

María José Torres-Prioris^(1,2), Guadalupe Dávila^(1,2), Marcelo L. Berthier⁽¹⁾, Nuria Roé⁽³⁾, Antonio Gutiérrez⁽³⁾, Sean Froudish Walsh⁽⁴⁾, Julia De Sebastián⁽⁵⁾, Isabel Leiva Madueño⁽⁵⁾, Carmen García Sánchez⁽⁵⁾

Unidad de Neurología Cognitiva y Afasias Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES). Universidad de Málaga⁽¹⁾, Departamento de Psicobiología y Metodología de las CC. del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad de Málaga⁽²⁾, Unidad de Imagen Molecular Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES). Universidad de Málaga⁽³⁾, Fishberg Department of Neuroscience and Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA⁽⁴⁾, Unidad de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona⁽⁵⁾

INTRODUCCIÓN

Afasia es la pérdida total o parcial de lenguaje secundaria a daño cerebral, siendo el ictus la causa más frecuente^{1,2}. Actualmente, existe creciente evidencia que señala que la afasia post-ictus (API) se asocia a déficits cognitivos no lingüísticos que interfieren con el proceso de rehabilitación.³ Varios estudios han sugerido que los pacientes con afasia presentan déficits en diferentes componentes atencionales, y que éstos afectan negativamente sus habilidades lingüísticas.³ No obstante, las investigaciones realizadas hasta ahora se han dirigido principalmente a estudiar la relación entre atención auditiva y lenguaje, siendo pocos los que han explorado los déficits en atención visual entre pacientes con API, y actualmente no existen conclusiones claras al respecto. Los mecanismos atencionales están modulados por la actividad de diferentes sistemas de neurotransmisión, entre ellos el sistema colinérgico tiene un papel muy importante.⁴ Estudios experimentales en animales y humanos apoyan esta idea.⁴

El presente trabajo se estructura en 3 partes. En el estudio 1 analizamos la prevalencia de los déficits de atención visual en una muestra de pacientes con API. Los resultados obtenidos en una tarea de tiempo de reacción (TR) visual en una muestra relativamente amplia de paciente con API crónica se compararon con los resultados de un grupo de sujetos controles. En el estudio 2 exploramos si la modulación colinérgica con donepezilo tiene efectos positivos en los déficits de atención visual. Se compararon las medidas de TR de un grupo que recibió donepezilo y otro de placebo, en un estudio randomizado, doble ciego con diseño de grupos paralelos en un grupo con API crónica. Finalmente, en el estudio 3 perseguimos un doble objetivo. Primero, estudiar el efecto selectivo de la potenciación colinérgica en una tarea de atención visual, comparando el rendimiento de un grupo de pacientes con API tratados con donepezilo con un grupo que recibió modulación glutamatérgica con memantina. Segundo, estudiar con neuroimagen funcional (¹⁸FDG-PET Y fMRI) los cambios cerebrales inducidos por el donepezilo en áreas que modulan la atención y denominación, así como explorar las diferencias neurales entre buenos y malos respondedores a la intervención farmacológica

PARTICIPANTES Y MÉTODO

Estudio 1: Pacientes con API vs controles sanos

80 adultos participaron en este estudio: 55 pacientes con API y 25 sujetos sanos. **Evaluación de atención visual:** Se utilizó la versión abreviada en español del California Computerized Assessment Package (SART-CalCAP).⁵ El SART-CalCAP incluye: *TR Simple* (el participante debe presionar una tecla tan pronto como vea en la pantalla cualquier número entre 0 y 9), *TR Complejo* (presionar una tecla cuando vean un número específico, por ejemplo "7"), *TR Secuencial 1* (debe presionar una tecla tan pronto como vea dos números iguales seguidos) *TR Simple 2* (debe presionar una tecla tan pronto como vea dos números en orden creciente seguidos)

Estudio 2: Donepezilo vs Placebo en pacientes con API

Estudio de grupos paralelos, doble ciego, randomizado, contralado con placebo, **Tratamiento farmacológico:** donepezilo (n = 13), placebo (n = 13). **Evaluación conductual:** SART-CalCAP, Western Aphasia Battery (WAB) y subtest de denominación por frecuencia de la batería Evaluación Psicolingüística de la Afasia (EPLA 52)

Estudio 3: Donepezilo vs Memantina y correlatos neurales en pacientes con API

Parte 1: Donepezilo (n = 10), memantina (n = 14).

Evaluación de atención visual: SART-CalCAP

Parte 2: Donepezilo (n = 10). Tomografía por emisión de positrones de ¹⁸Fluorodeoxyglucosa (¹⁸FDG-PET) e imagen de resonancia magnética nuclear funcional (fMRI) durante una tarea de denominación por frecuencia (PALPA 52).

REFERENCIAS

- Berthier, M. L., Green, C., Higuera, C., Hinojosa, J., & Martín, M. C. (2006). A randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia. *Neurology*, 67(9) 1687-1689
- Berthier, M. L., Green, C., Lara, J. P., Higuera, C., Barbancho, M. A., Dávila, G., & Pulvermüller, F. (2009). Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Annals of Neurology*, 65(5), 577-585. doi:10.1002/ana.21597.
- Murray, L. L. (2012). Attention and other cognitive deficits in aphasia: Presence and relation to language and communication measures. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 21(2), S51-64.
- Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain research reviews*, 51(2), 145-160.
- Miller, E. N. (1999). *CalCAP, California Computerized Assessment Package Manual*. Los Angeles: Norland Software.

RESULTADOS

ESTUDIO 1



El grupo de pacientes con API presenta tiempos de reacción significativamente mayores y respuestas menos precisas que los sujetos controles. * p < 0.05 (test t Student, dos colas).



18 con déficits en tiempo de reacción y precisión, 5 con déficit sólo en tiempo de reacción y 15 con sólo déficits de precisión. 17 no presentan déficits de atención (criterio: TR > 2 DS controles)

ESTUDIO 2



Se observa reducción significativa en el TR secuencial 1 y 2 en el grupo de pacientes tratados con donepezilo en comparación al grupo placebo. * p < 0.05 (test t Student, dos colas).



Las medidas de gravedad de la afasia (WAB-AQ) y denominación (EPLA-52) mejoraron más en el grupo tratado con donepezilo. * p < 0.05 (test t Student, dos colas).

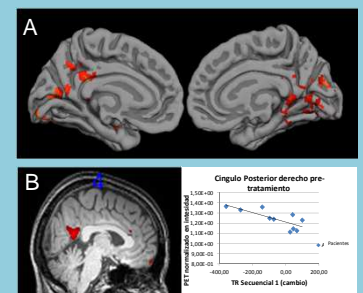
ESTUDIO 3

Parte 1: Donepezilo vs Memantina



Los respondedores (incremento en el WAB > 5 puntos al donepezilo) tienen tiempos de reacción menores y respuestas más precisas en el TR Secuencial 1 (test t Student, dos colas).

Parte 2: Correlatos neurales



- Potencial aumento de materia gris en "respondedores" al tratamiento con donepezilo (incremento en el WAB > 5 puntos) comparado con los "no respondedores".
- Los respondedores presentan mayor metabolismo basal en cíngulo posterior, y éste correlaciona con un mayor decremento en el TR secuencial 1 tras el tratamiento comparado a no respondedores

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Estudio 1: Nuestros hallazgos aportan nueva evidencia en favor de la idea que los pacientes con API tienen peor rendimiento en tareas de atención visual en comparación a sujetos controles, particularmente en tareas complejas con alta demanda cognitiva.

Estudio 2: Demostramos que la potenciación de la neurotransmisión colinérgica tiene efectos favorables sobre los déficits de atención visual en pacientes con API crónica.

Estudio 3: Primero, mostramos que la modulación colinérgica con donepezilo proporciona mayores beneficios que la modulación glutamatérgica con memantina en tareas de atención visual. Segundo, observamos que el metabolismo basal de estructuras relacionadas con la red atencional por defectos (cíngulo posterior/precuneo) es mayor en respondedores al tratamiento que en no repondedores, y que la mejora en atención correlaciona con mayor captación basal en estas zonas.