa de los procesos mnésicos después de la implementación del programa de rehabilitación neuropsicológica "NeuPromne", debido a que en la medición inicial, obtuvo un promedio de 1 el cual aumentó considerablemente a 1,85 en la evaluación final correspondiente a los 4 ½ meses después de su aplicación, es decir, obtuvo una ganancia en su función mnésica de un 28,66% según los puntajes brutos del Luria-UCV. Es importante mencionar que el puntaje final de J.E según el baremo del protocolo Luria-UCV para la tercera edad se corresponde con un nivel mnésico de ejecución normal, sin embargo, no se puede afirmar esto en su totalidad debido a que sus cuidadores en la entrevista final reportaron que había una mejoría en actividades relacionadas a la memoria a corto plazo (tomarse el medicamento, lo que comió durante el día, las personas vista el día anterior), pero el cumplimiento de los hábitos de higiene tales como cepillarse los dientes, bañarse y cambiarse de ropa, todavía se le olvidaban.

Dicha mejora en la actividad mnésica de esta paciente también se puede verificar en el resto de las mediciones llevadas a cabo (al mes y medio, y a los tres meses) que dan cuenta de la evolución de la misma a lo largo de todo el proceso de rehabilitación neuropsicológica. Así, luego del promedio de 1 obtenido en la evaluación inicial, J.E. alcanzó los promedios de 1,15 en la segunda medición (1 ½ mes); 1,39 en la tercera medición (3 meses); y como se mencionó anteriormente 1,85 en la medición final (4 ½ meses) cuando culminó la implementación de éste. Dichos resultados describen un ascenso gradual y sistemático durante el desarrollo del programa, que respaldan la eficacia del mismo en esta paciente.

Paciente D.B.

En sus resultados se evidenció una mejoría de la actividad mnésica luego de la implementación del programa de rehabilitación neuropsicológica "NeuPromne", debido a que en la evaluación neuropsicológica de línea base, obtuvo un promedio de 1,55 el cual aumentó a 1,64 en la evaluación final

correspondiente a los 4 ½ meses después de su aplicación, es decir, obtuvo una ganancia en su función mnésica de un 3% según los puntajes brutos, y confirmado por su cuidador que en la entrevista final reportó un mejor rendimiento de la paciente en actividades de la vida cotidiana tales como: tomarse el medicamento, lo que comió durante el día, las personas vista el día anterior, cepillarse los dientes, bañarse y cambiarse de ropa. Sin embargo, según los baremos del Protocolo Luria – U.C.V. dicha paciente aún presenta un nivel de deterioro severo de su función mnésica.

No obstante, el resto de las mediciones realizadas a la paciente (al mes y medio, y a los tres meses) hacen referencia a un proceso de deterioro progresivo a lo largo de un período extenso del proceso de rehabilitación neuropsicológica. Así, luego del promedio de 1,55 obtenido en la evaluación inicial, D.B. obtuvo los promedios de 1,27 en la segunda medición (1 ½ mes); 0,91 en la tercera medición (3 meses); y como se mencionó anteriormente, 1,64 en la medición final (4 ½ meses) cuando culminó la implementación de éste. Dichos resultados describen un descenso gradual durante el desarrollo del programa junto a una sorpresiva mejoría, que respaldan una eficacia del mismo en esta paciente.

Tales resultados podrían ser explicados por el estado emocional negativo que experimentó la paciente durante todo el proceso de intervención, lo cual pudo haber limitado la manifestación explícita de su mejoría, produciendo en su lugar un impacto potencial que sólo pudo evidenciarse en la última evaluación que le fue realizada, debido a que se notó un cambio positivo en la actitud de la paciente que se expresaba por medio de verbalizaciones tales como “he decidido salir de este atolladero”. Este hallazgo se encuentra en contraposición a lo que plantea Contador-Castillo, Fernández-Calvo, Cacho-Gutiérrez, Ramos-Campos, y Hernández-Martín (2009), y apoya el planteamiento de Molloy y Caldwell (2002) que la presencia de la depresión puede hacer que la enfermedad de Alzheimer sea mucho peor dado que la depresión enlentece el proceso de pensar, deteriora la compresión y la percepción por lo cual existe mayor probabilidad de fallas en la memoria.

Por medio de estos tres pacientes con demencia tipo Alzheimer en su fase leve y moderada se confirma la efectividad del programa de rehabilitación neuropsicológica “NeuPromne”, al lograr detener el proceso de deterioro progresivo mnésico que la caracteriza y enlentecer el avance de una fase a otra (Bausela, 2004; Franco & Criado, 2002; Herrera-Rivero et al., 2010; Peña-Casanova, 1999) a pesar de que dicho logro puede ser de alcance limitado debido a la naturaleza irreversible de la enfermedad y a las características particulares de cada paciente.

Dentro de estas posibles características personales propias de cada paciente, se encuentra el estado emocional. Se afirma que (Gómez, 1996; Guilló, 2002; Molloy & Caldwell, 2002) la situación anímica de las personas con demencia tipo Alzheimer posee un impacto en su desempeño cognitivo, por lo tanto, estados emocionales como la depresión, ansiedad, entre otros, pueden contribuir con la agudización de la enfermedad y en consecuencia, minimizar los logros de la rehabilitación neuropsicológica.

En tal sentido, también es posible señalar que las emociones positivas tales como la

felicidad, el optimismo, el humor, etc., contribuyen a mejorar la salud y la calidad de vida de pacientes con enfermedades crónicas como éstos (Contreras & Esguerra, 2006; Gordillo, Arana, & Mestas, 2011; Seligman, 2004), lo cual puede actuar como base para una mayor efectividad del programa de rehabilitación. Este efecto pudo evidenciarse con la paciente D.B. en el transcurso de su proceso de rehabilitación neuropsicológica. Sin embargo, existen pocas evidencias en el área del Alzheimer que demuestren el efecto de las emociones positivas en el deterioro que sufren estos pacientes por lo que se recomiendan investigaciones sistemáticas en el área.

Cabe destacar que una de las fortalezas del Programa de rehabilitación neuropsicológica NeuPromne es que abarcaba ejercicios en sesión y tareas para la casa que requerían un rol activo tanto del paciente como del cuidador. El cumplimiento de dichas asignaciones para el hogar en actividades significativas de la vida cotidiana, además, de la necesidad de que el cuidador se involucrara en los ejercicios de rehabilitación; no solo potencian la efectividad del NeuPromne sino que a su vez, tienen una consecuencia en la relación paciente-cuidador que resulta positiva debido a que este último también posee un rol activo en el control de la enfermedad, haciéndose más sensible para percibir los cambios cognitivos positivos del paciente. En tal sentido, Portellano (2005) apunta que las consecuencias del daño cerebral siempre trascienden al propio paciente, por lo que resulta fundamental considerar al entorno familiar como un agente activo en el proceso de rehabilitación, siendo la orientación familiar una frecuente modalidad de intervención debido a que son principalmente los allegados los que se encargan de los cuidados del paciente y adicionalmente, algunos programas o componentes de éstos se llevan a cabo en el domicilio de éste o son implementados por los mismos familiares.

Otra de las variables que posiblemente potenciaron los efectos positivos del "Neupromne" fue la frecuencia de las sesiones de rehabilitación, debido a que los tres pacientes obtuvieron los mayores puntajes en la cuarta medición, y es importante acotar que esta última estuvo precedida por el bloque tres "memoria lógica" que tuvo la particularidad de que las sesiones que le correspondían fueron llevadas a cabo con una frecuencia de dos veces por semana, por razones logísticas de la investigación. Esto es congruente con lo planteado por Castillo (2002) y Clare et al. (2008), quienes afirman que a mayor frecuencia de estimulación, mayor es la eficacia de la rehabilitación y, por ende, sería interesante determinar específicamente, el efecto del número de sesiones de Rehabilitación Neuropsicológica por semana (frecuencia) en la eficacia de ésta, debido a que constituiría un hallazgo importante para establecer la cantidad óptima de sesiones semanales en las que se debe implementar un Programa de Rehabilitación Neuropsicológica. En conclusión, se sugiere la verificación de dicho efecto a través de grupos de pacientes que difieran en el número de sesiones para conocer la influencia aislada de esta variable.

Por su parte, es importante destacar que otra de las condiciones que pudo haber incrementado la efectividad del NeuPromne en los procesos mnésicos de los pacientes, es la medicación que tenía prescrita cada uno de ellos. Algunos autores (Abrisqueta-

Gomez et al., 2004; Ávila et al., 2004; Sierpina et al., 2005; Torres & Castellví, 2004) sostienen que una mejor intervención de la demencia tipo Alzheimer es aquella que combina el tratamiento farmacológico y terapias no farmacológicas como la rehabilitación neuropsicológica. Sin embargo, para el propósito de esta investigación, el hecho de que los pacientes estuviesen medicados representó una limitación para conocer por sí solo el efecto de la rehabilitación neuropsicológica, por lo tanto, se recomienda para futuros estudios el control de esta variable.

Una de las limitaciones de la presente investigación es el tiempo destinado a la implementación del programa de rehabilitación, el cual podría ser considerado breve. Así, sería recomendable el desarrollo de investigaciones que contemplen un período más prolongado de rehabilitación neuropsicológica, con el objetivo de incrementar los efectos positivos de la misma y por ende, conocer las ganancias máximas que pudiese presentar un paciente -con estas características- que se beneficie de este tipo de intervención.

Adicionalmente, para una mejor generalización de estos resultados se recomienda ampliar la muestra e incluir pacientes que se encuentren en la fase avanzada de la enfermedad, con la finalidad de determinar si éstos pueden obtener algunos o los mismos beneficios con la implementación de un programa de rehabilitación neuropsicológica, que aquellos que presenten la misma enfermedad pero en fase leve o moderada.

Referencias

Abrisqueta-Gomez, J., Canali, F., Vieira, V., Aguiar, A., Ponce, C., Brucki, S. et al. (2004). A longitudinal study of a neuropsychological rehabilitation program in Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 62*(3b), 778-783.

American Psychiatric Association. (2001). *Guía clínica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en el anciano*. Barcelona, España: Ars Médica.

Ávila, R., Bottino, C., Carvalho, I., Santos, C., Seral, C., & Miotto, E. (2004). Neuropsychological rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: A pilot study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *37*(11), 1721-1729.

Bausela, E. (2004). Planificación de un programa de rehabilitación neuropsicológica. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción, 6*(16), 1-14.

Bravo-Ortiz, M. (2002). *Psicofarmacología para psicólogos.* Madrid: Síntesis.

Castillo, A. (2002). Rehabilitación neuropsicológica en el siglo XXI. *Revista Mexicana de Neurociencia, 3*(4), 223-230.

Castro, L. (1975). *Diseño experimental sin estadística. Usos y restricciones en su aplicación a las ciencias de la conducta*. México: Trillas.

Clare, L., Wilson, B., Carter, G., Breen, K., Goces, A., & Hodges, J. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: An errorless learning approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22*(1), 132-146.

Clare, L., Woods, R., Moniz, E., Orrell, M., & Spector, A. (2008). Rehabilitación cognitiva y entrenamiento cognitivo para la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular de estadio temprano *(Revisión Cochrane traducida)*. En *La Biblioteca Cochrane Plus*, Número 2. Oxford: Update Software Ltd.

Contador-Castillo, I., Fernández-Calvo, B., Cacho-Gutiérrez, L., Ramos-Campos, F., & Hernández-Martín, L. (2009). Depresión en la demencia tipo Alzheimer: ¿Existe algún efecto sobre la memoria? *Revista de Neurología, 49*(10), 505-510.

Contreras, F., & Esguerra, G. (2006). Psicología positiva: Una perspectiva en psicología. *Diversitas, 2*(2), 311-319.

Eggermont, L., Swaab, D., Luiten, P., & Scherder, E. (2006). Exercise, cognition and Alzheimer's disease: More is not necessarily better. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*, 562-575.

Franco, M., & Criado, C. (2002). *Intervención psicoterapéutica en afectados con enfermedad de Alzheimer con deterioro leve*. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Fundación Alzheimer de Venezuela. (2006, 27 de julio). *No hay tiempo que perder*. Caracas: Autor.

Gómez, O. (1996). *El hombre y la enfermedad*. Caracas: Ex Libris.

Gómez, O., Roca, M., Esaá, L., Sánchez, J., & Ruiz, M. (2004). Confiabilidad y validez del protocolo Luria – U.C.V. *Gaceta Médica de Caracas, 112*(4), 319-324.

Gómez, O., Roca, M., Esaá, L., Sánchez, J., Ruiz, M., & Vernet, O. (2009). *Manual del protocolo de evaluación neuropsicológica Luria-UCV*. Caracas: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico.

Gordillo, L., Arana, J., & Mestas, L. (2011). Tratamiento del estado afectivo en el enfermo de Alzheimer. *Avances en Neurología, 2*(1), 1-8.

Guilló, P. (2002). *Comprender el Alzheimer. Cuidadores*. Madrid: Generalitat Valenciana.

Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2006). *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill.

Herrera-Rivero, M., Hernández-Aguilar, M., Manzo, J., & Aranda-Abreu, G. (2010). Enfermedad de Alzheimer: Inmunidad y diagnóstico. *Revista de neurología, 51*(3), 153-164.

Lavados, P. (1997). Evaluación neuropsicológica en las demencias. En L. Fornazzari (Ed.), *Alzheimer* (pp. 45-59). Santiago de Chile, Chile: Mediterráneo.

López, M. (1998). *Evaluación neuropsicológica: Principios y métodos*. Caracas: C.D.C.H. – U.C.V.

Lopez-Pousa, S., Bermejo-Pareja, F., Frank, A., Hernández, F., León, T., & Rejas-Gutiérrez, J. (2010). Efecto del donepecilo comparado con el tratamiento convencional en la función cognitiva y el rendimiento del paciente en una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados en la práctica clínica habitual en

España. *Revista de neurología, 51*(10), 577-588.

Molinuevo, J. (2011). Memantina: El valor de la terapia combinada. *Revista de Neurología, 52*(2), 95-100.

Molloy, W., & Caldwell, P. (2002). *La enfermedad de Alzheimer. Una guía práctica para cuidadores y familiares*. Barcelona, España: Paidós.

Otal, M., Antoñanzas, F., & Ara, J. (2003). Análisis sociosanitario y cálculo de costes de la enfermedad de Alzheimer. Estudios en La Rioja. En J. Martínez, & L. Pascual (Eds.), *Alzheimer 2003: ¿qué hay de nuevo?* (pp. 605-622). Madrid: Aula Médica Ediciones.

Peña-Casanova, J. (1999). *Intervención cognitiva en la Enfermedad de Alzheimer: Fundamentos y principios generales*. Barcelona, España: Fundación La Caixa.

Portellano, J. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. Madrid: McGraw-Hill.

Rivera, D., Estrada, M., & Estrada, L. (2007). Posibilidades de la rehabilitación neuropsicológica en población geriátrica con deterioro cognoscitivo. *Medicina Interna de México, 23*(2), 133-137.

Seligman, M. (2004). *Aprenda optimismo*. Madrid: Debolsillo.

Sierpina, V., Sierpina, M., Loera, J., & Grumbles, L. (2005). Complementary and integrative approaches to dementia *Southern Medical Journal, 98*(6), 636-645.

Torres, A., & Castellví, M. (2004). Abordajes no farmacológicos en la enfermedad de Alzheimer *Tema Monográfico, Demencias, una Epidemia en el Siglo XXI,* 67(1537), 39-40.

Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turon-Estrada, A., Pericot-Nierga, I., Lozano-Gallego, M. et al. (2010). Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología, 51*(4), 201-207.

Valls-Pedret, C., Molinuevo, J., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: Fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*, *51*(8), 471-480.

Deterioro Neuropsicológico en Niños Mexicanos con Estados Nutricionales Alterados: Desnutrición Leve a Moderada vs. Obesidad

Verónica Portillo-Reyes

Departamento de Psicología, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua, México.
Departamento de Psicología, Universidad de Granada. Granada, España

Antonio E. Puente

Departamento de Psicología, Universidad de Carolina del Norte en Wilmington. Estados Unidos.

Miguel Pérez-García

Instituto de Neurociencias F. Oloriz, Universidad de Granada. Granada, España. CIBERSAM, Universidad de Granada. Granada, España.

Yolanda Loya-Méndez

Departamento de Nutrición, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua, México.

Correspondencia: Verónica Portillo-Reyes. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Universidad S/N C.P.32000, Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Teléfono (0052) 656 688 3800 al 09 Ext. 3594. Correo electrónico: vportill@uacj.mx

Resumen

Recientemente ha aumentado la preocupación por cómo los hábitos alimenticos específicamente la desnutrición y la obesidad infantil pueden estar afectando la cognición, sin embargo los trabajos realizados han sido inconclusos. Por tanto el objetivo del este estudio fue estudiar el rendimiento neuropsicológico en niños con desnutrición y obesidad. Se evaluó con pruebas neuropsicológicas (Evaluación neuropsicológica infantil, Escala de inteligencia Wechsler para escolares-IV, Stroop test de colore y palabras, Figura compleja de Rey y el Trail Making Test) a 104 niños (47 niños y 57 niñas) de entre 8 y 12 años. Los resultados muestran que los niños obesos presentan peor rendimiento que los normopeso en memoria, razonamiento abstracto y seguimiento de instrucciones y peor que los desnutridos en memoria y cierre visual. Los niños con desnutrición leve a moderada rindieron igual que los normopeso. Sin embargo, la prevalencia del deterioro fue similar en ambos grupos. En conclusión nuestros resultados muestran que los niños obesos tienen un rendimiento más bajo que los niños desnutridos pero que la prevalencia del deterioro es similar en ambos grupos y en las mismas funciones.

Palabras clave: Estados nutricios, cognición en niños, deterioro neuropsicológico.

Neuropsychological Impairment in Mexican Children with Altered Nutritional States: Mild to Moderate Malnutrition vs. Obesity

Summary

Recently, concern about how eating habits, specifically child malnourishment and obesity affect at cognitive level has

increased. However, the investigation results are inconclusive. Hence, the objective of this research was to study malnourished and obese children's neuropsychological performance. A total of 104 children (47 boys and 57 girls) who were between 8 and 12 years old were evaluated with neuropsychological tests (Child neuropsychological evaluation, Wechsler intelligence Scale for Children-IV, Stroop Color and Word Test, Complex Rey Figure and the Trail Making Test). Results show up that obese children have worse memory, abstract reasoning and following instructions than normal weight children. In addition, obese children have worse memory and visual closure than malnourished children. Low malnourished children had the same performance than normal weight children. However, impairment prevalence was similar in both groups. Concluding, our results show that obese children have lower performance than malnourished children but impairment prevalence is similar in both groups for the same functions.

Keywords: Nutritional status, cognition in children, neuropsychological impairment.

Introducción

Según las estimaciones más recientes de la Food and Agriculture Organization ([FAO], 2008), el número de personas hambrientas en el mundo, en el período de referencia 1990-1992, era de 843 millones de personas, sin embargo para el año 2007 aumentaron a 923 millones es decir 80 millones. Por otra parte, la obesidad infantil también ha aumentado notoriamente, en las últimas décadas considerándola una epidemia (Sigfúsdóttir, Kristjánsson, & Allegrante, 2007), e incluso una pandemia (Malecka-Tendera & Mazur, 2006) especialmente en América Latina (Amigo, 2003).

Particularmente en México, datos específicos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (Olaiz et al., 2006), la prevalencia de baja talla en niños de 5 a 11 años de edad entre el 1999 y el 2006, disminuyó en el sexo masculino de 16.1 a 10.4% y en el sexo femenino de 16.0% a 9.5%. Sin embargo la prevalencia nacional combinada de obesidad en niños de 5 a 11 años, utilizando los criterios de la International Obesity Taskforce (IOTF), fue de 77% para los niños y de, 47% en niñas. Un total de 4,158,800 de escolares con sobrepeso u obesidad. Además estos datos arrojan información sobre la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en el norte de México (Bacardí-Gascón, Jiménez-Cruz, Jones, & Guzmán-González, 2007).

Tradicionalmente se asociaba la obesidad a los países desarrollados y la desnutrición a las sociedades en desarrollo, actualmente, ambas son grandes problemas (los más grandes en materia de nutrición) de los países en desarrollo, pues están ocurriendo a la par. Siendo un desafío para los programas de salud pública (Caballero, 2005; Zlotkin, 2006).

Estos dos problemas, pueden estar relacionados con un patrón de malos hábitos alimenticios preocupante. Los datos en México indican que la proporción de niños en edad escolar y adolescentes que comen pescado, frutas y verduras, es baja; mientras que los que consumen cotidianamente alimentos de alta densidad energética y baja densidad nutricional como refrescos, dulces, botanas saladas y pastelitos, es alta (Ortiz & Ramos, 2008). Además se encontró que el consumo de

grasa saturada rebasa el 30% y el de grasa total el 10%, esto es importante porque la mayoría del consumo de grasa es de origen vegetal y contiene ácidos grasos *trans* que pueden afectar el crecimiento y desarrollo infantil al interferir con el metabolismo de los ácidos grasos esenciales y modificar así las estructuras de las membranas y el metabolismo (González-Castell, González-Cossio, Barquera, & Rivera, 2007).

Así pues, la coexistencia de obesidad y desnutrición en México, presenta dobles desventajas, tanto a nivel de salud pública como a nivel individual (Sánchez-Castillo, Pichardo-Ontiveros, & López-R, 2004). Además las consecuencias de la desnutrición y la obesidad contribuye a aumentar los gastos en la atención de la salud pública (McLachlan, 2006). En los últimos 50 años, se han publicado frecuentemente estudios sobre las relaciones entre nutrición y el estado psicológico mostrando claramente el efecto negativo de la desnutrición en la cognición, el comportamiento, y en el rendimiento físico (Fanjiang & Keinman, 2007; Gale, 2005). Para ejemplificar, Walker, Chang, Powell y Mgrantham-McGregor (2005), encontraron que los efectos de una disfunción cognitiva y educativa en niños desnutridos durante la primera infancia, continúa hasta finales de la adolescencia, aunque el tamaño del déficit varía entre los diferentes estudios de este tipo.

Los niños mexicanos de 3 y 4 grado de escolaridad, que tienen bajo peso al nacer y talla baja para su edad, tienen mayor probabilidad de repetir cursos escolares (García, Padrón, Ortiz-Hernández, Camacho, & Vargas, 2005). Resultados similares se encuentran en la relación entre el estado nutricional y el CI, mostrando que una deficiencia nutricional conlleva a un nivel intelectual más bajo tanto en niños desnutridos como obesos (Navarro-Hernández & Navarro-Jiménez, 2002). Por su parte Gustand et al. (2008) encontraron que las niñas con bajo peso tienen peor rendimiento en la memoria que los niños sanos, con sobrepeso y obesos.

En cuanto a la obesidad, aparte de los efectos adversos para la salud, se cree que puede estar asociada a déficits cognitivos, sin embargo estos al igual que en la desnutrición, no han sido claramente investigados y los estudios que en los que se ha relacionado la obesidad con el rendimiento escolar son limitados (Taras & Potts-Datema, 2005). En un estudio realizado por Gunstad et al. (2008) no encontraron ninguna relación entre el IMC elevado (niños con sobrepeso y en riesgo de sobrepeso) y funciones neuropsicológicas. Así mismo en otro estudio de corte longitudinal no se mostró asociación entre el peso y la inteligencia verbal (Richards, Hardy, Kuh, & Wadsworth, 2002). Sin embargo, Guxens et al. (2009) en un estudio transversal, hallaron que el sobrepeso en niños puede estar asociado con peor rendimiento en habilidades verbales y la función ejecutiva que los niños sanos hipotetizando que los niños que tienen peores habilidades en la función ejecutiva tienen mayor riesgo de tener sobrepeso u obesidad. Recientemente, en un estudio con adolescentes con exceso de peso se descubrió que estos tienen menor rendimiento en funciones ejecutivas como inhibición, flexibilidad, y toma de decisiones (Verdejo-García et al., 2010). Por otro lado, en otro estudio, no se encontrando diferencias en la memoria de trabajo, razonamiento abstracto (medido con matrices) ni en la función verbal semántica (Cserjési, Molnár, Lulminet, & Lénárd, 2007).

Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que comparen simultáneamente ambos problemas de nutrición en el mismo estudio utilizando las mismas pruebas y controlando las principales variables demográficas. Esta comparación puede ser de gran interés ya que permitirá conocer si estas dos condiciones anormales del estado nutricional pueden afectar por igual a los distintos dominios neuropsicológicos. Además, nos permitiría conocer la importancia comparada de los problemas neuropsicológicos en ambos grupos. La prevalencia de los deterioros neuropsicológicos en niños desnutridos y niños obesos nunca ha sido estudiada en el mismo entorno debido, en parte, a la polaridad desnutrición-países pobres vs. obesidad-países ricos. Sin embargo, cada vez más la obesidad está siendo asociada a países en vías de desarrollo.

Por tanto, el objetivo del presente trabajo será estudiar el rendimiento neuropsicológico en niños desnutridos y obesos del mismo contexto socioeconómico y estudiar la prevalencia de dichos deterioros en ambos grupos. Hipotetizamos que ambos grupos presentarán deterioro neuropsicológico y que será diferente el área de daño en ambos grupos.

Método

Participantes

Este estudio fue realizado en dos escuelas de Ciudad Juárez, México donde se reclutaron a 104 niños de entre 8 y 12 años de edad (47 niños y 57 niñas), que cursaban de tercero a sexto de educación primaria. De la muestra, 53 niños eran desnutridos, 25 controles en estado de nutrición normal y 26 obesos. Todos los sujetos provenían de status socioeconómico bajo, de entornos urbanos. Como criterios de exclusión se tomaron la presencia de enfermedades neurológicas (parálisis cerebral, la epilepsia, lesiones cerebrales, síndromes neurológicos detectados) y enfermedades hormonales (diabetes o enfermedades relacionadas con la tiroides). Las características demográficas y clínicas de la muestra se pueden ver en la Tabla 1.

Se consideraron desnutridos los niños que estaban por debajo del 90% del peso esperado para la edad y la talla y como obesos aquellos que tuvieron más del 120% del peso para la talla y la edad. La media de talla, peso e Índice de Masa Corporal (IMC) se presentan en la Tabla 1.

Previamente se les pidió por escrito a los padres que firmaran un consentimiento informado para evaluar a sus hijos. Cabe mencionar que este proyecto, incluyendo el consentimiento informado, fue autorizado por el comité de bioética de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

Material

Medidas Antropométricas

Para la evaluación antropométrica se determinaron medidas básicas (peso y talla) e índices antropométricos (Índice de McLaren, Porcentajes del peso/edad, talla/edad y peso/talla). Las mediciones antropométricas se realizaron según las especificaciones del manual de antropometría del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (Aparicio et al., 2004). El peso se determinó mediante báscula electrónica marca Seca. La talla se midió en posición de pie, con la cabeza colocada de tal forma que el plano de Frankfurt se situaba en posición horizontal, se utilizó estadímetro marca Harpenden. Los estándares de referencia para peso y

talla fueron las curvas y tablas de crecimiento de los Centros para el control y prevención de enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention* [CDC], 2000). Para el diagnóstico del estado nutricio se utilizaron las clasificaciones de McLaren y Read (1975) y Waterlow (1972).

Tabla 1.
Características socio-demográficas y clínica de los participantes

Características socio-demográficas	**Desnutridos**	**Normopeso**	**Obesos**	**F / Chi**	***p***
Edad de la madre: Media (DE)	32.29(4.60)	34.24(5.72)	31.19(4.29)	2,624	0,080
Educación de la madre: % (n)				5,617	0,690
Primaria	10 (5)	8 (2)	15.4 (4)		
Secundaria	34 (17)	36 (9)	36.6 (9)		
Bachillerato	40 (20)	24 (6)	38.5 (10)		
Carrera técnica o comercial	12 (6)	20 (5)	7.7 (2)		
Licenciatura	4 (2)	12 (3)	3.8 (1)		
CI de las madres: Media (DE)	85.26(9.39)	84.28(11.18)	86.03(7.18)	0.225	0.8
Genero de los niños: % (n)				2.318	0.31
Femenino	60.4 (32)	56 (14)	42.3 (11)		
Masculino	39.6 (21)	44 (11)	57.7 (15)		
Edad de los niños: Media (DE)	9 (1.17)	8.88 (0.97)	8.56 (0.58)	1.454	0.24
Estatus socioeconómico (%)					
Bajo	100	100	100		
Actividad física (al menos una hora a la semana) (%)	100	100	100		
Talla	1.27 (0.07)	1.31 (0.07)	1.33 (0.06)		
Peso	24 (3.57)	28.26 (3.90)	39.96 (9.81)		
IMC	18.68 (1.83)	21.44 (2.07)	29.73 (6.26)		

Nota: DE= Desviación Estandar ; IMC = índice de masa corporal

Batería neuropsicológica

Para la evaluación neuropsicológica se seleccionaron pruebas que evaluaran las principales funciones neuropsicológicas así como las principales áreas de cada función. Las pruebas seleccionadas fueron las siguientes:

~Medidas de la Función Ejecutiva

- Actualización:

  - Matrices. Se utilizó la subpreuba de la Escala de inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV), en la cual, el niño debe elegir de entre cinco figuras la adecuada para completar una matriz a la que le falta una parte (Wechsler, 2007).

  - Letras y Números. Se empleó el subtest del WISC-IV (Wechsler, 2007), la tarea consiste en dar oralmente al sujeto un conjunto variado de números y letras, para que el sujeto, en primer lugar ordene oralmente los números en orden ascendente y luego organice oralmente las letras en orden alfabético los números y letras dados previamente.

- Inhibición: Interferencia del Stroop, test de colores y palabras (Golden, 2005). La tarea consiste en medir básicamente la capacidad del individuo para separar los estímulos de nombrar colores y palabras.
- Flexibilidad: TMT-B. El niño debe unir alternativamente círculos con números y letras en forma consecutiva y alfabéticamente (Reitan, 1958).

~Medida de Velocidad de Procesamiento

- Búsqueda de símbolos (WISC-IV). La actividad consiste en que el niño busca e indica dentro de un límite de tiempo específico si los símbolos estímulo son iguales a los del grupo de búsqueda (Wechsler, 2007).

~Medida de Memoria visual

- Test de la figura compleja de Rey. En esta tarea se le presenta al niño una figura geométrica compleja y se le solicita copiarla después de tres minutos, se le solicita al niño dibujar lo que recuerda del modelo anteriormente copiado (Rey, 1987).

~Medidas de memoria auditiva

- Memoria de codificación. Se utilizó la subprueba de la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) (Matute, Rosselli, Ardila, & Ostrosky-Solís, 2007). La actividad consiste en repetir una lista de palabras durante 4 ensayos.
- Memoria de evocación (ENI). Después de media hora se le vuelve a preguntar por las palabras que recuerde de la lista leída cuatro veces (Matute et al., 2007).
- Memoria por claves (ENI). Posteriormente se le pide que mencione las palabras que recuerde de la lista leída cuatro veces, pero esta vez agrupándolas por categorías (Matute et al., 2007).
- Memoria verbal-auditiva (ENI). Por último se lee una nueva lista de palabras y el sujeto tiene que identificar si estaban o no en la lista que se le leyó cuatro veces (Matute et al., 2007).

~Medida del área motora

- Diseño con cubos (WISC-IV). La tarea consiste en construir con varios cubos (con caras rojas, blancas y mixtas) modelos presentados visualmente, en un tiempo limitado (Wechsler, 2007).
- TMT-A. En esta parte el sujeto debe unir círculos numerados de forma consecutiva (Reitan, 1958).

~Medida de Atención

- Cancelación de letras (ENI). La tarea consiste en tachar aquellos ítems objetivos entre otros que son distractores o irrelevantes, en este caso se tacha lo más rápido posible la letra X únicamente cuando ésta, se encuentra precedida por la letra A (Matute et al., 2007).

~Medida de la percepción

- Imágenes superpuestas (ENI). En esta actividad se presentan tres láminas con dibujos superpuestos, en la cual el niño tiene que nombrar los objetos que ve en cada una de ellas (Matute et al., 2007).

- Cierre visual (ENI). En eta tarea, el niño debe identificar objetos dibujados de manera incompleta (Matute et al., 2007).

~Medida de Lenguaje:

- Producción: Fluidez semántica categoría animales. El niño debe decir el mayor número posible de animales en un minuto, se excluyeron palabras repetidas, y derivaciones como “pollo” “pollito”.
- Comprensión: Seguimiento de instrucciones (ENI). Se presenta al niño una lámina que contiene figuras en la cual debe seguir una serie de instrucciones, que se presentan oralmente en orden creciente de dificultad (Matute et al., 2007).

~Medida cognitiva de la madre:

- Beta II (Kellogg & Morton, 2003). Esta prueba mide la inteligencia visual no verbal, incluyendo procesamiento de la información, velocidad de procesamiento, razonamiento especial, razonamiento no verbal y aspectos de la inteligencia fluida. El Beta III consta de cinco subpruebas: Claves, figures incompletas, pares iguales y pares desiguales, objetos equivocados y matrices. El total de las puntuaciones se convierte en el CI.

Procedimiento

Se les pidió su participación en el proyecto a dos escuelas de una zona socioeconómica baja. Se realizó una reunión con los padres de los niños y se les otorgaron consentimientos informados en donde se les explicaba el procedimiento que se llevaría a cabo. A las madres se les aplicó la prueba de inteligencia Beta III, se les preguntó su la edad y su escolaridad. En los días posteriores se tomaron medidas antropométricas de los niños para clasificarlos en base a su estado nutricio y aplicarles las pruebas neuropsicológicas de forma individual. Las pruebas fueron aplicadas en un salón aislado dentro de la escuela a la que pertenecían los niños durante las horas de clase. Además, se les entregó a los padres un cuestionario que incluía preguntas acerca de su desarrollo y sobre posibles enfermedades.

Análisis estadísticos

La variable de agrupación o independiente fue el estado nutricional dividido en tres grupos: obesos, normopeso y desnutridos. Como variables dependientes se utilizó la puntuación cada una de las subpruebas neuropsicológicas:

- Matrices (Mtr): Puntuación directa en el subtest matrices.
- Letras y números (LyN): Puntuación directa en el subtest letras y números.
- Interferencia del Stroop (Intf Stp): Puntuación directa en el subtest interferencia del stroop.
- Trail making test forma A (TMT-A): Puntuación directa en el subtest trail making test forma A.
- Trail making test forma B (TMT-B): Puntuación directa en el subtest trail making test forma B.
- Búsqueda de símbolos (Bsq Sim): Puntuación directa en el subtest búsqueda de símbolos.
- Test de la figura compleja de Rey memoria (Rey Mem): Puntuación directa en el subtest de la figura compleja del Rey memoria.
- Memoria de codificación (Mem Cod): Puntuación directa en el subtest memoria de codificación.
- Memoria de evocación (Mem Evo): Puntuación directa en el subtest memoria de evocación.

- Memoria por claves (Mem Cl): Puntuación directa en el subtest memoria por claves.
- Memoria verbal-auditiva (Mem ver-aud): Puntuación directa en el subtest memoria verbal-auditiva.
- Diseño con cubos (Cubos): Puntuación directa en el subtest diseño con cubos.
- Cancelación de letras (Canc letr): Puntuación directa en el subtest cancelación de letras.
- Imágenes superpuestas (Img sup): Puntuación directa en el subtest imágenes superpuestas.
- Cierre visual (Cier Vis): Puntuación directa en el subtest cierre visual.
- Fluidez semántica categoría animales (animales): Puntuación directa en el subtest de fluidez semántica categoría animales.
- Seguimiento de instrucciones (Seg Inst): Puntuación directa en el subtest seguimiento de instrucciones.

Para estudiar las posibles diferencias entre los grupos, se realizó un análisis de varianza siendo el factor la variable grupo y las variables dependientes las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas. Se estandarizaron las puntuaciones de cada niño en cada variable utilizando como media y desviación típica la del grupo de normopeso, para conocer la prevalencia del deterioro neuropsicológico. A partir de ahí, se aplicaron los criterios de severidad del deterioro propuestos por Heaton, Grant y Matthews (1991) y, se consideró "deterioro leve" todas las puntuaciones situadas entre 1.5 y 2 desviaciones típicas y deterioro "moderado a grave" todas las puntuaciones a más de 2 desviaciones del grupo de normopeso. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 17.

Resultados

En primer lugar, se comprobó que los tres grupos estaban igualados en edad, género, estatus socioeconómico y horas de actividad física a la semana. Además, los tres grupos también estaban igualados en la edad de la madre, su nivel de estudios y su CI (ver Tabla 1).

Posteriormente, se procedió a estudiar las posibles diferencias entre los grupos en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas. Los resultados mostraron que el grupo de niños obesos rendían significativamente menos que los niños normopeso en razonamiento abstracto [$F_{(2,101)}$= 4,429; p<0,014], codificación en el test de memoria [$F_{(2,101)}$= 4,049; p<0,020] y seguimiento de instrucciones [$F_{(2,101)}$= 4,154; p<0,018]. Por otro lado, obtuvieron peores puntuaciones que el grupo de desnutridos leves en la evocación del subtest de memoria [$F_{(2,101)}$= 3,799; p<0.026] y el cierre visual [$F_{(2,101)}$= 3,993; p<0.021] (ver Tabla 2).

Por último, utilizando los criterios de Heaton et al. (1991) se encontró que entre el 11,3% al 7,5% de los niños desnutridos leves presentaban un deterioro clínicamente leve en memoria, lenguaje y actualización de la función ejecutiva y clínicamente grave en cierre visual, memoria y seguimiento de instrucciones (ver Tabla 3). En el grupo de obesos, entre el 26,9% al 7,5%, presentaban deterioro clínicamente leve en memoria y clínicamente grave en cierre visual, memoria y seguimiento de instrucciones (ver Tabla 3).

Discusión

El propósito de este trabajo fue comparar el rendimiento neuropsicológico de los niños mexicanos obesos y desnutridos en edades

de 8 a 12 años. Nuestros resultados mostraron que los niños obesos tienen un peor desempeño en actualización, comprensión de lenguaje y memoria por clave en comparación con los niños normopeso. En memoria de evocación y percepción los obesos tienen peores resultados que los niños desnutridos. Sin embargo, la prevalencia de dichos deterioros fue similar y en las mismas funciones.

Encontramos que la obesidad infantil afecta más a las habilidades neuropsicológicas que la desnutrición leve a moderada. De hecho estos últimos mostraron un mismo rendimiento que el grupo control en términos de grupo. Por otro lado estos resultados no pueden ser explicados por el CI, los años de escolaridad la edad de las madres, nivel socieconómico ni el grado de actividad física de los niños ya que los grupos estaban igualados en estas variables.

Nuestros datos encontrados en el grupo de niños obesos van en congruencia con la creciente literatura que muestra alteraciones neuropsicológicas en niños obesos (Boeka & Loken, 2008). En adultos Gunstad, Paul, Cohen, Tate y Gordon (2006) encontraron que la obesidad está asociada a un pobre rendimiento de la memoria y sus resultados sugieren que no se limitan a edades adultas.

Sin embargo, nuestros datos no coinciden con otros estudios sobre rendimiento neuropsicológico en niños desnutridos (Fanjiang & Keinman, 2007; Gale, 2005; Walker et al., 2005). Se ha encontrado que los niños desnutridos que tienen peor rendimiento neuropsicológico en comparación con los controles en flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, comprensión verbal, memoria y percepción visual (Kar, Rao, & Chandramoulil, 2007). Probablemente, la ausencia de diferencias se deba a que los niños de nuestra muestra presentaban desnutrición en estado leve.

Aunque en las comparaciones de grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de desnutridos y de normopeso, los análisis de criterios clínicos de deterioro muestran que un porcentaje relevante de estos niños presentaban alteraciones neuropsicológicas. Probablemente, la ausencia de más diferencias entre los grupos clínicos sea debido a que también se encuentran un porcentaje de niños obesos con deterioro neuropsicológico. Esto demuestra la necesidad de ampliar los necesarios análisis de grupo a análisis a nivel del individuo que muestre la importancia clínica del problema en estudio.

Es de destacar que aunque la desnutrición y la obesidad representan problemas nutricionales diferentes, en nuestro estudio el patrón de deterioro clínico ha sido similar, tanto en porcentaje como en áreas afectadas, sugiriendo que pueden compartir alteraciones en mecanismos neuropsicológicos similares. Futuras investigaciones deberán dichas coincidencias.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones en cuanto a la prevención e intervención. A nivel escolar, es importante considerar que los deterioros neuropsicológicos encontrados como problemas de memoria, función ejecutiva o lenguaje pueden tener influencia en el rendimiento académico de los niños (Guxens et al. 2009; Kar et al., 2007; Verdejo-García et al., 2010). Aunque no son la única causa de fracaso escolar en niños desnutridos y obesos, la relación entra las alteraciones neuropsicológicas y el

rendimiento académico en estos grupos debería ser estudiado en el futuro. Por otro lado, también se debería investigar la utilidad de programas de intervención neuropsicológica sobre estas alteraciones.

Estos resultados podrían estar limitados por algunos factores. En primer lugar, en nuestro grupo no se incluyeron niños con desnutrición grave y debido al carácter transversal del estudio, no se conoce la cronicidad de los estados nutricios presentados en los niños. Por otro lado, debido a que los estudios se realizaron en dos colegios de una zona de la Ciudad de Juárez, todas las familias pertenecían al mismo estatus socioeconómico. Por lo que se deben hacer más estudios tomando en cuenta estas variables.

En resumen, nuestro estudio ha encontrado que los niños obesos presentan peor rendimiento neuropsicológico que los desnutridos y los normopeso aunque la prevalencia de dichos deterioros es similar en ambos grupos.

Referencias

Amigo, H. (2003). Obesidad en el niño en América Latina: Situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cadernos de Saúde Pública,* 19 (1), 163-170.

Aparicio, R. M., Estrada, A. L., Fernández, C., Hernández, R. M., Ruiz, M., Ramos, D., et al. (2004). *Manual de Antropometría* (2a. ed.). México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CONACYT.

Bacardí-Gascón, M., Jiménez-Cruz, A., Jones, E., & Guzmán-González, V. (2007). Alta prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en niños escolares entre 6 y 12 años de edad. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 64*, 362-369.

Boeka, A. G., & Loken, K. L. (2008). Neuropsychological performance of a clinical simple of extremely obese individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology, 23*, 467-474.

Caballero, B. (2005). A nutrition paradox: Underweight and obesity in developing countries. *The New England Journal of Medicine, 352*, 1514-1517.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2000). Percentile data files with LM values. CDC National Center for Health Stadistics. Recuperado el 4 de agosto de 2009, desde http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm

Cserjési, R., Molnár, D., Luminet, O., & Lénárad, L. (2007). Is there any relationship between obesity and metal flexibility in children? *Appetite, 49*, 675-678.

Fanjiang, G., & Kleinman, R. (2007). Nutrition and performance in children. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 10*, 342-347.

Food and Agriculture Organization. (2008). El estado de la inseguridad alimentaria alimentaria en el mundo. Italia: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

Gale, C. (2005). Height and intelligence. *International Journal of Epidemiology, 34*, 678-679.

García, E. M., Padrón, R. J., Ortiz-Hernández, L., Camacho, R. M., & Vargas,

O. R. (2005). Efecto de la desnutrición sobre el desempeño académico de escolares. *Revista Mexicana de Pediatría, 72*(3), 117-125.

Golden, C. J. (2005). *Stoop, Test de Colores y Palabras* (4a. ed.) Madrid: Ediciones TEA.

González-Castell, D., González-Cossio, T., Barquera, S., & Rivera, J. A. (2007). Alimentos industrializados en la dieta de los preescolares mexicanos. *Salud Pública de México, 49*(5), 345-356.

Gustand, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., & Gordon, E. (2006). Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. *Eating and Wight Disorders, 11*(1), 15-19.

Gunstad, J., Spitznagel, M. B., Paul, R. H., Cohen, R. A., Kohn, M., Luyster, F. S., et al. (2008). Body mass index and neuropsychological function in healthy children and adolescents. *Appetite, 50*, 246-251.

Guxens, M., Méndez, M. A., Julvez, J., Plana, E., Forns, .J, Basagaña, X., Torrent, M., & Sunyer, J. (2009). Cognitive function and overweight in preschool children. *American Journal of Epidemiology, 170*, 438-446.

Heaton, R. K., Grant, L., & Matthews, C. G. (1991). Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan battery (norms, manual and computer program). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Kar, B.R., Rao, S. L. & Chandramouli, B.A. (2008). Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and Brain Functions, 4*(31) doi:10.1186/1744-9081-4-31.

Kellogg, C. E., & Morton, N. W. (2003). *Beta III.* México: Manual Moderno.

Malecka-Tendera, E., & Mazur, A. (2006). Childhood obesity: A pandemic of the twenty-first century. *International Journal of Obesesity, 30*, S1-S3.

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).* México: Manual Moderno.

McLachlan, M. (2006). Tackling the child malnutrituion problem: From what and why to how much and how. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrituion, 43*(3), 38-43.

McLaren, D. S., & Read, W. W. C. (1975). Weigth/length classification of nutritional status. *Lacent, 2*, 219-221.

Navarro-Hernández, Q., & Navarro-Jiménez, R. (2002). Evaluación de la relación entre el estado nutricio e índice de coeficiente intelectual en niños escolares. *Revista de la Facultad de Medicina, 45*, 204-207.

Olaiz, G., Rivera, J., Shamah, T., Rojas, R., Villalpando, S., Hernández, M., & Sepúlveda, J. (2006). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANULT).* México: Instituto Nacional de Salud Pública.

Ortiz, L., & Ramos, N. (2008). Nutrición y alimentación de los niños y adolescentes mexicanos. Primera parte: Deficiencias nutrimentales. *Revista Mexicana de Pediatría, 75* (4), 175-180.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills, 8*, 271-276.

Rey, A. (1987). *Test de Copia de la Figura Compleja (Rey).* Madrid: EdicionesTEA.

Richards, M., Hardy, R., Kuh, D., & Wadsworth, M. (2002). Bithweigh, postnatal growth and cognitive function in a national UK bith cohort. *International Journal of Epidemiology, 31*(2), 342-348.

Sánchez-Castillo, P., Pichardo-Ontiveros, E., & López-R, P. (2004). Epidemiología de la obesidad. *Gaceta Médica de México, 140* (Supl. 2), 3-20.

Sigfúsdóttir, I. D., Kristjánsson, A. L., & Allegrante, J. P. (2007). Health behavior and academic achievement in Icelandic school children. *Health Education Research, 22* (1), 70-80.

Taras, H., & Potts-Datema, W. (2005). Obesity and student performance at school. *Journal of School Health, 75*, 291-295.

Verdejo-García, A., Pérez-Exposito, M., Schmidt-Rio-Valle, J., Fernández-Serrano, M. J., Cruz, F., Pérez-García, M., et al. (2010). Selective alterations within executive functions in adolescents with excess weight. *Obesity, 18*(8), 1572-1578.

Waterlow, J. C. (1972). Classification and definition of protein calorie malnutrition. *British Medical Journal, 3*, 566-569.

Walker, S. P., Chang, S. M., Powell, C. A., & Mgrantham-McGregor, S. (2005). Effects of early childhood psychosocial stimulation and nutritional supplementation on cognition and education in growth-stunted Jamaican children: Prospective cohort study. *Lancet, 366,* 1804-1807.

Wechsler, D. (2007). *Escala de inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV).* México: Manual Moderno.

Zlotkin, S. (2006). Priorities in nutritional rehabilitation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 43*, s66-s71.

Tabla 2.
Media, desviación típica y significación de las diferencias entre los grupos.

Función	Área	Prueba	Desnutridos	Normopeso	Obesos	F	*P*	posthoc
			M (DE)	M (DE)	M (DE)			
Velocidad de procesamiento		Busqueda de Símbolos	17.11 (5.08)	18 (4.42)	17.50 (3.88)	0.313	0.732	
Motora	Viso-constructiva	Diseño con cubos	21.81 (8.87)	19.64 (8.20)	20.57 (5.44)	0.671	0.513	
	Viso-perceptiva	TMT A	93.55 (44.5)	87.40 (30.37)	85.38 (29.63)	0.476	0.623	
Percepción		Cierre visual	4.05 (1.40)	4.04 (0.97)	3.26 (1)	4	0.021	D>O; NP=(O,D)
Atención	Atención selectiva	Cancelación de letras	20.03 (7.82)	20.36 (6.61)	20.26 (5.19)	0.021	0.979	
Memoria	Visual	Rey (memoria)	11.57 (6.61)	11.90 (6.37)	10.35 (6.74)	0.413	0.663	
	Verbal	Codificación	21.41 (7.46)	21.80 (5.91)	19.42 (5.44)	1	0.367	
		Evocación	6.81 (2.51)	6.76 (1.71)	5.42 (1.90)	4	0.026	D>O; NP=(O,D)
		Por Claves	6.84 (2.22)	7.24 (1.76)	5.73 (1.75)	4	0.020	NP>O; D=NP
		Auditiva	21.09 (2.79)	20.88 (3.10)	20.46 (1.72)	0.43	0.652	
Función ejecutiva	Actualización	Matrices	12.16 (3.79)	13.72 (4.13)	10.69 (2.61)	4	0.014	NP>O; D=NP
		Letras y Números	9.62 (5.06)	10.12 (6.61)	9.46 (5.84)	0.097	0.908	
	Inhibición	Stroop	-1.96 (5.29)	-0.085 (6.94)	-0.828 (6.94)	1	0.370	
	Flexibilidad	TMT B	193.38 (80.04)	200.90 (98.21)	186.46 (73.40)	0.181	0.835	
Lenguaje	Producción	Animales	9.92 (3.44)	9.96 (3.34)	10.46 (3.11)	0.242	0.785	
	Comprensión	Seguimiento de instrucciones	7.66 (1.38)	7.88 (1.17)	6.88 (1.36)	4	0.18	NP>O; D=NP

Nota: M=Media; DE= Desviación Estandar; p < .05

Tabla 3.
Porcentaje de niños con criterios clínicos de deterioro leve, moderado a grave y global.

Función	Área	Prueba	Leve % (n)		Moderado a grave % (n)		Global % (n)	
			Desnutridos	Obesos	Desnutridos	Obesos	Desnutridos	Obesos
Velocidad de procesamiento		Búsqueda de Símbolos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Motora	Viso-constructiva	Diseño con cubos	7.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.5 (4)	0 (0)
	Viso-perceptiva	TMT A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Percepción		Cierre visual	0 (0)	0 (0)	11.3 (6)	19.2 (5)	11.3 (6)	19.2 (5)
Atención	Atención selectiva	Cancelación de letras	3.8 (2)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	7.5 (4)	0 (0)
Memoria	Visual	Rey memoria	9.4 (5)	11.5 (3)	0 (0)	0 (0)	9.4 (5)	11.5 (3)
	Verbal	Codificación	11.3 (6)	3.8 (1)	7.5 (4)	7.7 (2)	18.3 (10)	15.2 (6)
		Evocación	7.5 (4)	15.4 (4)	7.5 (4)	11.5 (3)	15 (8)	26.9 (7)
		Por Claves	3.8 (2)	19.2 (5)	7.5 (4)	7.7 (2)	11.3 (6)	26.9 (7)
		Auditiva	1.9 (1)	3.8 (1)	3.8 (2)	0 (0)	5.7 (3)	3.8 (1)
Función Ejecutiva	Actualización	Matrices	7.5 (4)	3.8 (1)	0 (0)	3.8 (1)	7.5 (4)	7.6 (2)
		Letras y Números	7.5 (4)	11.5 (3)	0 (0)	0 (0)	7.5 (4)	11.5 (3)
	Inhibición	Stroop	5.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
	Flexibilidad	TMT B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lenguaje	Producción	Animales	9.5 (5)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	9.5 (5)	1.9 (1)
	Comprensión	Seguimiento de instrucciones	5.7 (3)	19,2 (5)	7.5 (4)	11.5 (3)	13.2 (7)	19 (7)

Nota: n=número de niños