



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Sistema fronto-basal y aprendizaje incidental

Juan Deus Yela



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

+D-908

(5)

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOBIOLOGÍA CLÍNICA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Programa de Doctorado: Neuropsicología (1990-91/1991-92)

SISTEMA FRONTO-BASAL Y APRENDIZAJE INCIDENTAL

Trabajo presentado por:

JUAN DEUS YELA



Para optar al título de Doctor en Psicología

Director de la tesis: Carme Junqué i Plaja

Barcelona, 1995



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat de Psicologia

Departament de Psicobiologia
i Psiquiatria Clínica

Passeig de la Vall d'Hebron, 171
08035 Barcelona
Tel. (93) 402 10 80
Fax. (93) 402 15 84



*Dra. CARME JUNQUÉ i PLAJA, Catedrática de Psicobiología de la
Universidad Complutense de Madrid,*

CERTIFICA:

*Que el trabajo de investigación: 'SISTEMA FRONTO-ESTRIADO Y
APRENDIZAJE INCIDENTAL', presentado por D. JUAN DEUS YELA como
TESIS DOCTORAL ha sido realizado bajo mi dirección y reúne en mi opinión
las condiciones exigidas para ser leído y defendido ante el Tribunal
correspondiente.*

Fdo.: CARME JUNQUÉ i PLAJA

Barcelona, a 4 de Septiembre de 1995





AGRADECIMIENTOS

Desearía expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su soporte científico, profesional o personal han hecho posible que este trabajo pueda haber llegado a buen puerto.

Hace tiempo decidí dedicar todo mi esfuerzo en formarme en el ámbito de la Neuropsicología. Para ello tuve que dejar otros ámbitos que en aquellos años de estudiante universitario me atraían. Lo difícil era encontrar a alguien que realmente pudiera enseñarme los conocimientos de esta compleja y apasionante disciplina. Tuve la suerte de que una compañera de estudios, ahora ya en el olvido, me orientó a la Dra. Carme Junqué. Fue el mejor regalo de fin de carrera que podía haberme hecho. A la Dra. Carme Junqué debo no sólo la posibilidad de poder haber realizado este arduo trabajo, sino toda mi trayectoria profesional y formación desde hace cinco años. Admiro de mi directora la paciencia, dureza, racionalidad y seriedad con que me ha dirigido la tesis, tarea difícil dado mi propio carácter.

Mis agradecimientos también van dirigidos al Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Cruz i San Pablo de Barcelona, y a todos los miembros que lo componen. Al Dr. Josep Grau i Veciana, jefe del servicio, y al Dr. Toni Escartín por ofrecerme la posibilidad de trabajar y estudiar a los pacientes de Huntington; al Dr. Carles Roig por ayudarme a buscar y estudiar desinteresadamente algunos de los pacientes con lesión vascular. Muy especialmente al Dr. Josep Lluís Martí-Vilalta que me ofreció la posibilidad de estudiar a los pacientes con patología vascular y siempre estaba dispuesto a resolver, con inapreciable interés, las cuestiones clínicas que me pudieran surgir; y al Dr. Jaume Kulisevsky Bojarski por su interés en el curso del trabajo y los ánimos infundados para que lo llevara a buen término.

A la Dra. Matil Calopa por su desinteresada ayuda e interés, y las horas dedicadas en su selección, al ofrecerme la ocasión de estudiar a sus pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Huntington que controla en el Servicio de Neurología del Hospital 'Prínceps d'Espanya' de Bellvitge.

Desearía manifestar mi agradecimiento a los miembros de la Unidad Funcional de Psicobiología Clínica del Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica de la Facultad de Psicología de la Universidad de Barcelona del que fui becario de FPI, y especialmente al Dr. Miquel Sánchez Turet por permitirme contar con la infraestructura y proporcionarme todo el soporte científico y profesional durante la realización de este estudio. Agradecer muy especialmente al Dr. Pere Vendrell su predisposición a la resolución de dudas sobre el tratamiento estadístico de los datos.

Al Dr. Jesús Pujol por su apoyo constante y su confianza en la realización del presente trabajo y los valiosos consejos que me han ayudado a esclarecer conceptos equívocos.

A la Dra. Marisa Arnedo, al Dr. Raúl Espert y a la Dra. Ana Malajelada por su entusiasmo, interés y ánimos para que finalizara el presente trabajo.

A mis compañeros de Doctorado, amigos y compañeros de fatigas e incertidumbres: M^aAngels Jurado, María Mataró, Carme Garcia, Katia Verger.

A mi familia. Mis padres que con su amor y confianza han supuesto importantes baluartes que han estimulado el ímpetu necesario para llevar a cabo esta tesis. Mi adorado hijo Guillem por permitirme robarle un poco de su tiempo de juego. A mi querida y amada esposa, quien ha soportado estoicamente mis malhumores y desengaños durante la realización de este trabajo. Su presencia y cariño, que en todo momento me ha proporcionado, me han alentado día a día para llegar hasta el final.

Finalmente, agradecer a todos los pacientes y voluntarios que han permitido formar parte de este estudio y que sin ellos sin duda alguna no se hubiera podido llevar a cabo la presente tesis doctoral.

Agradezco a la Generalitat de Catalunya la concesión de una beca de Formación de Personal Investigador, que facilitó sustancialmente la preparación y elaboración de este trabajo, durante los años 1991, 1992, 1993 y 1994.

Agradezco a la DGICYT al proyecto "Funciones Cognitivas del Sistema Fronto-Basal" (PM91-0161), que permitió financiar en parte este trabajo.

A mi inolvidable y querida tía, Angelita

Como todo el mundo, sólo tengo a mi servicio tres medios para evaluar la existencia humana: el estudio de mí mismo, que es el más difícil y peligroso, pero también el más fecundo de los métodos; la observación de los hombres, que logran casi siempre ocultarnos sus secretos o hacernos creer que los tienen; y los libros, con los errores particulares de perspectiva que nacen entre sus líneas. La palabra escrita me enseñó a escuchar la voz humana... En cambio, y posteriormente, la vida me aclaró los libros.

(Memorias de Adriano, de Marguerite Yourcenar)

ÍNDICE

	Página
I. APARTADO TEÓRICO	1-162
1. Definición y concepto de memoria	1
2. Sistemas segregados en la memoria	4
3. Aprendizaje incidental	11
4. Estructuras neuroanatómicas implicadas en la memoria	18
4.1. Implicación de las partes mediales de los lóbulos temporales, el diencéfalo y el cerebro basal anterior en la memoria	20
4.2. Implicación del lóbulo frontal en la memoria	24
4.3. Los ganglios basales	29
4.3.1. Anatomía de los ganglios basales	29
4.3.2. Neurofisiología de los ganglios basales	32
4.3.3. Implicación de los ganglios basales en la memoria	36
5. La enfermedad de Huntington	43
5.1. Breve revisión histórica de la enfermedad de Huntington	43
5.2. Estudios epidemiológicos	44
5.3. Factores genéticos	47
5.4. Sintomatología clínica de la enfermedad de Huntington	51
5.4.1. Clínica neurológica	52
5.4.2. Cambios de personalidad, afecto y humor	54
5.4.3. La demencia en la enfermedad de Huntington	57

	Página
5.5. Neuropatología	60
5.6. Neuroquímica	67
5.6.1. Estudios sobre el nivel de concentración de diversos neurotransmisores implicados en la enfermedad de Huntington	68
5.6.2. Neuropéptidos implicados en la enfermedad de Huntington	74
5.6.3. El glutamato en la enfermedad de Huntington	78
5.6.4. Estudio de los receptores para los distintos neurotransmisores implicados en la enfermedad de Huntington	79
5.6.5. Alteraciones neuroendocrinológicas en la enfermedad de Huntington	81
5.6.6. Modelo explicativo de la degeneración neuronal selectiva en la enfermedad de Huntington	82
5.7. Estudios de neuroimagen	85
5.7.1. Tomografía Computadorizada (TC)	85
5.7.2. Resonancia Magnética (RM)	89
5.7.3. Flujo sanguíneo cerebral focal y metabolismo cerebral	92
5.7.4. Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)	94
5.7.5. Tomografía por Emisión de Fotones (SPECT)	96
5.8. Estudios neurofisiológicos (Potenciales Evocados)	97
5.9. Deterioro neuropsicológicos en la Enfermedad de Huntington	100
5.9.1. Perfil de los factores de inteligencia	103
5.9.2. El lenguaje en los pacientes con enfermedad de Huntington	108

5.9.3. Deterioro de las funciones mnésicas	110
5.9.3.1. Memoria de fijación	114
5.9.3.2. Memoria remota	120
5.9.3.3. Aprendizaje procedimental	122
5.9.3.4. Memoria implícita	126
5.9.4. El procesamiento visoespacial en la enfermedad de Huntington	130
5.9.5. Déficits neuropsicológicos relacionados con la disfunción del lóbulo frontal	135
5.10. Diferencias en el patrón de deterioro neuropsicológico entre la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer	138
5.11. Detección presintomática de la enfermedad de Huntington	147
6. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con lesiones vasculares unilaterales en el núcleo caudado	153
7. Calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	157
II. APARTADO EXPERIMENTAL	163-234
1. Planteamiento e hipótesis	163
2. Método	173
2.1. Sujetos de estudio	173
2.1.1. Pacientes con enfermedad de Huntington	173
2.1.2. Pacientes con enfermedad de Alzheimer	179
2.1.3. Pacientes con calcificaciones en los ganglios basales	184

	Página
2.1.4. Pacientes con lesión unilateral en los ganglios basales de etiología vascular	188
2.1.5. Grupos control	193
2.2. Material	200
2.2.1. Evaluación de la capacidad funcional de la enfermedad de Huntington	200
2.2.2. Evaluación clínica de la demencia	202
2.2.3. Evaluación del estado cognitivo de la enfermedad de Alzheimer	203
2.2.4. Evaluación clínica de la capacidad funcional de pacientes con calcificaciones bilaterales (CGB) y pacientes con lesiones vasculares focales unilaterales en los ganglios basales (AVC)	205
2.2.5. Cuestionario de obsesiones de Frankel y colaboradores	205
2.2.6. Pruebas neuropsicológicas	207
2.2.6.1. Aprendizaje incidental	211
2.2.6.2. Aprendizaje procedimental	216
2.2.6.3. Memoria inmediata	217
2.2.6.4. Funciones visoespaciales y visoperceptivas	222
2.2.6.5. Funciones frontales	224
2.2.6.6. Funciones cognitivas generales	230
2.3. Procedimiento	232
2.4. Análisis estadístico	233

	Página
III. RESULTADOS	235-391
1. Análisis estadístico del aprendizaje incidental del espacio	235
1.1. Comparación de las K medias observadas para cada muestra de pacientes y sus respectivos grupos control	236
1.1.1. Muestra de pacientes con enfermedad de Huntington	236
1.1.2. Muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer	251
1.1.3. Muestra de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	258
1.1.4. Muestra de pacientes con accidente vascular cerebral	263
1.2. Comparación de las K medias observadas para el aprendizaje incidental del espacio entre los pacientes con enfermedad de Huntington y con enfermedad de Alzheimer	268
1.3. Comparación de las K medias observadas para el aprendizaje incidental del espacio entre los pacientes con enfermedad de Huntington, pacientes con una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado y pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	272
2. Análisis estadístico del aprendizaje incidental de frecuencia	284
2.1. Comparación de las K medias observadas para cada muestra de pacientes y sus respectivos grupos control	285
2.1.1. Muestra de pacientes con enfermedad de Huntington	285
2.1.2. Muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer	294
2.1.3. Muestra de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	301

	Página
2.1.4. Muestra de pacientes con accidente vascular cerebral	305
2.2. Comparación de las K medias observadas para el aprendizaje incidental de frecuencia entre los pacientes con enfermedad de Huntington y con enfermedad de Alzheimer	310
2.3. Comparación de las K medias observadas para el aprendizaje incidental de frecuencia entre los pacientes con enfermedad de Huntington, pacientes con una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado y pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	317
3. Análisis estadístico del aprendizaje incidental de orden temporal	323
3.1. Comparación de las K medias observadas para cada muestra de pacientes y sus respectivos grupos control	324
3.1.1. Muestra de pacientes con enfermedad de Huntington	324
3.1.2. Muestra de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	335
3.1.3. Muestra de pacientes con accidente vascular cerebral	341
3.2. Comparación de las K medias observadas para el aprendizaje incidental de frecuencia entre los pacientes con enfermedad de Huntington, pacientes con una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado y pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	347
4. Análisis estadístico del aprendizaje procedimental	353
4.1. Comparación de las k medias observadas para la muestra de pacientes con enfermedad de Huntington	355

	Página
4.2. Comparación de las k medias observadas para la muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer	362
4.3. Comparación de las k medias observadas para la muestra de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales	365
4.4. Comparación de las k medias observadas para la muestra de pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales	369
5. Análisis comparativo intragrupo de las funciones mnésicas Evaluadas	374
5.1. Análisis de medidas repetidas para los índices de funcionamiento mnésico evaluados en las patologías que cursan con demencia	377
5.2. Análisis de medidas repetidas para los índices de funcionamiento mnésico evaluados en las patologías con lesiones en el cuerpo estriado	379
6. Grado de covariación lineal del aprendizaje incidental con las Funciones Frontales	382
7. Análisis discriminante entre los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control, así como entre las dos formas de demencia estudiadas, cortical y subcortical, para los distintos índices de memoria	386
IV. DISCUSIÓN	393-438
1. El aprendizaje incidental versus la memoria declarativa o aprendizaje intencional	393

	Página
2. La implicación del sistema prefrontal-neoestriado en el aprendizaje incidental	426
3. El aprendizaje procedimental respecto a la memoria declarativa o explícita	430
V. CONCLUSIONES	439-440
VI. RESUMEN	441
VII. REFERENCIAS	443-496
VIII. APÉNDICES	497-603
1. Escala de Capacidad Funcional	497
2. Evaluación Clínica de la Demencia	499
3. Estado Mental Mínimo de Folstein (MMF)	503
4. Evaluación Clínica de la Capacidad de Ejecución	505
5. Cuestionario de Obsesión de Frankel y Colaboradores (1986)	507
6. Juicio de Precisión de la Capacidad Mnésica	513
7. Aprendizaje Incidental del Espacio	515
8. Aprendizaje Incidental de Frecuencia	525
9. Aprendizaje Incidental de Orden Temporal	537
10. Aprendizaje Procedimental	549
11. Subtest de Dígitos del WAIS	561
12. Test de Corsi	565
13. Test de Retención Visual Revisada de Benton (TRVB)	569
14. Tests de Retención Visual de Benton (Elección) (TRV)	573
15. Test de Reconocimiento de Caras (FR)	577

Página

16. Test de Discriminación Visual de Formas (VFD)	581
17. Test de Juicio de Orientación de Líneas (LO)	585
18. Test de Stroop Oral	589
19. Test de Stroop Manipulativo	593
20. Test de Respuesta-No Respuesta	597
21. Test de Inhibición de Referentes Espaciales	599

ABREVIACIONES

A: Aritmética

(Aa): Serie Aa del Test de Aprendizaje Incidental de Orden

ACo: Acetilcolina

AGD: Ácido Glutámico Descarboxilasa

AHV: Ácido Homovanílico

AI: Aprendizaje Incidental

AIE: Aprendizaje Incidental del Espacio

AIF: Aprendizaje Incidental de Frecuencia

AIO: Aprendizaje incidental de Orden

AK: Ácido Kaínico

ALM: Alternancias Motoras

AM: Núcleo Anterior Medial del Tálamo

AO: Aprendizaje de Orden

AP: Aprendizaje Procedimental

AV: Núcleo Anterior Ventral del Tálamo

AVC: Accidente Vascular Cerebral

BACI: Brazo Anterior de la Cápsula Interna

BPCI: Brazo Posterior de la Cápsula Interna

C: Comprensión, subtest del WAIS

CAT: Colina Acetiltransferasa

CC: Medida de la amplitud de ambos ventrículos laterales a nivel de la cabeza del núcleo caudado

(Cc): Serie Cc del Test de Aprendizaje Incidental de Orden

CCK: Colecistoquinina

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CELE: Cápsula Externa Lenticular

CFT: Índice de Capacidad Funcional

CGB: Calcificaciones Bilaterales en los Ganglios Basales
CI: Coeficiente de Inteligencia
CIGB: Calcificaciones Idiopáticas de los Ganglios Basales
CIM: Coeficiente de Inteligencia Manipulativo
CIT: Coeficiente de Inteligencia Total
CIV: Coeficiente de Inteligencia Verbal
Cl: Claves, subtest del WAIS
CM: Complejo Mamilar
CMEM: Coeficiente de Memoria
CMT: Núcleo Centro Medial del Tálamo
CNC: Cabeza del Núcleo Caudado
CRA: Corona Radiante
Cub: Cubos, subtest del WAIS
_D: Directo, forma de presentación subtest de Dígitos del WAIS o del test de Corsi
D: Dígitos, subtest del WAIS
DA: Dopamina
DBI: *Diazepam Binding Inhibitor*
(Dd): Serie Dd del Test de Aprendizaje Incidental de Orden
DE: Desviación Estándar
DER: Derecha/o
_DER: Derecho
DIGIT: Dígitos, subtest de la Escala de Inteligencia para Adultos de *Wechsler*
DINOR: Dinorfina
DM: Núcleo Dorso Medial del Tálamo
DRS: *Dementia Rating Scale*
DVF: Discriminación Visual de Formas
E: Ensayo
EA: Enfermedad de Alzheimer
EEG: Electroencefalograma
EH: Enfermedad de Huntington
EHA: Enfermedad de Huntington de Avanzada evolución
EHR: Enfermedad de Huntington de Reciente evolución

EM: Esclerosis Múltiple
ENCE: Encefalina
ENTOR: Entorhinal
EP: Enfermedad de Parkinson
Er: Errores
ES: Estriado
FH: Medida de la mayor distancia entre las astas frontales
Fi: Figuras Incompletas, subtest del WAIS
FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral
FU: Fascículo Uncinado
FVCF: Fluencia Verbal con Consigna Fonética
FVCS: Fluencia Verbal con Consigna Semántica
GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico
GABA-T: Ácido Gamma-Aminobutírico Aminotransferasa
GH: Hormona del Crecimiento
GO: Test de Respuesta
GP: Globo Pálido
H: Historietas, subtest del WAIS
_I: Inverso, forma de presentación subtest de Dígitos del WAIS o del test de Corsi
I: Información, subtest del WAIS
IBC: Índice del Bicaudado
_ID: Idiopática
IDL: Índice Diferencia de Lectura
INIMANIP: Índice de Interferencia del Stroop Manipulativo
INIORAL: Índice de Interferencia del Stroop Oral
IRESPAC: Inhibición de Referentes Espaciales
IRVERBAL: Índice Corregido de Reconocimiento Verbal
IRVISUAL: Índice Corregido de Reconocimiento Visual
IZQ: Izquierda/o
_IZQ: Izquierdo
LC: Locus Coeruleus
Later: Lateralización hemisférica de la lesión

MCP: Memoria a Corto Plazo
MDE: Memoria Declarativa
MDEE: Memoria Declarativa de Evocación
MDER: Memoria Declarativa de Reconocimiento
MDERV: Memoria Declarativa de Reconocimiento Verbal
MMF: Mini-Mental de Folstein
NA: Noradrenalina
NADPHA-d: Fosfato Dinucleotido Adenina Nicotinamina Diaforasa
NAMM: Nivel de Alteración de los Movimientos Motores Voluntarios
NDR: Núcleo Dorsal de Rafe
NEUROP Y: Neuropeptido Y
_NI: No Idiopática
NFAD: Nivel Funcional de las Actividades diarias
NMDA: N-metil-D-aspartato
NO GO: Test de No Respuesta
OT: Medida de la distancia relativa hacia la superficie externa del cráneo a nivel de la cabeza del núcleo caudado
PEAs: Potenciales Evocados Auditivos
PEVs: Potenciales Evocados Visuales
PESSs: Potenciales Evocados Somatosensoriales
PIV: Polipéptido Intestinal Vasoactivo
PREFRON: Prefrontal
PRL: Prolactina
PU: Putamen
QUIN: Ácido Quinolínico
R: Rompecabezas, subtest del WAIS
RCI: Rodilla de la Cápsula Interna
RLP: Retención a Largo Plazo
RM: Resonancia Magnética
S: Semejanzas, subtest del WAIS
SK: Síndrome Amnésico de Korsakoff
SN: Sustancia Negra

SOMAT: Somatostatina
SPECT: Tomografía Computadorizada por Emisión de Fotones
ST: Serotonina
SUST P: Sustancia P
T: Tiempo
TAL: Tálamo
TC: Tomografía Computadorizada
TCE: Traumatismo Craneoencefálico
TEP: Tomografía por Emisión de Positrones
TMT: Tracto Mamilotalámico
TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo
TOL: Test de Orientación de Líneas
TRC: Test de Reconocimiento de Caras
TRV: Test de Reconocimiento Visual de Benton
TRVB: Test de Retención Visual revisado de Benton
V: Vocabulario, subtest del WAIS
VL: Núcleo Ventral Lateral del Tálamo
VVAF: Vía Ventroamígdalofugal
VF: Vía Fornix
WAIS: Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler
WMS: *Wechsler Memory Scale*

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Página
1. Principales interrelaciones entre los circuitos del cuerpo estriado, sistema límbico y lóbulo frontal en el control de las funciones mnésicas	19
2. Síntesis de las principales conexiones anatómicas de los ganglios basales y los diferentes tipos de neuronas del estriado	34

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
1. Dibujo esquemático del estriado aislado, del tálamo y del núcleo amigdalino.	30
2. Representación de las medias, de acuerdo a los estudios especificados en la tabla 9, para los factores de inteligencia del WAIS según el estadio de la enfermedad.	105
3. Representación de las puntuaciones medias de los distintos subtests del WAIS, de acuerdo a los resultados de los estudios neuropsicológicos representados en la tabla 9 y clasificando a los sujetos, de acuerdo a los años de evolución del cuadro, en los tres estadios de afectación.	107
4. Representación de la media de los coeficientes de memoria de la WMS, de acuerdo a los resultados de los estudios presentados en la tabla 10, según el estado evolutivo de la enfermedad de Huntington.	112
5. Representación de la media de edad para cada grupo de pacientes en estudio.	176
6. Representación del porcentaje de pacientes con enfermedad de Huntington según la edad de inicio del trastorno.	176
7. Representación del tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico clínico para los pacientes con enfermedad de Huntington y Alzheimer.	177
8. Representación del porcentaje de pacientes con enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer según el grado de deterioro cognitivo determinado por la CDR (<i>Clinical Dementia Rating</i>).	178

9.	Representación de los porcentajes de pacientes con enfermedad de Alzheimer y con enfermedad de Huntington según el grado de deterioro de su capacidad funcional.	183
10.	Representación de los porcentajes de pacientes con enfermedad de Alzheimer según el grado de deterioro cognitivo valorado mediante el Mini-Mental de Folstein, de acuerdo a los criterios de Brandt y colaboradores (1988).	184
11.	Representación del porcentaje de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales según la localización encefálica de las calcificaciones.	186
12.	Representación del porcentaje de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales según su etiología.	187
13.	Representación del porcentaje de pacientes con lesión vascular unilateral en los ganglios basales de acuerdo con la localización de la lesión en el cuerpo estriado, siguiendo un criterio de exclusión de grupos.	192
14.	Representación del porcentaje de distribución de la lesión vascular según la lateralización hemisférica.	192
15.	Representación comparativa de las medias de las puntuaciones típicas de los subtets de Información y Semejanzas del WAIS para el grupo control y los pacientes con enfermedad de Huntington.	194
16.	Representación comparativa de las medias de las puntuaciones típicas de los subtests de Información y Semejanzas del WAIS para los sujetos del grupo control y los pacientes con enfermedad de Alzheimer.	196
17.	Representación comparativa de las medias de las puntuaciones típicas de los subtests de Información y Semejanzas del WAIS para los sujetos del grupo control y los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales.	198

18. Representación comparativa de las medias de las puntuaciones típicas de los subtests de Información y Semejanzas del WAIS para los sujetos del grupo control y los pacientes con AVC. 199
19. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa en la versión de recuerdo libre y reconocimiento para los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 238
20. Representación gráfica de las puntuaciones Z para cada una de las pruebas que han posibilitado la evaluación de las funciones visoperceptivas y visoespaciales en los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 243
21. Representación gráfica de las puntuaciones Z para cada una de las pruebas que ha evaluado distintos subtipos de la función mnésica, tanto en los pacientes con enfermedad de Huntington como para su grupo control. 244
22. Representación gráfica de las puntuaciones Z del rendimiento del aprendizaje incidental del espacio (AIE), la memoria declarativa en su modalidad de recuerdo libre y la memoria visual inmediata (TRVB), en los pacientes con enfermedad de Huntington según la severidad clínica de la demencia. 250
23. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa en la versión de recuerdo libre y reconocimiento para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su grupo control. 253
24. Representación gráfica de las puntuaciones Z del rendimiento del aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa en la modalidad de recuerdo libre en los pacientes con enfermedad de Huntington según la severidad clínica de la demencia. 257

25. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental del espacio y de las tres medidas de memoria declarativa para los pacientes con calcificaciones en los ganglios basales (CGB) y su grupo control. 260
26. Representación gráfica de las puntuaciones Z para el rendimiento en el aprendizaje incidental del espacio (AIE) y en los tres subtipos de memoria declarativa en los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales, de acuerdo a su etiología, y el grupo control. 262
27. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental del espacio y de las tres medidas de memoria declarativa para los pacientes con lesión vascular unilateral en los ganglios basales (AVC) y su grupo control. 265
28. Representación gráfica de las puntuaciones Z para el rendimiento en el aprendizaje incidental del espacio (AIE) y en las tres medidas de memoria declarativa en los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales, según el hemisferio lesionado, y el grupo control. 267
29. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento de los pacientes con enfermedad de Huntington y los pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer para el aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa. 270
30. Representación de las puntuaciones estandarizadas del rendimiento en el aprendizaje del espacio y de la memoria declarativa, considerando esta última en forma conjunta a la capacidad de recuerdo libre y de reconocimiento. 271
31. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento de los pacientes con enfermedad de Huntington, de los pacientes con calcificaciones en los ganglios basales y de los pacientes con lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado para el aprendizaje incidental del espacio y representación de las medidas de memoria declarativa. 272

32. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento en las funciones visoperceptivas y visoespaciales en los pacientes con enfermedad de Huntington, pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y con una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado. 280
33. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento en las distintas modalidades mnésicas evaluadas en los pacientes con enfermedad de Huntington, pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y con una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado. 282
34. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de frecuencia y la memoria declarativa en la versión de recuerdo libre, a corto plazo con o sin interferencia y reconocimiento verbal para los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 287
35. Representación gráfica de las puntuaciones Z del rendimiento del aprendizaje incidental de frecuencia (AIF) y de la memoria declarativa en su modalidad de recuerdo libre, con y sin interferencia, y de reconocimiento verbal en los pacientes con enfermedad de Huntington según la gravedad clínica de la demencia. 293
36. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de frecuencia y de la memoria declarativa para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su grupo control. 296
37. Representación gráfica de las puntuaciones Z del rendimiento del aprendizaje incidental de frecuencia y la memoria declarativa en la modalidad de recuerdo libre a corto plazo, con y sin interferencia, y de reconocimiento verbal en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, de acuerdo a la gravedad clínica de la demencia. 299

38. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de frecuencia y de los tres subtipos de memoria declarativa para los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y su grupo control. 302
39. Representación gráfica de las puntuaciones Z para el rendimiento en el aprendizaje incidental de frecuencia y en los tres tipos de memoria declarativa en los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales, de acuerdo a su etiología, y el grupo control. 305
40. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de frecuencia y de los tres subtipos de memoria declarativa para los pacientes con una lesión vascular unilateral y su grupo control. 307
41. Representación gráfica de las puntuaciones Z para el rendimiento del aprendizaje incidental de frecuencia (AIF) y los tres subtipos de memoria declarativa en los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales, según el hemisferio lesionado, y el grupo control. 309
42. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento de los pacientes con enfermedad de Huntington y los pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer, para el aprendizaje incidental de frecuencia y la memoria declarativa. 312
43. Representación de las puntuaciones estandarizadas del rendimiento en el aprendizaje incidental de frecuencia y de la memoria declarativa, considerando en esta última de forma conjunta la capacidad de evocación y de reconocimiento verbal. 313
44. Representación gráfica de las megascores del rendimiento del aprendizaje incidental y de la memoria declarativa, en su versión de evocación y reconocimiento, de los pacientes con enfermedad de Huntington y Alzheimer. 316

45. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento de los pacientes con enfermedad de Huntington, de los pacientes con calcificaciones en los ganglios basales y pacientes con lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado, para el aprendizaje incidental de frecuencia y las medidas de memoria declarativa. 319
46. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de orden y de la memoria declarativa en la versión de reconocimiento verbal para los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control, en cada una de las series administradas. 326
47. Representación gráfica de las puntuaciones Z del rendimiento del aprendizaje incidental de orden (AIO) y aprendizaje de orden (AO) en los pacientes con enfermedad de Huntington según la gravedad clínica de la demencia. 333
48. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de orden, aprendizaje de orden y de la capacidad de reconocimiento verbal, como índice de memoria declarativa, para los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y su grupo control. 337
49. Representación gráfica de las puntuaciones Z para el rendimiento en el aprendizaje incidental de orden (AIO), aprendizaje de orden (AO) y la capacidad de reconocimiento verbal, en los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales, de acuerdo a su etiología, y el grupo control. 339
50. Representación gráfica de las puntuaciones Z del aprendizaje incidental de orden, aprendizaje de orden y de la capacidad de reconocimiento verbal para los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales y su grupo control. 343

51. Representación gráfica de las puntuaciones Z para el rendimiento del aprendizaje incidental de orden, aprendizaje de orden y la capacidad de reconocimiento verbal en los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales, según el hemisferio lesionado, y el grupo control. 345
52. Representación gráfica de las puntuaciones típicas del rendimiento de los pacientes con enfermedad de Huntington, de los pacientes con calcificaciones en los ganglios basales y pacientes con lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado para el aprendizaje incidental de orden, aprendizaje de orden y la capacidad de reconocimiento verbal. 348
53. Representación gráfica del tiempo de lectura, para cada uno de los cinco ensayos de las unidades no repetidas del primer día de prueba y el primer ensayo del segundo día de prueba para los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 356
54. Representación gráfica del tiempo medio de lectura de palabras no repetidas y de única presentación en los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 359
55. Representación gráfica del tiempo de lectura para cada uno de los cinco ensayos de las unidades no repetidas del primer día de prueba y el primer ensayo del segundo día de prueba de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su grupo control. 362
56. Representación gráfica del tiempo medio de lectura de palabras no repetidas y de única presentación para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su grupo control. 364
57. Representación gráfica del tiempo de lectura para cada uno de los cinco ensayos de las unidades no repetidas del primer día de prueba y el primer ensayo del segundo día de prueba de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales (CGB) y su grupo control. 366

58. Representación gráfica del tiempo medio de lectura de palabras no repetidas y de única presentación para los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales (CGB) y su grupo control. 368
59. Representación gráfica del tiempo de lectura para cada uno de los cinco ensayos de las unidades no repetidas del primer día de prueba y el primer ensayo del segundo día de prueba de los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales (AVC) y su grupo control. 370
60. Representación gráfica del tiempo medio de lectura de palabras no repetidas y de única presentación para los pacientes con una lesión vascular unilateral en el estriado (AVC) y su grupo control. 371
61. Representación de las *megascors* de los cuatro índices de funcionamiento mnésico calculados para los pacientes con enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer. 378
62. Representación de las *megascors* de los cuatro índices de funcionamiento mnésico calculados para los pacientes con enfermedad de Huntington (EH), con calcificaciones en los ganglios basales (CGB) y pacientes con una lesión vascular unilateral en el estriado (AVC). 380
63. Porcentaje de pacientes con enfermedad de Huntington y sujetos controles clasificados según la primera función discriminante. 388
64. Porcentaje de pacientes con enfermedad de Huntington y sujetos controles clasificados según la segunda función discriminante. 389
65. Porcentaje de pacientes con enfermedad de Huntington y pacientes con enfermedad de Alzheimer clasificados según la primera función discriminante. 390

66. Porcentaje de pacientes con enfermedad de Huntington y pacientes con enfermedad de Alzheimer clasificados según la segunda función discriminante. 390

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1. Especificación de los términos conceptuales más utilizados en el campo de la investigación neuropsicológica para disociar o diferenciar los principales tipos de memoria.	5
2. Síntesis de las alteraciones neuropsicológicas según se ubique la lesión en la corteza frontal.	25
3. Síntesis de los déficits mnésicos en los pacientes con síndrome del lóbulo frontal.	27
4. Síntesis de los estudios representativos sobre las alteraciones del aprendizaje y la memoria después de producirse bien lesiones, bien una estimulación eléctrica en los ganglios basales en diferentes especies de animales de laboratorio.	38
5. Síntesis de los cambios en los niveles de concentración para diferentes neurotransmisores.	69
6. Síntesis de los cambios en los niveles de concentración para diferentes neuropéptidos en la enfermedad de Huntington	75
7. Síntesis de los cambios en los niveles de concentración para los diferentes receptores en la enfermedad de Huntington.	80
8. Patrón de deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedad de Huntington en los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad.	101
9. Puntuación de los factores de inteligencia del WAIS, según el estadio de la enfermedad, de acuerdo a los resultados de diversas muestras de estudio.	104
10. Puntuaciones del coeficiente de memoria de la <i>Wechsler Memory Scale</i> (WMS), de acuerdo a los resultados de diversas muestras de estudio.	111

12.	Comparación del patrón de deterioro cognitivo entre la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer, en los estadios iniciales e intermedios del trastorno.	140
13.	Patrón de deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington en comparación a la enfermedad de Alzheimer según el momento en que aparece el déficit neuropsicológico de acuerdo al estadio evolutivo del trastorno.	142
14.	Descripción de las alteraciones neuropsicológicas por lesiones vasculares focales en el núcleo caudado de acuerdo a diferentes estudios. Se especifica la lateralidad de la lesión, así como el tipo de infarto.	154
15.	Características demográficas y clínicas del grupo de pacientes con enfermedad de Huntington.	175
16.	Criterios diagnósticos de demencia según el DSM-III-R.	180
17.	Criterios diagnósticos clínicos de probable enfermedad de Alzheimer.	181
18.	Características demográficas y clínicas del grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer.	182
19.	Características demográficas y clínicas del grupo de pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales.	185
20.	Características demográficas y clínicas del grupo de pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales.	190
21.	Ubicación de la lesión según los resultados de neuroimagen en los pacientes con patología vascular unilateral en los ganglios basales.	191
22.	Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Huntington y de los sujetos control.	195
23.	Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y de los sujetos control.	196
24.	Características demográficas de los pacientes con calcificaciones en los ganglios basales y de los sujetos control.	197

25.	Características demográficas de los pacientes con patología vascular implicando a los ganglios basales y de los sujetos control.	199
26.	Pruebas que constituyen la exploración neuropsicológica.	208
27.	Pruebas neuropsicológicas administradas a los pacientes con enfermedad de Alzheimer.	210
28.	Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington y el grupo control para el aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa.	237
29.	Correlación entre el aprendizaje incidental del espacio y otras funciones mnésicas y de procesamiento visoperceptivo y visoespacial en los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control.	240
30.	Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington y el grupo control para las funciones visoperceptivas y visoespaciales y de la memoria declarativa, significativamente relacionadas con el aprendizaje incidental del espacio.	242
31.	Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington para los distintos grados de gravedad clínica de la demencia en el aprendizaje incidental del espacio y en la memoria declarativa en su versión de recuerdo verbal libre, así como de la memoria visual inmediata.	248
32.	Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y el grupo control para el aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa.	252
33.	Correlación entre el aprendizaje incidental del espacio y otras funciones mnésicas y de razonamiento abstracto en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su grupo control.	255

- | | | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 34. | Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y el grupo control para las medidas de aprendizaje incidental del espacio y de la memoria declarativa. | 259 |
| 35. | Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales, idiopáticas y no idiopáticas y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa. | 261 |
| 36. | Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa. | 264 |
| 37. | Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales, del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental del espacio y memoria declarativa. | 266 |
| 38. | Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer para el aprendizaje incidental del espacio y la memoria declarativa. | 269 |
| 39. | Correlación entre el aprendizaje incidental del espacio y otras funciones mnésicas y de procesamiento visoperceptivo y visoespacial, en los pacientes con enfermedad de Huntington, con CGB y AVC unilateral en el cuerpo estriado. | 276 |
| 40. | Correlación entre el razonamiento abstracto y otras funciones mnésicas y de procesamiento visoperceptivo y visoespacial en los pacientes con enfermedad de Huntington, con CGB y AVC unilateral en el cuerpo estriado. | 278 |

41. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington, con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y pacientes con una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado, en las pruebas que valoran las funciones visoperceptivas y visoespaciales y de la memoria inmediata significativamente relacionados con el aprendizaje incidental del espacio. 279
42. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington y el grupo control para el aprendizaje incidental de frecuencia y medidas de memoria declarativa. 285
43. Correlación entre el aprendizaje incidental de frecuencia y otras funciones mnésicas y razonamiento abstracto en los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 288
44. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington para los distintos grados de severidad clínica de la demencia en el aprendizaje incidental de frecuencia y medidas de rendimiento en la memoria declarativa. 291
45. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y el grupo control para el aprendizaje incidental de frecuencia y medidas de memoria declarativa. 294
46. Correlación entre el aprendizaje incidental de frecuencia y otras funciones mnésicas y de razonamiento abstracto en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su grupo control. 297
47. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Alzheimer para los distintos grados de gravedad clínica de la demencia en el aprendizaje incidental de frecuencia y medidas de rendimiento en la memoria declarativa. 298
48. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales y el grupo control para las medidas de aprendizaje incidental de frecuencia y de memoria declarativa. 301

49. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales (CGB), idiopáticas y no idiopáticas, y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental de frecuencia y los tres subtipos de memoria declarativa. 304
50. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales (AVC) y el grupo control para las medidas de aprendizaje incidental de frecuencia y de memoria declarativa. 306
51. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con una lesión vacular unilateral en los ganglios basales (AVC), del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo, y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental de frecuencia y la memoria declarativa. 308
52. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer para el aprendizaje incidental de frecuencia y los tres subtipos de memoria declarativa. 311
53. Nivel de correlación entre el aprendizaje incidental de frecuencia y otras funciones mnésicas, en los pacientes con enfermedad de Huntington (EH), con calcificaciones (CGB) y AVC unilateral en el estriado. 321
54. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington y el grupo control para el aprendizaje incidental de orden y la memoria declarativa, en las tres series administradas. 325
55. Correlación entre el aprendizaje incidental de orden y otras funciones mnésicas y cognitivas en los pacientes con enfermedad de Huntington y su grupo control. 328

56. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con enfermedad de Huntington para los distintos niveles de gravedad clínica de la demencia en el aprendizaje incidental de orden temporal. 332
57. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales (CGB) y el grupo control para las medidas de aprendizaje incidental de orden y de la memoria declarativa, en las tres series administradas. 336
58. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con calcificaciones bilaterales en los ganglios basales (CGB), idiopáticas y no idiopáticas, y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental de orden, aprendizaje de orden y la capacidad de reconocimiento verbal. 338
59. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con una lesión vacular unilateral en los ganglios basales (AVC) y el grupo control para las medidas del aprendizaje incidental de orden y la capacidad de reconocimiento. 342
60. Puntuaciones medias y desviación estándar de los pacientes con una lesión vascular unilateral en los ganglios basales (AVC), del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo, y el grupo control para las distintas medidas del aprendizaje incidental de orden y la capacidad de reconocimiento verbal como memoria declarativa. 344
61. Correlación entre el aprendizaje incidental de orden y otras funciones mnésicas en los pacientes con enfermedad de Huntington, con calcificaciones (CGB) y una lesión vascular unilateral en el cuerpo estriado (AVC). 350

62. Media y desviación estándar de las medidas de rendimiento, en puntuaciones estandarizadas, en el aprendizaje incidental del espacio, en el aprendizaje incidental de frecuencia y en el aprendizaje incidental de orden de la serie Aa, y de las *megascores* de los índices de aprendizaje incidental, aprendizaje procedimental y memoria declarativa, para cada patología en estudio. 375
63. Nivel de correlación de las tres modalidades de aprendizaje incidental con las pruebas frontales y el aprendizaje procedimental. 384

APARTADO TEORICO

1. DEFINICION Y CONCEPTO DE MEMORIA.

Si el aprendizaje y el lenguaje son las dos características más distintivas del ser humano, la memoria es con probabilidad la más desconcertante y ha constituido uno de los temas de estudio centrales en la ciencia psicológica (246). Los psicólogos empezaron a estudiar esta función cognitiva hacia mediados del siglo pasado y fue el psicólogo alemán H. Ebbinghaus quien en 1885 realizó la primera monografía acerca de la función mnésica, describiendo las curvas del aprendizaje, las leyes básicas de la memorización y el proceso gradual de extinción de las huellas mnésicas (226).

Los clásicos trabajos de Ebbinghaus se acompañaron de numerosos estudios psicológicos sobre la actividad mnésica y fue en 1915 cuando se llevó a cabo el primer estudio neuropsicológico de la memoria, al intentar Karl Laslhey localizar los centros nerviosos de los hábitos aprendidos, y concluyó en 1950, tras numerosos experimentos con ratas de laboratorio, que ninguna región del sistema nervioso central puede ser precisado como el lugar donde nosotros recordamos o almacenamos la información (373). Así, hasta mediados del siglo XX, la mayoría de psicólogos no creían que la memoria fuese una función cognitiva distinta e independiente de la percepción, del lenguaje o de la atención y dudaban de que tuviera asignada una región específica en el encéfalo. Esta noción tuvo que ser abandonada cuando, paradójicamente, en 1953 el neurocirujano William B. Scoville llevó a cabo uno de los descubrimientos más influyentes en el estudio neuropsicológico de la memoria. Practicó a uno de sus pacientes epilépticos, el ahora famoso caso H.M., la extirpación quirúrgica bilateral del área temporal media con la finalidad de paliar los graves e intratables ataques epilépticos que había padecido H.M. durante 10 años. La extirpación bilateral del hipocampo y de la circunvolución parahipocámpico, así como el uncus y la amígdala, dejó amnésico a H.M. prácticamente para todos los acontecimientos que siguieron a la intervención quirúrgica. La operación había dañado el proceso de almacenar o recobrar nuevas memorias (374; 376; 443).

Pero, ¿qué se entiende por memoria? La memoria es un proceso que produce un cambio relativamente permanente del comportamiento (226). Cada uno de

nuestros sentimientos, impresiones o movimientos deja cierta huella, un rastro que se conserva durante un periodo de tiempo bastante prolongado o relativamente corto, y que cuando se producen las condiciones adecuadas se manifiesta de nuevo convirtiéndose en material de conciencia (246; 282). Estas experiencias o impresiones diarias modifican el sistema nervioso, a nivel de la morfología neuronal y sináptica y, como resultado de ello, los animales y el ser humano pueden aprender y recordar hechos (282; 373). En virtud de ello entendemos por memoria "la impresión (grabado), retención y reproducción de las huellas de la experiencia anterior, lo que da al hombre la posibilidad de acumular información y contar con los indicios de la experiencia anterior tras desaparecer los fenómenos que la motivaron" (246, pp:55). Es decir, se puede definir la **función mnésica o memoria** como la capacidad de adquirir, consciente o inconscientemente, retener y utilizar secundariamente, con esfuerzo o de forma automática, una experiencia.

Frecuentemente, el término memoria ha sido sinónimo de aprendizaje y se han utilizado como si ambos se refiriesen a un único proceso. Sin embargo, los recientes estudios biológicos y neuropsicológicos consideran que cada término hace referencia a dos procesos diferenciados (151; 282), si bien ambos están íntimamente relacionados (151; 373). Así, el proceso en virtud del cual adquirimos nuevos conocimientos se denomina **aprendizaje** (282). La lesión en estructuras cerebrales implicadas en el establecimiento de nuevas memorias, es decir, en la consolidación y recuperación de la información, ocasionan una pérdida parcial o total de la memoria que da lugar a un proceso patológico denominado **amnesia** (12; 151; 320; 362; 374; 375; 443).

La memoria, no obstante, no es un proceso unitario (192), sino que está constituido por una alianza de diversos sistemas que interactúan sirviendo a diferentes funciones mnésicas y operando mediante circuitos neuroanatómicos y neuronales distintos (15; 23; 151; 213; 283; 320; 375; 443). En consecuencia, la memoria es un proceso psicofisiológico en la medida en que se constituye en el contexto de estructuras nerviosas e implican cambios en circuitos neuronales específicos (20; 151; 443). Por otra parte, numerosos trabajos apoyan el concepto de que varias regiones encefálicas o circuitos neuroanatómicos parecen estar implicados en los procesos mnésicos o, al menos, para los distintos tipos de memoria. La lesión en diferentes puntos de estos circuitos puede dar como resultado amnesias cualitativamente

distintas y, en consecuencia, parece poco probable que exista un único mecanismo neuronal que controle todas las formas de aprendizaje y memoria (15; 362).

Los numerosos estudios en animales vertebrados e invertebrados acerca de los mecanismos en cuya virtud el aprendizaje pueden producir cambios celulares y moleculares y, consecuentemente, posibilitar un almacenamiento de la información han sido muy útiles para comprender los procesos neuronales. No obstante, por sí solos son insuficientes en el estudio de la función mnésica y sólo constituyen una parte del amplio engranaje de la memoria y el aprendizaje (282; 373). Por ello los neuropsicólogos han considerado una nueva vía de trabajo basada en el estudio de los pacientes con lesiones cerebrales circunscritas (20), como el síndrome de Korsakoff o pacientes con lesiones vasculares focales, o bien de enfermos con procesos neuropatológicos degenerativos, tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, entre otros. Estos últimos estudios han permitido poder precisar la localización de la memoria en el encéfalo y la posibilidad de considerar diferentes tipos de memoria y su ubicación en el sistema nervioso central (151; 373). El conjunto de estos trabajos ha posibilitado que durante los últimos veinte años se haya llevado a cabo un importante avance en la neuropsicología de la memoria, con especial referencia a las disfunciones diencefálicas y a las zonas mediales de los lóbulos temporales (65; 151; 443).

2. SISTEMAS SEGREGADOS EN LA MEMORIA.

Diversos trabajos, desde la psicología cognitiva, han definido diferentes subsistemas mnésicos para caracterizar cómo se ha codificado la información, cómo se ha almacenado y, además, han precisado que las tareas mnésicas varían de acuerdo a la clase de información adquirida (282; 345; 362; 375; 376). Este concepto ha tenido una importante repercusión en la investigación neuropsicológica del aprendizaje y la memoria, particularmente cuando las evidencias cognitivas y neuropsicológicas sugieren la posibilidad de sistemas o circuitos neuronales diferenciados y ubicados en regiones separadas del encéfalo. Quizá por todo ello y más que en cualquier otro campo cognitivo, la memoria ha inspirado a los neuropsicólogos a postular propuestas de divisiones conceptuales sobre la memoria y precisar qué tipo de alteraciones mnésicas caracterizan los trastornos neurológicos que afectan a los circuitos implicados en la memoria (320; 362) (ver tabla 1).

El punto central y de partida del dicotómico concepto de memoria es la distinción entre la memoria a corto plazo o **memoria primaria** y la memoria a largo plazo o **memoria secundaria** (23; 107; 151; 226; 362). La memoria a corto plazo, a veces denominada inmediata, generalmente se refiere al material que se recuerda inmediatamente después de que es presentado o bien durante un ensayo ininterrumpido del material expuesto. Se considera que tiene una capacidad limitada, lo que equivale al *span* del sujeto, y solamente se mantiene durante unos pocos segundos a menos que se mantenga continuamente activa la recuperación de la información (17; 151; 373). Es posible que la memoria inmediata sea independiente de las estructuras diencefálicas del lóbulo temporal medial y que esta memoria sea una capacidad intrínseca de cada sistema de procesamiento cortical (373). La memoria a largo plazo se refiere al recuerdo de la información después de un periodo de demora durante el cual se intenta focalizar la atención del sujeto lejos del estímulo presentado (107; 373). Contrariamente a la memoria inmediata, se considera que tiene una capacidad extraordinariamente grande y es más duradera (17; 151; 373). La memoria a largo plazo requiere la integridad de las regiones diencefálicas y de la parte medial del lóbulo temporal (373; 374; 375; 376; 443).

Tabla 1. Especificación de los términos conceptuales más utilizados en el campo de la investigación neuropsicológica para disociar o diferenciar los principales tipos de memoria (según Delis D.C., 1989; Crosson B., 1992; Junqué C., 1994).

I	II
Memoria a corto plazo Memoria de trabajo Memoria anterógrada Memoria reciente Memoria de habilidades Conocimiento procedimental Conocimiento no declarativo Memoria episódica Memoria autobiográfica Memoria implícita Aprendizaje incidental Codificación	Memoria a largo plazo Memoria a largo plazo Memoria retrógrada Memoria remota Memoria para hechos Conocimiento declarativo Conocimiento declarativo Memoria semántica Memoria semántica Memoria explícita Aprendizaje intencionado Recuperación

Hitch (1984) y Baddeley (1988) han propuesto el concepto de memoria a corto plazo como una **memoria de trabajo** (*working memory*). Más específicamente, han considerado la memoria de trabajo como una colección de subsistemas disociables involucrados en la coordinación y almacenamiento temporal tanto de la información relacionada con el lenguaje como la visoespacial en el momento en que se presenta. El centro del modelo de la memoria de trabajo es el '**sistema ejecutivo central**' cuyas operaciones se sugiere que son dependientes del control de la atención y guardan relación con el papel de los lóbulos frontales (15; 151; 212).

Otra distinción conceptual de la memoria se centra en definir la alteración mnésica bien como la dificultad para el establecimiento de nuevas memorias, causando la denominada **amnesia anterógrada**, o bien la alteración en la capacidad de recuperación de algunas memorias constituidas, previas al inicio del trastorno amnésico, delimitando el concepto de **amnesia retrógrada** (12; 65; 107; 373). Ambas dependen de las estructuras mediales del lóbulo temporal y diencefalo (373; 375; 376).

Una distinción conceptual que se ha enmarcado, normalmente, en la dimensión temporal de la amnesia retrógrada, se refiere a la **memoria remota** versus la **memoria reciente** (107; 213). La información que se ha aprendido justamente antes de la lesión cerebral se considera como memoria reciente, mientras que el conocimiento que se adquiere años o décadas antes de la lesión cerebral se considera como memoria remota (95; 107). Esta dicotomía mnésica ayuda clínicamente a caracterizar la naturaleza de la amnesia retrógrada del paciente (107). Ocasionalmente, la distinción entre ambos términos se ha utilizado de forma sinónima a la memoria a corto y largo plazo (23; 95; 107; 226).

En la medida en que la memoria no es un proceso unitario (23; 192; 213; 283), la memoria secundaria puede diferenciar o incluir dos aspectos mnésicos (15; 373), determinados inicialmente por Cohen y Squire (1980). El primero se refiere a la adquisición de nuevos conocimientos y hechos que son directamente accesibles al conocimiento consciente, la denominada **memoria declarativa o explícita** (23; 90; 107; 151; 282; 320; 362; 373; 375; 376). El segundo se ha denominado **aprendizaje procedimental o memoria no-declarativa**, definido como el aprendizaje y retención de habilidades generales, procedimientos o reglas, mediante tareas perceptivo-motoras (15; 90; 293; 320) que precisan de atención (293) pero no son directamente accesibles a la consciencia y, por tanto, puede considerarse como una memoria implícita (343), en la medida en que el conocimiento sólo es accesible a través de la ejecución de un procedimiento u operaciones en que el conocimiento ha quedado impregnado (282; 283; 293; 343; 373). Algunos autores han considerado que la memoria no-declarativa es, en realidad, una colección heterogénea de capacidades de aprendizaje que posibilitan la capacidad de adquirir información de forma implícita (362), diferenciando dentro de éstas el aprendizaje procedimental y el efecto priming (68; 95; 109; 110; 373; 374; 375; 376). Se ha postulado que la memoria declarativa depende de la integridad de los circuitos neuronales que implican al lóbulo temporal, sistema límbico y córtex frontal (15; 266; 320; 373; 374) mientras que el aprendizaje procedimental podría depender del circuito fronto-estriado (320; 343; 344).

El conocimiento declarativo puede ser, a su vez, dividido en **memoria episódica** y **memoria semántica** (373; 442), ambas dentro del contexto de la memoria

a largo plazo (15). La memoria episódica se refiere a la información acerca de hechos o sucesos experimentados personalmente en un momento y lugar concretos de la vida de un sujeto (107; 399), y en este sentido puede considerarse como información autobiográfica por naturaleza (399; 442). Por el contrario, la memoria semántica se refiere al conocimiento general del medio en el cual se mueve un individuo y el cual no está unido a un contexto tempororo-espacial concreto (15; 23; 399). Diversos estudios han sugerido que el síndrome amnésico representa una selectiva (442) o sistemática alteración de la memoria episódica (65; 66) con una preservación relativa de la memoria semántica (17; 65; 66), posiblemente debido a que una gran cantidad de conocimiento semántico es aprendido en décadas tempranas de la vida y, en consecuencia, ha experimentado el proceso de consolidar la información en la memoria a largo plazo (107) y pueda depender, en algunos aspectos, del conocimiento lingüístico (17; 68; 426; 442). Weingartner y colaboradores (1983) han sugerido que la memoria episódica puede depender de la integridad del sistema límbico-diencefálico mientras que la memoria semántica puede estar asociada a las lesiones en el córtex de asociación.

Una nueva y reciente fuente de estudio en neuropsicología se centra en el término de la **memoria autobiográfica** (15; 23), en los síndromes amnésicos de diversas etiologías (17; 65; 96; 282; 442). Este nuevo concepto mnésico se puede encuadrar dentro del término de memoria episódica y memoria remota (17; 442), aunque algunos autores la han considerado como un fenómeno mnésico aparte de la memoria episódica (65).

Los estudios en este nuevo campo mnésico podrían apoyar, en cierta medida, la dicotomía entre memoria episódica y semántica, si los pacientes con un síndrome amnésico tuvieran una alteración en la capacidad para recuperar ciertos hechos pasados de su memoria episódica. Zola-Morgan y colaboradores (1983) llevaron a cabo un estudio sistemático de pacientes con el síndrome alcohólico de Korsakoff y concluyeron que la memoria autobiográfica puede estar relativamente alterada en los síndromes amnésicos, sobre todo para los hechos más recientes de su memoria remota, limitando el recuerdo de los hechos casi exclusivamente a su infancia y adolescencia. En la misma línea de estudio, y con resultados similares, Baddeley y

Wilson (1986) llevaron a cabo un exploración sistemática de la memoria autobiográfica en pacientes con un síndrome amnésico de distintas etiologías, observando que los pacientes con un síndrome de Korsakoff tenían un acceso relativamente normal para los hechos autobiográficos, como mínimo para los sucesos que precedieron a la amnesia. Por otra parte, observaron que los pacientes con una amnesia por afectación bilateral del lóbulo frontal tenían una grave alteración de la memoria autobiográfica con la presencia de confabulación (17).

Contrariamente a estos resultados, Butters y Cermak (1986) estudiaron en un paciente con el síndrome de Korsakoff y constataron una grave amnesia retrógrada para los sucesos autobiográficos, con una relativa preservación de la información autobiográfica de su pasado más remoto (infancia y adolescencia). En consecuencia, algunos autores consideran que existen algunas evidencias neuropsicológicas contradictorias que parecen no apoyar totalmente la dicotomía teórica entre memoria episódica y memoria semántica (442) y, además, todavía no se puede establecer, de forma fehaciente, un sistema neuronal diferenciado para cada tipo de memoria, conceptualizando que tanto la memoria semántica como la episódica son operaciones de un mismo sistema pero bajo diferentes condiciones mnésicas (15). No obstante, diversos estudios con pacientes amnésicos permiten todavía postular esta disociación mnésica conceptual (17; 65; 163).

Estudios más recientes, en base a pruebas de memoria directa o indirecta, han postulado una nueva dicotomía mnésica (406). En este sentido, Graf y Schacter (1985) han considerado la dicotomía entre **memoria explícita** y **memoria implícita**. El primer término se refiere al proceso de recuperación, bien por evocación bien por reconocimiento, de la información de una forma consciente, mientras que el segundo hace referencia a la memoria que no precisa una recuperación consciente o recuerdo intencional de las sesiones de aprendizaje (51; 95; 161; 283; 345; 355; 362; 373; 406). El aprendizaje explícito es rápido y puede ocurrir tras el primer esfuerzo. A menudo, implica la asociación de los estímulos simultáneos y permite almacenar información acerca de un suceso que se da en un tiempo y lugar determinados. Contrariamente, el aprendizaje implícito es lento y se acumula a través de reiterados ensayos. Suele requerir la asociación de estímulos secuenciales y almacena información concerniente a las relaciones predictivas entre sucesos (51; 283).

Una gran variedad de estudios han demostrado que la memoria explícita puede disociarse experimentalmente de la memoria implícita (345; 355). No obstante, si bien se considera que las habilidades de la memoria explícita dependen claramente de la integridad de las estructuras diencefálicas y de las zonas mediales del lóbulo temporal, dañadas en los pacientes amnésicos (362; 373; 375; 376), se sabe bien poco acerca de los sustratos neuroanatómicos que gobiernan o controlan la memoria implícita (188). En algunos estudios se ha considerado que la memoria implícita está configurada por el aprendizaje procedimental y el efecto priming (51; 95; 110; 375; 376). Sin embargo, diversos paradigmas experimentales han estipulado una importante distinción funcional y neuroanatómica entre ambos procesos mnésicos, cuestionando la inclusión del aprendizaje procedimental bajo el término de memoria implícita (355). En consecuencia, parece prudente considerar la dicotomía entre memoria implícita versus explícita y memoria declarativa versus aprendizaje procedimental como dos importantes dimensiones taxonómicas de la función mnésica (95).

Tradicionalmente los estudios de la memoria se han centrado en el aprendizaje intencionado. Sin embargo, puede especularse que existe un tipo de conocimiento que puede adquirirse sin una marcada intención consciente (406). Bajo este presupuesto ha surgido la dicotomía conceptual entre **aprendizaje incidental** y **aprendizaje intencionado**. Ambos tipos de aprendizajes pueden discriminarse en base a la utilización previa de instrucciones para el aprendizaje (intencional) o bien la ausencia de las mismas (incidental) para el posterior recuerdo del material expuesto (129). Incluso algunos autores han postulado que quizá esta forma de aprendizaje no consciente del material expuesto pueda representar una nueva modalidad de memoria implícita (163; 267), en la medida en que puede ejecutarse casi sin una intención consciente, con poca atención y concentración, y precisa de una escasa o limitada capacidad del procesamiento de la información (399).

Finalmente, para poder describir la causa subyacente de la alteración de la memoria, diversos estudios han considerado dos procesos básicos, el de **codificación** y **consolidación** versus el proceso de **recuperación** (77; 64; 65; 68; 95). La codificación se refiere al proceso mediante el cual la información percibida se transforma dentro

de un espacio mnésico destinado a almacenarla, es decir, se constituye en una representación mental del material percibido en la memoria a largo plazo (95; 107). La capacidad de mantener la información codificada en la memoria a largo plazo se denomina consolidación (95). La fase de recuperación es el proceso posterior mediante el cual, la información almacenada es transportada hacia un conocimiento consciente (107), después de que la información ha sido correctamente codificada y consolidada (95). Así, un paciente puede presentar problemas mnésicos bien a causa de fallos en el proceso de recuperación bien de codificación, según el área neuroanatómica lesionada (64; 71). Si la información ha sido correctamente codificada pero no puede ser adecuadamente recuperada, entonces el recuerdo libre de la información será deficitario y desproporcionadamente mejor su capacidad de reconocimiento, tal y como ocurre en la enfermedad de Huntington (71; 286). En contraste, si los déficits están presentes a nivel de la codificación, el libre recuerdo de la información resulta deficitario y tampoco se favorece de las pruebas de reconocimiento (64; 68; 107; 362). Este último patrón de ejecución se observa en pacientes con el síndrome de Korsakoff y en pacientes con enfermedad de Alzheimer (64; 66; 71; 286).

3. APRENDIZAJE INCIDENTAL.

Durante los últimos años ha existido un incremento considerable del interés en el estudio de los procesos de aprendizaje incidental (168) y en caracterizar a los procesos automáticos identificando los detalles o naturaleza de estas operaciones (290). Los primeros estudios sobre este tipo de aprendizaje han surgido del campo de la psicología cognitiva y se han centrado en dos únicas premisas. En primer lugar, determinar si este tipo de aprendizaje podía demostrarse. En segundo lugar, si el rendimiento en el aprendizaje incidental era o no inferior al aprendizaje intencional (129). Los primeros estudios han puesto de manifiesto que el aprendizaje incidental realmente puede comprobarse mediante una serie de tareas cognitivas (178; 249; 339) y, además, que el rendimiento de los sujetos en el aprendizaje intencional es, casi siempre, significativamente superior que en el aprendizaje incidental (129; 249), en base a la teoría de codificación proposicional (191), si bien, en ciertas ocasiones, se ha comprobado que pueden ser equivalentes (249). Más recientemente, en relación a este último punto, otros estudios han revelado que los sujetos normales pueden tener un mejor rendimiento en el aprendizaje incidental versus el intencional (163; 164) o bien que el intencional puede ser mejor que el incidental (91; 409), pero no proporcionan resultados que clarifiquen este aspecto.

Esta dicotomía mnésica se ha fundamentado en base a que muchos aprendizajes pueden, razonablemente, adquirirse de forma incidental en el sentido de que no se proporciona al sujeto ninguna instrucción formal previa sobre la adquisición de un determinado atributo del material expuesto (46; 129; 168; 191; 249; 267; 339; 409). Sin embargo, resulta difícil el estudio y la justificación teórica de esta dicotomía entre el aprendizaje incidental e intencional (129). Los primeros estudios experimentales en este campo utilizaron básicamente el paradigma de la estimación de la frecuencia de exposición, es decir, los sujetos debían aprender, incidentalmente, cuántas veces se había presentado un determinado estímulo (168). De hecho, algunos estudios previos, con sujetos normales y fuera de un paradigma de aprendizaje incidental, ya habían constado que el proceso de memorización de la información y de la estimación de la frecuencia son dos paradigmas distintos de la función mnésica (196; 191), si bien la frecuencia de aparición de los estímulos es un factor que

determina el rendimiento en el recuerdo explícito y en la estimación de la frecuencia (196).

A nivel teórico, se ha postulado que esta diferenciación mnésica podría enmarcarse en la dicotomía conceptual de los procesos mnésicos o aprendizajes que precisan de un esfuerzo frente a otros que implican un proceso más automático (168; 178; 191) o sin intención consciente de la adquisición de determinados atributos del material expuesto (249). Incluso algunos autores han llegado a sugerir que el aprendizaje incidental podría representar un patrón de respuestas basadas en un aprendizaje implícito (163; 267). Las tareas que normalmente precisan de un procesamiento con esfuerzo hacen referencia a la búsqueda explícita y a las estrategias que se han utilizado para poder codificar y recordar o reconocer el material previamente expuesto. Este proceso requiere una considerable capacidad atencional y una codificación consciente. Contrariamente, las tareas que se definen con un procesamiento automático o sin intención consciente tienden a necesitar una mínima atención o concentración, menos recursos cognitivos (163; 164; 177; 178; 399) y son más insensibles a ciertas variables que definen la tarea (177; 178; 191; 242; 249).

No obstante, algunos investigadores han descrito que estos procesos menos intencionados o automáticos si bien, ciertamente, requieren una atención relativamente menos focalizada que el recuerdo o identificación intencionado de un conocimiento semántico, se sitúan en un mismo *continuum* de la capacidad de atención y esfuerzo, aunque en otro extremo del mismo, durante el proceso de codificación y recuperación de la información (290; 207) y, consecuentemente, el concepto de automatismo propuesto por Hasher y Zacks (1979) debería ser retocado en cuanto a las variables que la definen y la naturaleza de las mismas (46 1987). De acuerdo con ello, utilizando la terminología de Toth y colaboradores (1992), podría considerarse el aprendizaje incidental como un método indirecto para valorar la memoria y que puede reflejar una utilización más automática de los recursos mnésicos.

De hecho, el conocimiento que se adquiere por un proceso sin intención consciente es accesible a la conciencia y, posteriormente, puede ser utilizado bien como punto de criterios para la toma de decisiones o bien como regla de recuerdo o ayuda mnemotécnica, de manera que el procesamiento de espacio, tiempo y

frecuencia de la información previamente expuesta puede proporcionar ciertos datos útiles para la reconstrucción del recuerdo de un suceso particular (178; 249; 339). Hasher y Zacks (1979) describieron, de acuerdo con la literatura de la década de los 70, una variedad de tareas cognitivas para poder valorar el proceso de codificación automática, a partir de las cuales se han diseñado diversos estudios de aprendizaje incidental. Éstos se han basado en tareas de estimación de la frecuencia de aparición, es decir, cuán a menudo se ha presentado un estímulo (46; 163; 164; 177; 178; 190; 191; 196; 207; 242; 290); de la modalidad sensorial de estímulo expuesto (163; 164; 190); de la localización espacial (249); de la localización espacial de unidades de información en un texto (339); y juicios de estimación de la posición seriada o de ordenación temporal (47; 409).

A pesar de este aparente elevado número de estudios del paradigma del aprendizaje automático, existen dos inconvenientes que definen al conjunto de estos trabajos del aprendizaje incidental versus el intencional. El primero de ellos ha surgido como consecuencia de que mayoritariamente se han utilizado tareas de estimación de la frecuencia de un hecho (46; 190; 191; 207; 290), sin considerar otras de las tareas cognitivas propuestas por Hasher y Zacks (1979). Además, desgraciadamente muchos de estos trabajos se han formulado exclusivamente bajo la premisa de que es un proceso automático del procesamiento de la información que no está afectado, entre otras variables, por la intencionalidad del aprendizaje (177; 178; 191; 196). Esto ha conllevado que algunos de los estudios que han utilizado dicha tarea no puedan considerarse auténticos trabajos sobre el aprendizaje incidental y sólo puedan considerarse como estudios de estimación cognitiva, puesto que tal y como han demostrado algunos autores (168; 207; 290) la intencionalidad del aprendizaje o la presencia de instrucciones previas hacia un atributo afectan al rendimiento de la estimación de la frecuencia y consecuentemente no caen dentro de un auténtico paradigma de aprendizaje incidental (129; 163; 168).

En segundo lugar, inicial y mayoritariamente los estudios de un auténtico paradigma de aprendizaje incidental han utilizado una muestra constituida por sujetos sanos (47; 129; 190; 249; 267; 339) o bien en sujetos sanos a quienes se les ha generado una intoxicación etílica, constatando en estos últimos una alteración del

aprendizaje incidental de la frecuencia (46). Si bien tales trabajos se enmarcan dentro del paradigma de la psicología cognitiva, no aportan ningún conocimiento sobre las relaciones entre memoria y las estructuras cerebrales implicadas en dicha función cognitiva, base del conocimiento de la psicobiología. Afortunadamente, con posterioridad y más recientemente, la dicotomía entre aprendizaje incidental e intencional se ha ampliado a los estudios con muestras de pacientes psiquiátricos y neurológicos, haciendo posible postular una base neuroanatómica del paradigma del aprendizaje incidental (242).

Sin embargo, en comparación a otras taxonomías mnésicas, todavía hay muy pocos estudios en los que se haya estudiado este paradigma del aprendizaje en pacientes con alteraciones neurológicas. Algunos estudios han podido constatar que los enfermos de Parkinson (EP) (91) y los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) (163) tienen una alteración del aprendizaje intencional o con esfuerzo, mientras que tienen una relativa preservación de su aprendizaje incidental. Esta disociación en los EP y en los pacientes con EM sugiere la presencia de una alteración cognitiva selectiva en tareas que precisan del uso de estrategias para guiar el recuerdo (242). Contrariamente, los pacientes con enfermedad de Alzheimer (164) y los pacientes con patología del lóbulo frontal (242) tienen una alteración tanto del aprendizaje intencional como incidental.

Dentro del paradigma del aprendizaje incidental, Grafman y colaboradores (1991) administraron a una muestra de 41 pacientes con esclerosis múltiple (EM) y su respectivo grupo control, una tarea de estimación de la frecuencia de aparición de una palabra en una lista previa que se había presentado para su posterior recuerdo y una tarea de estimación de la modalidad de presentación del estímulo en el aprendizaje de pares asociados. Los resultados demostraron que ambos grupos se beneficiaban de las palabras que más frecuentemente se habían presentado para su posterior evocación. En cuanto a la estimación de la frecuencia, los resultados constataron que los pacientes con esclerosis múltiple tenían una mayor tendencia a incrementar la frecuencia de los estímulos presentados si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estimación de la frecuencia entre el grupo de pacientes y el grupo control. Sin embargo, sí que observaron que los pacientes con EM infravaloraban la frecuencia de las palabras de mayor probabilidad de aparición y sobrevaloraban las palabras que se habían presentado un menor



número de veces. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para estimar la modalidad sensorial de presentación del material. Los autores concluyeron que tanto los sujetos controles normales como los pacientes con esclerosis múltiple son capaces de procesar normalmente un aprendizaje incidental, si bien constataron que los pacientes con EM tenían importantes alteraciones del recuerdo libre. El hecho de que los pacientes con EM tengan un aprendizaje incidental preservado puede sugerir que la eficacia de un procesamiento automático puede depender de tener o no un adecuado recurso de procesamiento pasivo de la información de representaciones semánticas previas y sus vínculos de asociación y que éste sea paralelo a la codificación consciente o con atención.

Contrariamente y en un estudio previo, Grafman y colaboradores (1990) comprobaron que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) tienen una significativa alteración de la estimación de la frecuencia y de la modalidad de estimación del aprendizaje de pares asociados, es decir, muestran una alteración del aprendizaje incidental y éste puede estar parcialmente dissociado del aprendizaje intencional o con esfuerzo (evocación libre). Los autores no encontraron una correlación significativa entre el libre recuerdo y la exactitud de la estimación de la frecuencia o de la modalidad del estímulo expuesto. Tampoco encontraron una correlación significativa entre la severidad de la demencia y el aprendizaje incidental.

Otros estudios previos también han constatado la alteración del aprendizaje incidental en pacientes con afectación de los lóbulos frontales (361). Más recientemente, Levin y colaboradores (1988) llevaron a cabo un estudio, en dos tareas experimentales de aprendizaje incidental, con una muestra de 15 pacientes que habían sufrido una traumatismo craneoencefálico, si bien con una heterogénea localización de la lesión. En ocho casos la lesión quedaba circunscrita, principalmente, a los lóbulos frontales, bien bilateral o bien unilateralmente con cierta implicación del lóbulo temporal o parietal; en dos casos en el cuerpo estriado, uno bilateral y el otro unilateral izquierdo; cuatro con afectación difusa; y un solo caso con una contusión en el tronco encefálico. Observaron que la muestra de pacientes en estudio tenían tanto una afectación del aprendizaje intencional, mediante tareas de libre recuerdo, como del aprendizaje incidental, mediante tareas de estimación de frecuencia,

respecto a un grupo control. De acuerdo con los resultados, los autores concluyeron que los pacientes con un TCE grave tienen una alteración de las operaciones básicas de codificación más que una alteración selectiva en tareas que requieren técnicas de aprendizaje activo.

Durante las dos últimas décadas se han llevado a cabo algunos estudios acerca del aprendizaje incidental de la localización espacial, aunque escasamente en pacientes neurológicos (91). La capacidad de recordar la localización espacial de una unidad de información puede llegar a producirse de forma incidental, a pesar de que la tarea principal se centre en el recuerdo intencional de la información presentada, tal y como han demostrado los trabajos con sujetos sanos (249; 339). En estos estudios se llegó a la conclusión que el aprendizaje incidental del espacio puede llegar a considerarse una ayuda mnemotécnica para el recuerdo explícito de la información, en la medida en que los atributos espaciales pueden llegar a tener una función discriminativa en el aprendizaje intencional. Cooper y Sagar (1993) estudiaron el recuerdo de unos objetos comunes y la localización espacial, en 65 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y su respectivo grupo control de acuerdo a un paradigma de aprendizaje incidental versus intencional. Los resultados pusieron de manifiesto que los pacientes con EP tienen una significativa alteración del recuerdo declarativo respecto al grupo control, de los objetos presentados en la fase de estudio pero no de la localización espacial ni incidental ni intencional. No obstante, el rendimiento de la localización espacial de la condición de aprendizaje incidental era superior a la intencional. Estos resultados constatan una preservación, en la enfermedad de Parkinson, de aquellos aprendizajes que no precisan de una codificación intencionada o consciente.

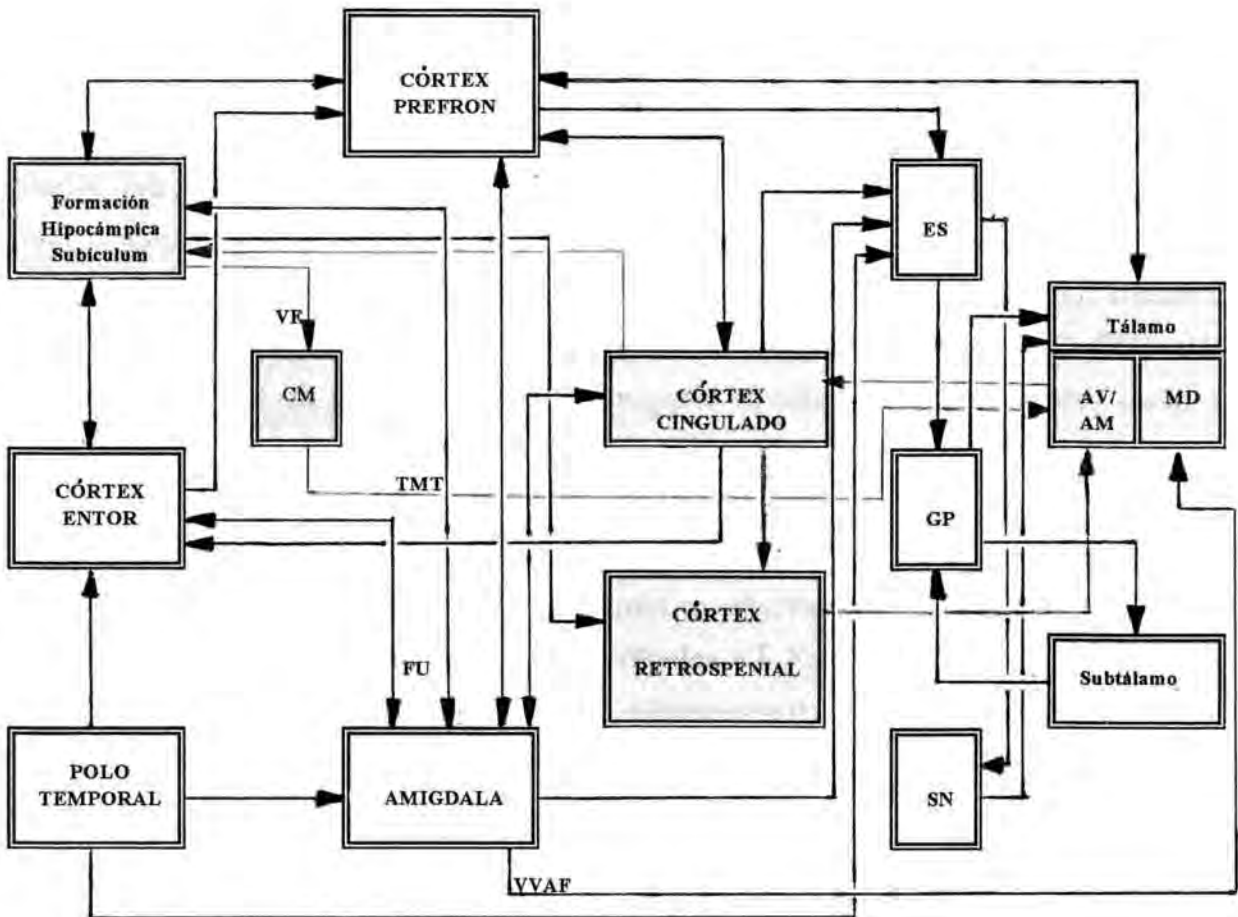
Este conjunto de resultados puede sugerir un posible mecanismo psicobiológico y neuroanatómico del cual dependa el aprendizaje incidental (399). Así, si bien no se conoce el sustrato neuroanatómico específico para el aprendizaje incidental, algunos autores han hipotetizado que este tipo de aprendizaje puede depender de estructuras neocorticales intactas, de forma similar a la memoria implícita, mientras que el aprendizaje intencional puede depender de estructuras subcorticales tales como el hipocampo (163). Sin embargo, si el aprendizaje de atributos bajo un paradigma incidental puede considerarse como un proceso mnésico automático, en la medida en que puede llegar a ser procesado sin una intención

consciente, cabe especular la posible implicación de los ganglios basales o bien del circuito fronto-estriado, en base a las numerosas conexiones entre el lóbulo frontal y el estriado (7; 159; 274), para el control de este tipo de memoria. Ello parece plausible en la medida en que estos núcleos se les ha implicado, en base a numerosos estudios, en el control motor automático (95) y, en consecuencia de forma adicional, podrían controlar la adquisición o aprendizaje no consciente de atributos de la información presentada para su aprendizaje intencionado.

Bajo este supuesto teórico, Junqué y colaboradores (DGICYT, 1992) propusieron una serie de trabajos experimentales en los que se estudió el aprendizaje incidental en sujetos con posible alteración selectiva de los ganglios basales, bien fisiológica por un proceso de senectud normal o bien por afectación lesional de dichos núcleos, así como en pacientes con lesión circunscrita y delimitada en el lóbulo frontal. El primero de estos trabajos confirmó la hipótesis de la implicación del cuerpo estriado en el aprendizaje incidental. Se estudió una muestra de sujetos seniles en los que objetivaron, mediante la resonancia magnética (RM), importantes deposiciones de hierro que relacionaron con el funcionamiento neuropsicológico en tareas motoras, pruebas frontales y el aprendizaje incidental del espacio y frecuencia. Los resultados constataron una relación significativa entre el rendimiento en el aprendizaje incidental de frecuencia, aunque no del espacio, y la intensidad de la señal en T2 de la RM en el globo pálido, de tal forma que a mayor cantidad de deposiciones de hierro peor aprendizaje incidental (328). Siguiendo en esta línea de trabajo, el presente estudio incluye a pacientes con una lesión selectiva en los ganglios basales, bilateral versus unilateral y fisiológica versus necrótica, con la pretensión de ampliar y confirmar estos primeros resultados e intentar proporcionar datos que permitan esclarecer la implicación de los ganglios basales en la memoria.

4. ESTRUCTURAS NEUROANATÓMICAS IMPLICADAS EN LA MEMORIA.

El estudio taxonómico de la memoria y el uso de pruebas neuropsicológicas específicas para explorar las funciones mnésicas en determinados grupos de pacientes neurológicos unido a los resultados de los estudios con animales experimentales ha hecho posible que se pueda caracterizar la naturaleza del deterioro de la memoria en los distintos síndromes amnésicos y relacionarlos con la estructura encefálica lesionada (20; 226). Así, las alteraciones de la función mnésica se han asociado, principalmente, con la lesión en cuatro regiones neuroanatómicas relativamente específicas (281). Concretamente, la neocorteza infero-anterior temporal (217), los lóbulos temporo-mediales (368; 373; 374; 376) el núcleo talámico medial (162), el córtex retrosplenial (410) y el cerebro basal anterior (281). Este conjunto de estructuras están implicadas en la memoria declarativa (376; 443) . Otros autores han especificado que en el control de la función mnésica pueden implicarse otras estructuras encefálicas, concretamente el lóbulo frontal (12; 20) y los ganglios basales (66; 70; 95; 251; 266; 343), estructuras que parecen estar involucradas en la memoria no declarativa (95; 109; 374). La conexión entre este conjunto de estructuras implicadas en la memoria ha posibilitado el establecimiento de un circuito neuronanatómico, con posibles subsistemas, potencialmente implicado en la función mnésica (esquema 1).



Esquema 1. (Versión modificada de la representación de Saint-Cyr y Taylor, 1992). Principales interrelaciones entre los circuitos del cuerpo estriado, sistema límbico y lóbulo frontal en el control de las funciones mnésicas. De acuerdo a la taxonomía entre memoria declarativa y no-declarativa o procedimental, la parte izquierda del diagrama estaría particularmente implicada en la memoria declarativa. La parte derecha del esquema representa las estructuras esenciales en el control del aprendizaje procedimental. Si bien es evidente la relativa independencia del complejo córtex entorrinal-hipocampo y del circuito caudado-pálido-sustancia negra, se pueden esbozar importantes conexiones a través del córtex cingulado, regiones de la corteza del lóbulo temporal y de la amígdala. El significado de las diversas abreviaciones se especifica a continuación: ENTOR: Entorrinal; PREFON: Prefrontal; VF: Vía Fornix; TMT: Tracto Mamilotalámico; VVAF: Vía Ventroamígdalofugal; FU: Fascículo Uncinado; CM: Complejo Mamilar; ES: Estríado; GP:Globo Pálido; SN: Sustancia Negra AV: núcleo Anterior Ventral del tálamo; AM: núcleo Anterior Medial del tálamo DM: núcleo Dorso Medial del tálamo. Los recuadros sombreados destacan las estructuras implicadas en el circuito de Papez y las líneas de color rojo reflejan sus conexiones.

4.1. Implicación de las Partes Mediales de los Lóbulos Temporales, el Diencefalo y el Cerebro Basal Anterior en la memoria.

El término **síndrome amnésico**, tradicionalmente descrito tanto en humanos como en estudios con animales experimentales, corresponde al trastorno de la memoria debido a la lesión en las principales estructuras mediales del lóbulo temporal, en las que se incluye el hipocampo (443), y diencefálicas (162), o bien debido a la interrupción del circuito de conexiones anatómicas que se establecen entre ellas (152; 251). Se caracteriza básicamente por una amnesia anterógrada y una amnesia retrógrada con gradiente temporal, sin la presencia de otras alteraciones cognitivas generalizadas (266; 374; 375; 376).

El caso más conocido y estudiado como prototipo de síndrome amnésico por la ablación bilateral de las estructuras temporales mediales es el caso H.M. descrito por Scoville y Milner en 1957. La selectividad y gravedad de la amnesia del caso H.M., que afectaba casi exclusivamente a la memoria anterógrada y con cierta afectación de la memoria retrógrada hasta tres años previos a la intervención quirúrgica, pone de manifiesto la modularidad de las funciones mnésicas y ofrece la evidencia más consistente del crucial papel de la región temporo-medial en el aprendizaje y la memoria, con una especial implicación del hipocampo (362). A pesar de ello, el papel del hipocampo en el específico déficit mnésico resulta difícil de determinar puesto que mayoritariamente, como en el caso H.M., su lesión se acompaña de una afectación de la amígdala y de la corteza parahipocámpica (368).

Sin embargo, fue Squire (1986) quien pudo constatar la importancia del hipocampo para dicha función cognitiva. En 1986 Squire describió el caso R.B. que había desarrollado una amnesia a la edad de 52 años tras un proceso isquémico, considerándose como el primer caso de amnesia resultado de un proceso vascular. El paciente R.B. exhibía una marcada amnesia anterógrada y una muy leve amnesia retrógrada, en ausencia de cualquier otra alteración cognitiva. Tras su muerte, a los 57 años por una insuficiencia cardíaca congestiva, se le practicó un estudio anatomopatológico pudiéndose observar, en el análisis histológico, que la lesión era bilateral y quedaba circunscrita en la región CA1 del hipocampo, particularmente en la cara rostrocaudal. A raíz de tales resultados no puede negarse la importancia del

hipocampo en la codificación y recuperación de la memoria declarativa o explícita (221). No obstante, los estudios en animales experimentales no proporcionan pruebas convincentes de que las lesiones circunscritas en dicha área produzcan una amnesia global multimodal y se considera que están implicadas otras estructuras diencefálicas (162; 226). Graf-Radford y colaboradores (1990) llevaron a cabo un estudio neuropsicológico de la memoria en cuatro pacientes con un infarto bilateral en el tálamo medial y el estudio, con dos monos rhesus y mediante autorradiografía, del curso de las proyecciones amígdalo-talámicas. Sus resultados les llevaron a concluir que la lesión simultánea de estructuras diencefálicas y sus conexiones, relacionadas tanto con el hipocampo como con la amígdala, ocasiona una amnesia.

Si bien se ha destacado el papel de las estructuras temporo-mediales y diencefálicas en la memoria, algunos estudios apuntan que la neocorteza de los lóbulos temporales también juega un papel en las capacidades mnésicas. Las lesiones en el córtex temporal producen diversas alteraciones de la memoria, aunque no se observa una amnesia tan grave y global como la ocasionada por lesiones en las partes mediales del lóbulo temporal y de estructuras diencefálicas. Kapur y colaboradores (1994) han descrito el primer caso de un paciente con una lesión bilateral del polo infero-anterior del lóbulo temporal, sin implicación de las estructuras adyacentes del sistema límbico, tales como el hipocampo. Se constató una alteración de la memoria, en ausencia de un clásico síndrome amnésico, pero con una alteración moderada de la memoria anterógrada y retrógrada, especialmente para los hechos públicos. En consecuencia, los autores afirman que el lóbulo temporal juega un papel importante en la adquisición de nueva información, en el proceso de almacenamiento de la información y el posterior recuerdo o recuperación de la misma. Incluso algunos estudios han precisado que las lesiones en el córtex temporal izquierdo producen déficits mnésicos para el material verbal, mientras que el derecho parece relacionarse con la alteración de la memoria no verbal (226; 368).

Finalmente, algunos autores han considerado que el cerebro basal anterior contribuye en los procesos mnésicos. Esta idea surge de los resultados en estudios experimentales con animales en los que al producir una destrucción selectiva de las neuronas colinérgicas, que se proyectan hacia la amígdala e hipocampo, se observa

un deterioro de la función mnésica (281). Más específicamente se afectan los núcleos septales (lateral y medial), la banda diagonal de Broca (vertical y horizontal) y los núcleos basales de Meynert (8; 102). En la medida en que estos núcleos son el principal origen de la inervación colinérgica hacia otras regiones neuroanatómicas que están implicadas en la memoria (hipocampo y amígdala) los autores proponen que son críticos para la función mnésica con independencia del córtex frontal. Morris y colaboradores (1992) sometieron a un paciente que había sufrido una resección quirúrgica de un glioma de bajo grado a una exhaustiva exploración neuropsicológica. Esto ha supuesto un importante apoyo a la idea de que una lesión restringida al cerebro basal anterior puede originar una grave amnesia anterógrada, visual y verbal, así como una amnesia retrógrada, sin gradiente temporal, tanto de la memoria semántica como episódica y relativamente persistente en el tiempo. Se observaron alteraciones del lóbulo frontal cuya afectación cognitiva mejoró con el tiempo pero no así su afectación conductual que persistió. La lesión era bastante específica, afectaba el núcleo de la banda diagonal de Broca derecho, pero no el núcleo septal y había una mínima implicación de los cuerpos celulares del núcleo basal de Meynert. De acuerdo con ello, los autores sugirieron que la afectación del núcleo de la banda diagonal de Broca desconecta las conexiones bidireccionales que proporcionan las aferencias colinérgicas al hipocampo, y es probable que sea suficiente para producir una afectación de la memoria.

Actualmente el síndrome alcohólico de Korsakoff (SK) se considera como el trastorno neuropatológico más característico de un síndrome amnésico, similar neuropsicológicamente al caso H.M. pero con una mayor implicación de otras estructuras encefálicas (213; 226). Los estudios neuropatológicos indican que el SK está causado por lesiones bilaterales en las estructuras ubicadas en el curso de las paredes del tercer ventrículo (diencéfalo) (82), específicamente en el núcleo dorsomedial del tálamo y los cuerpos mamilares, en el mesencéfalo (12), en el lóbulo frontal (12; 107; 229) y, además se puede observar una atrofia difusa, secundaria a la encefalopatía aguda de Wernicke por la deficiencia de tiamina (12). La alteración mnésica de estos pacientes se caracteriza por una grave amnesia anterógrada (12; 20; 95; 229; 399) restringida al conocimiento declarativo (107) y sin afectación de otras funciones cognitivas. La memoria inmediata, el aprendizaje procedimental y el *timing* verbal están preservados (66; 90; 363). El hecho de que el SK se caracterice por una importante alteración de la memoria declarativa con una preservación de las

habilidades lingüísticas puede explicar, en parte, su tendencia a la confabulación (12; 107), añadido a la posible implicación del lóbulo frontal, especialmente el córtex orbitofrontal (229). Tanto el libre recuerdo como el reconocimiento están gravemente deteriorados (66; 70; 107). El recuerdo de su pasado autobiográfico y de la información pública revela una amnesia retrógrada caracterizada por un gradiente temporal, con un recuerdo considerablemente mejor para sucesos remotos que para sucesos recientes (65; 399; 442).

De acuerdo al conjunto de resultados en los estudios de la amnesia en humanos y de los trabajos con un modelo animal de amnesia, bien en primates no humanos (443) bien en ratas (266), se presupone que las estructuras mediales del lóbulo temporal y línea media del diencéfalo son los principales componentes neuroanatómicos del sistema mnésico básico para la formación de la memoria declarativa o explícita (376; 443). Así, la memoria a largo plazo para hechos depende de un sustrato neuroanatómico constituido por un circuito neuronal que implica a la neocorteza del lóbulo temporal, al hipocampo y en alguna medida a la amígdala, completándose con la participación de los cuerpos mamilares y otras áreas de la corteza anatómicamente relacionadas que incluyen al córtex entorhinal y parahipocámpico, los núcleos anterior y dorsalmedial talámico (251; 343; 374; 443) y la banda diagonal de Broca (281). Estas estructuras mediales del lóbulo temporal, presumiblemente en base a sus numerosas y recíprocas conexiones con la neocorteza, son esenciales para el correcto funcionamiento de la memoria declarativa, si bien el papel de dicho sistema parece ser tan sólo temporal (375; 376), puesto que tras el proceso de aprendizaje, la memoria almacenada en la neocorteza se vuelve gradualmente independiente de estas estructuras mediales del lóbulo temporal (374; 376; 443). Estos datos contrastan con la heterogénea colección de habilidades mnésicas no declarativas o implícitas que son independientes de dicho circuito temporo medial (375; 376) y podría depender de un circuito fronto-estriado (320; 343; 344).

4.2. Implicación del Lóbulo Frontal en la Memoria.

La complejidad y la extensión de las conexiones del lóbulo frontal contribuyen, sin duda alguna, al sorprendente conjunto de cambios conductuales y de sutiles déficits neuropsicológicos que se observan en personas con lesiones en esta zona encefálica o en estructuras directamente conectadas con el lóbulo frontal (108; 393). Las conexiones más importantes se establecen con los ganglios basales (6; 7; 112; 159; 343) con la corteza temporo-medial, con el diencéfalo y finalmente con el córtex de asociación parietal (112; 343; 392; 444) haciendo posible el control de una variedad de funciones neuropsicológicas denominadas habitualmente funciones ejecutivas (17; 53; 78; 393; 395).

Durante los últimos cien años diversos estudios han podido establecer un amplio espectro de alteraciones conductuales y cognitivas como consecuencia de las lesiones en la corteza prefrontal (128; 245; 274; 394)(tabla 2), particularmente en la región dorsolateral (245). Sin embargo, durante cierto tiempo ha existido la postura contraria de que el córtex prefrontal no tenía ningún papel específico en las funciones cognitivas en base a que el coeficiente de inteligencia de la escala de Wheschler es habitualmente normal después de lesionar dicha estructura (118; 128; 201; 350; 361; 394; 396; 416), recibiendo el apodo de **córtex silencioso** (108; 274; 394). Ciertamente las lesiones en esta región encefálica, tanto unilaterales como bilaterales, aunque fundamentalmente las primeras (274), a menudo dan lugar a sutiles déficits neuropsicológicos que pueden no ser detectados por una exploración rutinaria (108; 128; 274; 394).

Por otra parte, el concepto de funciones del lóbulo frontal no implica necesariamente que la lesión esté anatómicamente localizada en el lóbulo frontal (40; 240; 391; 393; 395). Esto es posible gracias al importante conjunto de conexiones anatómicas, de carácter recíproco (391), que hace que los lóbulos frontales puedan estar directa o indirectamente implicados en las alteraciones neuropsicológicas de neuropatologías que afectan a estructuras subcorticales, como es el caso de la enfermedad de Huntington (53; 69; 77; 133; 284; 429), la enfermedad de Parkinson (61; 401), o en procesos vasculares que lesionan el cuerpo estriado (116; 156; 171; 332; 391), o bien de un deterioro cortical difuso, en el caso de la enfermedad de Alzheimer (70; 229; 330; 408) o bien, finalmente, en pacientes con un síndrome amnésico (354), como en los pacientes de Korsakoff (70; 229).

Tabla 2. Síntesis de las alteraciones neuropsicológicas según se ubique la lesión en la corteza frontal (Versión adaptada de Mesulam M.M., 1986 y Junqué C., 1994).

Motor (Córtex Motor-Premotor)

Alteración de las alternancias gráficas y motoras
 Pérdida de espontaneidad e iniciativa
 Negligencia y perseveración motora
 Catatonía
 Incontinencia

Alteraciones Cognitivas (Córtex Dorsolateral)

Alteración de la atención y negligencia
 Pobreza de juicio
 Pobreza de insiht en situaciones complejas
 Alteración del pensamiento abstracto
 Incapacidad para planificar y realizar conductas secuenciales
 Alteración de la fluencia verbal
 Perseveración
 Alteración de la flexibilidad conductual y cognitiva
 Alteración de la capacidad de solución de problemas
 Falta de creatividad
 Alteración de la memoria de trabajo
 Confabulación
 Ecopraxia o conducta de utilización

Comportamiento Social (Córtex Orbitofrontal)

Depresión, pérdida de interés y abulia
 Labilidad afectiva
 Euforia, hipomanía y grandiosidad
 Pérdida de tacto en las relaciones
 Desinhibición e impulsividad
 Irritabilidad y agresividad

Atención y Motivación Dirigidas a la Acción (Córtex Paralímbico)

Alteraciones del control autonómico
 Alteraciones sensoriales olfatorias y gustativas
 Tendencia a la distractibilidad y fabulación
 Incapacidad de tomar respuestas de evitación activa e inhibición de la respuesta
 Apatía. Indiferencia social y al medio
 Incapacidad para modular la intensidad del afecto

Generalmente, la mayoría de los casos descritos en la literatura con una lesión focalizada en el córtex prefrontal incluyen una muestra de pacientes con un traumatismo craneoencefálico, una resección quirúrgica de tumores, la ruptura de un aneurisma, una intervención quirúrgica masiva para apaliar los ataques epilépticos o una lobectomía frontal en pacientes esquizofrénicos (395). Comúnmente, las lesiones son bilaterales y frecuentemente se extienden más allá del lóbulo frontal (274). No obstante, si bien la clínica del síndrome del lóbulo frontal parece variar de un caso a otro y algunos parecen relacionarse con la localización específica de la lesión (108; 128; 274; 302; 394; 391) hay un considerable acuerdo en la sintomatología esencial del síndrome frontal (tabla 2).

Específicamente se ha descrito una alteración de la capacidad de planificar, analizar y seleccionar estrategias de actuación (108; 118; 128; 245; 317; 416); incapacidad para obtener beneficio de reglas predeterminadas para guiar su actuación (9); inflexibilidad conductual y cognitiva (17; 92; 201; 393; 394; 396); alteración de la capacidad de juicio y formación de conceptos (86; 108; 393; 394; 395); alteración de la atención (108; 393; 394; 395; 434); negligencia (101); alteraciones de conducta y cambios de personalidad (40; 108; 128; 350; 394; 395); alteración de la organización temporal de la conducta (302; 318; 433); una reducción del comportamiento espontáneo o de la fluencia verbal (17; 92; 97; 201; 394); una marcada tendencia a la perseveración (17; 86; 92; 394; 415); aprendizaje asociativo (316); y sutiles alteraciones de la función mnésica (16; 92; 229; 355).

Parece poco probable que la corteza prefrontal tenga algún tipo de implicación directa en los procesos de consolidación y almacenamiento puesto que los pacientes frontales, generalmente, tienen una ejecución normal en pruebas mnésicas clásicas (108; 245; 274). Sin embargo, muchos de los informes de los años 1930 a 1940 sugerían que los lóbulos frontales tenían algún papel en las capacidades mnésicas. De hecho, los pacientes con un síndrome frontal tienen perturbaciones específicas de la función mnésica que difieren de las características de la amnesia bitemporal o diencefálica (354) y que algunos autores han definido como '**pérdida del recuerdo**' (394; 395) (tabla 3). Particularmente se sugiere que la superficie orbito medial de la corteza prefrontal podría constituir un parte integral, junto con las estructuras del lóbulo temporo-medial y diencefálicas, del sistema mnésico (151; 317), si bien la implicación en la memoria de esta estructura neocortical difiere del papel ejercido por la corteza

temporal, lóbulo temporo-medial y el diencéfalo (283; 395). Hoy por hoy se asume que la corteza prefrontal está involucrada, de forma más o menos indirecta, en toda clase de sistema mnésico y su afectación va a depender del tipo y ubicación de la lesión. Indirectamente, la falta de planificación y control puede interferir en la eficiencia mnésica, aunque la evocación libre de información también es dependiente de la actividad del lóbulo frontal. Si bien, también cabe considerar que esta estructura está implicada directamente en tareas de memorización que precisan de una organización temporal o de memoria contextual, la cual puede adquirirse de forma automática (212).

Tabla 3. Síntesis de los déficits mnésicos en los pacientes con síndrome del lóbulo frontal.

FUNCION MNÉSICA	REFERENCIAS
Alteración de la ordenación temporal de los acontecimientos	302; 318; 433
Alteración de la memoria de trabajo (<i>working memory</i>)	15; 192
Alteración de la memoria de origen (<i>source memory</i>)	201; 356
Alteración de la memoria autobiográfica	16
Alteración de la memoria semántica (Fluencia verbal)	17; 92; 97; 201; 394
Confabulación	16; 17
Alteración de la recencia	92; 394; 395
Marcada sensibilidad a la interferencia	92; 151; 245; 394; 395
Incapacidad de liberación de la interferencia proactiva	92; 354
Déficit de la estimación cognitiva	17; 361; 415
Alteración del aprendizaje incidental	216; 242

Se han conceptualizado varias hipótesis explicativas sobre la implicación del córtex prefrontal en la memoria. Una primera propuesta se basa en el supuesto de que la alteración mnésica es secundaria a problemas de atención por posibles lesiones talámicas o de sus conexiones con la corteza frontal (151; 395). También se ha postulado la presencia de déficits en la motivación (354; 395). Otros autores han indicado que los déficits de memoria podrían ser secundarios a una inhabilidad para

crear una intención estable para recordar (245). Es decir, una alteración de la capacidad de planificación u organización en el proceso de codificación y recuperación de la información (283; 401), aspectos ejecutivos de la memoria que pueden estar controlados por el lóbulo frontal (16; 229; 283; 317), mientras que el sistema hipocámpico y otras estructuras diencefálicas estarían implicadas en la consolidación de la memoria (283).

Una tercera propuesta teórica se basa en el concepto de memoria de trabajo (*working memory*), definida como un tipo de memoria a corto plazo que permite describir la función mnésica de la corteza prefrontal (15; 17; 192; 402). Este término mnésico hace referencia a un sistema cerebral que proporciona almacenamiento temporal para ejecutar funciones cognitivas complejas (212). La memoria de trabajo está configurada por un sistema ejecutivo central y dos sistemas subordinados (192): 1) el retén fonológico o articulatorio, que permite el reciclaje de la información verbal mientras es procesada; y 2) la pizarra visoespacial que hace posible el almacenamiento temporal y la manipulación de la información espacial. El sistema ejecutivo central actuaría como un supervisor que posibilita la selección de estrategias y la integración de la información de los subordinados descritos y de la memoria a largo plazo y, en consecuencia, juega un importante papel en la planificación y en el control de la función mnésica (15). Este sistema es dependiente de la atención y su ubicación anatómica podría ser el lóbulo frontal (16).

Para poder definir la naturaleza de este sistema ejecutivo, Baddeley (1988) adoptó el modelo del control atencional para la acción (*framework*) propuesto por Norman y Shallice en 1980 (1986). El modelo propone un procesador automático (*contention scheduler*) que dirige la preferencia atencional hacia uno de los esquemas en conflicto, en un momento particular, en base a las prioridades previas y las contingencias del ambiente. No obstante, el sujeto no puede sobrepasar la acción automática y focalizar voluntariamente su atención en otra dirección. Para ello, Norman y Shallice (1986) propusieron la hipótesis de un **sistema atencional supervisor (SAS)**, al servicio de esta función. Este sistema se estima que posee una capacidad limitada y que por ello se recurre a él tan sólo en determinadas situaciones siendo de especial importancia en la planificación y toma de decisiones ante nuevas tareas o estímulos. En consecuencia, la amnesia frontal se caracterizaría por una

combinación de un patrón clásico de déficits mnésicos y una serie de problemas secundarios que se implican en la recuperación de la memoria, en el control de la búsqueda mnésica y en la evaluación del *output*, controlado por el SAS y el centro ejecutivo, que en conjunto dan lugar al denominado síndrome disejecutivo frontal (*dysexecutive syndrome*) (17).

4.3. Los Ganglios Basales.

Para poder comprender la implicación de los ganglios basales en el funcionamiento cognitivo, y más específicamente en la memoria, es indispensable conocer y comprender los fundamentos básicos de la neuroanatomía y la neurofisiología de dichas estructuras (95).

4.3.1. Anatomía de los Ganglios Basales.

Los ganglios basales son masas nucleares subcorticales simétricas derivadas del telencéfalo que se encuentran situadas en las partes inferiores de los hemisferios cerebrales (82; 438). Las estructuras que los componen son el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, una delgada banda de sustancia gris denominada el claustró y el complejo nuclear amigdalino o arquiestriado. El núcleo caudado, el putamen y el globo pálido constituyen el cuerpo estriado o paleoestriado (82; 292). Los dos primeros configuran el neostriado, comúnmente denominado estriado (21; 82; 252; 307), y se le considera el centro de las aferencias corticales de los ganglios basales (4; 6; 21; 252; 307). El putamen y el globo pálido forman el núcleo lenticular. (82; 292) (figura 2).

El **biconvexo núcleo lenticular** está encapsulado en sustancia blanca y las láminas que limitan sus superficies exterior e interior se conocen, respectivamente, como cápsulas externa e interna. Por encima, el núcleo lenticular está cubierto por sustancia blanca que contiene una combinación de fibras itinerantes de la corona radiada, fibras comisurales del cuerpo calloso y fibras de asociación con el fascículo longitudinal superior. Por debajo, está en contacto con la sustancia perforada anterior,

que permite el acceso de las ramas estriadas de la arteria cerebral media y está surcado por la comisura blanca anterior (82; 292).

La parte principal del núcleo caudado es una cabeza, que hace relieve hacia el asta anterior del ventrículo lateral, extendida directamente en continuación con un cuerpo menor y atenuado que se dirige hacia el extremo elongado (cola), situado en el suelo de la parte central del ventrículo lateral y en posición lateral respecto al



Figura 1. A: Dibujo esquemático del estriado aislado, del tálamo y del núcleo amigdalino, que indica la continuidad del putamen con la cabeza del núcleo caudado, en dirección rostral, y la relación entre la cola del núcleo caudado y el núcleo amigdalino; B: Corte axial del cuerpo estriado, cápsula interna y tálamo.

tálamo (figura 2). La cola gira hacia abajo siguiendo el borde externo de la superficie posterior del tálamo. Luego se curva hacia adelante en dirección al techo del asta inferior del ventrículo lateral, donde se separa del tálamo y del núcleo lenticular mediante la parte inferior de la cápsula interna y por fibras que se dispersan en el lóbulo temporal. La cabeza del núcleo caudado está separada del lenticular por el brazo anterior de la cápsula interna, pero la separación es incompleta, puesto que la cabeza del núcleo caudado y el putamen están en conexión, especialmente anteroinferiormente, por bandas de sustancia gris que atraviesan la sustancia blanca del brazo anterior (82; 292).

Si bien la anatomía y fisiología de los ganglios basales es extremadamente compleja (7; 438), durante la pasada década el concepto sobre la organización de dichas estructuras se ha ido perfilando y ha sufrido considerables modificaciones debido a los significativos avances en la comprensión de la anatomía interna del cuerpo estriado y de su neurofisiología, fundamentalmente en base a estudios con animales experimentales (6; 7; 307; 438). Observando las consecuencias de la degeneración intencionada de los ganglios basales o de las proyecciones corticales, los numerosos estudios con animales experimentales realizados en la década de los años sesenta y setenta, proporcionan un amplio apoyo, en primer lugar, a la noción de la existencia, en primates, de una representación topográfica perfectamente organizada entre la corteza frontal y el neocórtex (114; 220). En segundo lugar, que los déficits asociados con la destrucción de determinadas áreas prefrontales o bien de sus proyecciones en el neocórtex, específicamente en el núcleo caudado, ocasionan déficits neuropsicológicos similares y, en consecuencia, ambas estructuras se implican en el control de determinadas funciones cognitivas a través de un circuito prefrontal-estriado (88; 338). En 1972 Divac postuló que el circuito fronto-estriado operaba de manera seriada, aunque podía esperarse un posible circuito paralelo para otras operaciones cognitivas. De hecho Rosvold en 1972 ya formuló la existencia, en primates, de dos subsistemas organizados bien definidos que denominó sistema dorsal y sistema orbital, cada uno de ellos implica a estructuras específicas de los ganglios basales y de la corteza prefrontal.

Actualmente, se considera que la arquitectura funcional de los ganglios basales es esencialmente paralela (6; 7), y regula la función cortical a través de su influencia en las proyecciones tálamo-corticales (4; 7; 21). Alexander y colaboradores (1986) han sugerido la presencia de como mínimo cinco circuitos cortico-talámico-estriado, organizados en paralelo, que se implican en el control motor, cognitivo y afectivo. Se considera que cada uno de estos circuitos implica a núcleos específicos de los ganglios basales y del tálamo que reciben aferencias de distintas y separadas regiones corticales (7; 252; 307), aunque funcionalmente relacionadas y topográficamente organizadas, originando una serie de eferencias que parecen proyectarse, cada una de ellas, a distintas zonas del lóbulo frontal (6; 7; 21).

Así, el **circuito motor**, a nivel del estriado, implica al putamen y su proyección cortical se ubica en los campos motores precentrales del córtex frontal; el **circuito oculomotor** implicaría al cuerpo del núcleo caudado y se proyectaría en los campos oculares frontales y área motora suplementaria; dos **circuitos cognitivos** que implican, a nivel del estriado, a la cabeza del núcleo caudado, en su parte dorsolateral y ventromedial, y a dos estructuras prefrontales, el córtex dorsolateral y el córtex lateral orbitofrontal respectivamente, como zonas finales de proyección; y, finalmente, el **circuito límbico** implicaría ventralmente al estriado, incluyendo el núcleo accumbens, y su proyección final se ubicaría en el cíngulo anterior y el córtex orbitofrontal medial (7). En consecuencia, gracias a estos circuitos en paralelo, cabe presuponer que los ganglios basales pueden participar y modular las operaciones de los lóbulos frontales, en funciones motoras (a través de los circuitos motores y oculomotores), y en funciones cognitivas y afectivo-emocionales (mediante los circuitos prefrontal y límbico) (6).

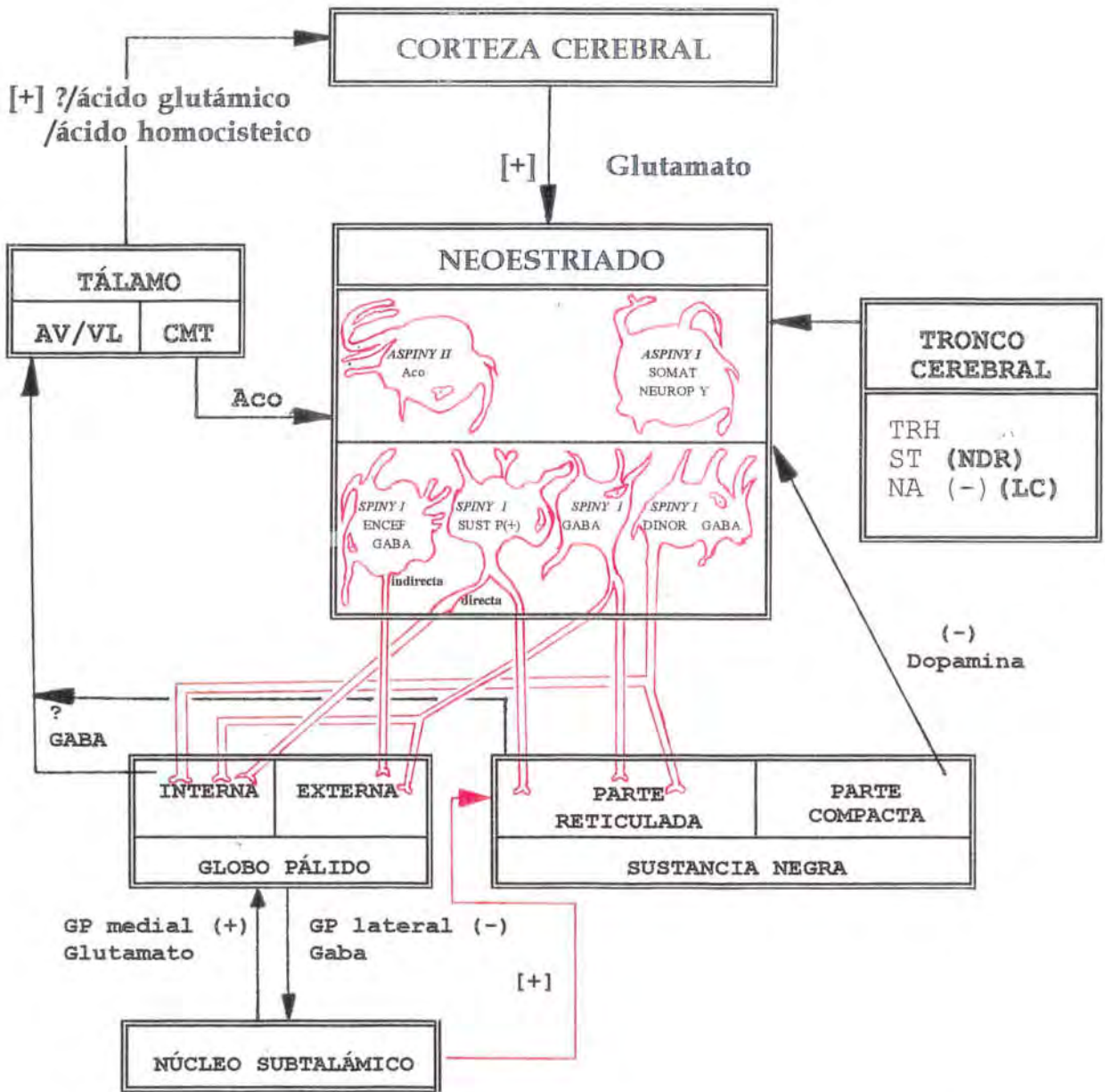
4.3.2. Neurofisiología Básica de los Ganglios Basales.

En el esquema 2 se puede observar las principales conexiones anatómicas de los ganglios basales y la participación de los principales neurotransmisores implicados. El cuerpo estriado está considerado como un punto de convergencia, especialmente el neostriado (6; 307), de neuronas aferentes del córtex cerebral (vías glutaminérgicas de carácter excitatorio), del tálamo, la parte compacta de la sustancia

negra (vías dopaminérgicas), locus coeruleus (vías noradrenérgicas) y del núcleo dorsal de Rafe (vías serotoninérgicas) (4; 21; 252; 254; 255; 307; 438). No obstante, el estriado también se constituye como parte de un mecanismo de sistema de eferencias corticales (114). Así, desde el estriado se constituyen dos vías eferentes diferenciadas (6), constituidas por neuronas con dendritas espinosas (231; 386; 438), con acciones opuestas pero organizadas en paralelo (6) que se proyectan hacia los núcleos de salida del globo pálido y sustancia negra y, consecuentemente, sobre el tálamo y córtex (4; 6; 21; 252; 307).

Frecuentemente, estas neuronas eferentes están constituidas por un neuropéptido, o bien más de uno, además de contener el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (167; 438). Las eferencias que configuran el **circuito paralelo directo** del neostriado se proyectan hacia los segmentos internos del globo pálido (principalmente vías ricas en sustancia P y GABA) y la parte reticulada de la sustancia negra (RSN) (vías GABAérgicas), inhibiéndolas. El segmento interno del globo pálido y la RSN proyecta vías eferentes hacia el núcleo ventral anterior y núcleo lateral del tálamo, el cual proyecta conexiones de regreso hacia la corteza cerebral, completando el circuito córtex-ganglios basales-tálamo-córtex, para el control motor del sistema extrapiramidal (167; 252; 254; 438), y produciendo una desinhibición del estado del tálamo que facilita los movimientos iniciados corticalmente (4; 6; 167; 438). Aunque no se han conseguido identificar plenamente todos los neurotransmisores de las vías del sistema palidotálamico, se sabe que presentan neuronas GABAérgicas como neuronas inhibitoras (6; 252; 254; 255; 307; 438).

Las eferencias que constituyen el **circuito paralelo indirecto** del estriado se proyectan hacia el segmento externo del globo pálido (particularmente vías ricas en encefalinas y GABA)(6; 254; 255; 438) y, posteriormente, se dirigen hacia el núcleo subtalámico. Adicionalmente, se ha de considerar un nuevo circuito dentro de los mismos ganglios basales que permite establecer un control de su propia actuación y que en definitiva es parte constituyente del circuito indirecto. Este nuevo circuito se establece mediante un conjunto de aferencias y eferencias entre el globo pálido y el núcleo subtalámico (6; 167; 254). Mientras el pálido lateral proyecta vías GABAérgicas



Esquema 2. Síntesis de las principales conexiones anatómicas de los ganglios basales y los diferentes tipos de neuronas del estriado. El neostriado es un lugar de convergencia de neuronas aferentes procedentes del córtex cerebral, la sustancia negra y del tronco cerebral. También configura eferencias, a través de las neuronas con dendritas espinosas que contienen ácido gamma-aminobutírico (GABA), sustancia P, encefalinas y dinorfinas, las cuales se proyectan hacia la sustancia negra y el globo pálido. Se especifican dos vías de influencia del neostriado sobre el globo pálido, la vía directa y la indirecta. El significado de las diversas abreviaciones se especifica a continuación. CMT: núcleo Centromedial del Tálamo; AV/VL: núcleo Anterior Ventral y el núcleo Ventral Lateral del tálamo; LC: Locus Coeruleus; NDR: Núcleo Dorsal de Rafe; GP: Globo Pálido; ST: Serotonina; NA: Noradrenalina; Aco: Acetilcolina; SOMAT: Somatostatina; NEURO P Y: Neuropeptido Y; ENCEF: Encefalina; SUST P: Sustancia P; DINOR: Dinorfina. El signo + implica vías excitadoras. El signo - implica vías inhibitorias. Las líneas de color negro implican eferencias. Las líneas de color rojo implican eferencias.

hacia el núcleo subtalámico (4; 6; 252), actualmente se considera que el núcleo subtalámico excita al pálido medial, presumiblemente, mediante eferencias glutaminérgicas (4; 6; 167; 307; 438) y, por tanto, incrementa el efecto inhibitorio del pálido sobre el tálamo (4; 6; 167).

El cuerpo estriado contiene una considerable diversidad de sustancias neuroactivas. Muchas de éstas son neurotransmisores convencionales, con predominio de GABA de carácter inhibitorio (4; 252; 438), pero que coexisten con una serie de neuropéptidos (167; 252), caracterizados por su capacidad para prolongar las acciones y actuar como neuromoduladores, en los circuitos básicos principales y en las interneuronas (167). Muchas de estas sustancias neuroactivas se han asignado a tipos de células específicas que han sido anatómicamente definidas mediante técnicas de tinción de Golgi, inmunocitoquímica y microscópico electrónico (254; 255). Consecuentemente, se ha comprobado que las neuronas con dendritas espinosas de tamaño medio contienen ácido gamma amino butírico (GABA), sustancia P y dinorfinasencefalinas (231; 254; 386). Por otro lado, las neuronas con dendritas lisas que funcionan como interneuronas locales, contienen principalmente acetilcolina, somatostatina y el neuropéptido Y (231; 254; 255). La acetilcolina se encuentra principalmente en las neuronas con dendritas lisas de tamaño largo (254; 255). Tanto el GABA (con una acción inhibitoria) como la sustancia P (con una acción excitatoria) constituyen el principal sistema eferente hacia la parte reticulada de la sustancia negra, donde las neuronas GABAérgicas del estriado inhiben el proceso de las neuronas dopaminérgicas con dendritas de corto tamaño, ubicadas en la parte compacta de la sustancia negra (42; 45; 438), las cuales forman vías eferentes hacia el neoestriado (4; 438).

Finalmente, estudios más recientes han descrito una complejidad adicional a la neurofisiología del estriado (438). Estos trabajos han comprobado que el estriado puede dividirse en dos amplios compartimentos: los **estriosomas** y la **matriz**. Estos dos compartimentos se definen mediante la intensidad de la tinción histoquímica para la acetilcolinesterasa, en humanos, gatos y monos, y a través de la heterogénea distribución de los receptores opiáceos en las ratas, observándose que ambos componentes tienen conexiones funcionales y anatómicas distintas (4; 167; 307). Así,

la matriz recibe aferencias corticales procedentes del córtex motor primario, córtex somatosensorial y del girus cingulado. Por otra parte, los estriosomas reciben aferencias del córtex prefrontal, corteza insular y amígdala (167; 438). Las aferencias de estos dos compartimentos también son distintas. Así, las aferencias desde los estriosomas se proyectan principalmente hacia la parte compacta de la sustancia negra, mientras que las de la matriz se dirigen, fundamentalmente, hacia el pálido y la parte reticulada de la sustancia negra (4). Ambos compartimentos pueden diferenciarse por el tipo de neuropéptidos que contienen. Los estriosomas, fundamentalmente tienen encefalina, sustancia P, dinorfina y somatostatina, mientras que la matriz contiene básicamente sustancia P y dinorfina (4; 167; 438).

4.3.3. Implicación de los Ganglios Basales en la Memoria.

Tradicionalmente, se ha supuesto que los ganglios basales ocupan el corazón del sistema extrapiramidal (113; 252; 320; 402), para el control de la motricidad voluntaria (5; 319) y también de la ejecución automática de una serie de movimientos complejos ordenados serialmente (58; 319), con una especial implicación del putamen (7; 397) y el globo pálido (58), respectivamente. Por contra, el núcleo caudado forma parte de un sistema interno de retroalimentación para el control de los movimientos de las extremidades que están dirigidas visual y somáticamente (11). Por otro lado, numerosos estudios con animales experimentales han implicado a los ganglios basales, especialmente al neostriado, en funciones cognitivas tales como el aprendizaje y la memoria (113; 114) o bien en el procesamiento visoespacial (326).

Recientes estudios neuropsicológicos en patologías que afectan a estas estructuras, sugieren la participación de los ganglios basales en múltiples funciones cognitivas, motoras y no motoras. No obstante, el papel de dichos núcleos en el funcionamiento cognitivo es, todavía, motivo de controversia puesto que a menudo los cambios neuropatológicos que se observan en las patologías estudiadas, también implican a otras estructuras encefálicas relacionadas (7; 397). Por tal motivo, se ha descrito la participación de los ganglios basales en las funciones cognitivas, descomponiendo el circuito del cuerpo estriado en múltiples circuitos fronto-estriado paralelos, cada uno de ellos con una posible función (7; 343; 402). Este concepto de la interdependencia funcional entre la corteza frontal y los ganglios basales no

contradice la implicación de estos últimos en el procesamiento cognitivo, sino que apoya la idea de que influyen activamente sobre el procesamiento que realiza el lóbulo frontal en base a la información que éste les proyecta, gracias al circuito de retroalimentación que se establece entre ambas estructuras (112; 397; 402). Si bien las contribuciones del papel del neocórtex en funciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria, todavía no están suficientemente consolidadas (252; 401; 343), se han delimitado muchas de ellas gracias a los estudios con animales experimentales y a las patologías neurológicas que afectan a estas estructuras (401; 402).

Tabla 4. Síntesis de los estudios representativos sobre las alteraciones del aprendizaje y la memoria después de producirse bien lesiones, bien una estimulación eléctrica en los ganglios basales en diferentes especies de animales de laboratorio.

DEFICIT	MANIPULACION NEURONAL	ESPECIE	REFERENCIA
Pruebas de Tarea demorada			
Alternancia	Lesión	Monos	24
	Lesión con ácido Káínico	Rata	113
	Lesión	Monos	25
Cambio dirección espacial	Lesión	Rata	225
Condicionamiento de Evitación			
Evitación pasiva	Lesión con ácido Káínico	Rata	349
	Estimulación eléctrica	Rata	141
Evitación activa	Lesión	Rata	437
	Lesión	Rata	291
Resistencia a la Extinción	Lesión	Rata	225
	Lesión	Monos	67
Aprendizaje de reglas de Discriminación	Lesión	Monos	25
	Lesión	Monos	114
	Estimulación eléctrica	Monos	88
	Lesión	Gatos	301
	Lesión	Monos	5

Inicialmente para determinar específicamente las consecuencias neuropsicológicas de la degeneración de los ganglios basales, los investigadores se centraron en el estudio con animales de laboratorio siguiendo dos líneas de trabajo.

Por un lado, la amplia investigación con animales experimentales en la década de los años sesenta y setenta apoyan con fuerza la idea de que los déficits asociados con la destrucción bien de subregiones prefrontales o de sus principales proyecciones hacia el neocórtex producen déficits neuropsicológicos equivalentes (24; 25; 402). Otros trabajos se han centrado en el estudio de la alteración de las funciones neuropsicológicas, bien tras la selectiva lesión o la estimulación eléctrica en los ganglios basales, en una variedad de especies de animales de laboratorio (320), observándose que las lesiones en estas estructuras subcorticales, especialmente en el núcleo caudado, producen un patrón de deterioro neuropsicológico similar al producido por lesiones en el lóbulo frontal (113; 114; 225) y particularmente en formas específicas de aprendizaje y memoria (437) (tabla 4). En general, estos déficits pueden clasificarse como alteraciones en la habilidad para cambiar entre diferentes estrategias conductuales y la incapacidad para adquirir nuevas habilidades motoras necesarias para poder iniciar con éxito conductas de evitación o de aproximación (141), todas ellas posiblemente muy relacionadas con un aprendizaje de procedimientos (320).

Los diversos estudios con patologías neurológicas que afectan a los ganglios basales, también han apoyado la idea de que estas estructuras están implicadas en determinadas funciones cognitivas, destacando la similitud de algunas de ellas con las funciones neuropsicológicas de los lóbulos frontales (156; 240; 391). Estos trabajos pueden dividirse en dos grandes grupos. En primer lugar, aquéllos que describen alteraciones cognitivas por la afectación bilateral del cuerpo estriado. En esta línea, diversos estudios en pacientes con lesiones bilaterales de los ganglios basales, de distintas etiologías, cuales son intoxicación por disulfiram con afectación del lenticulo-estriado (239; 240); por encefalopatía hepática con afectación en el pálido (236; 237); por calcificaciones no idiopáticas bilaterales en el globo pálido (240); por la presencia de numerosos infartos lacunares afectando exclusivamente al neocórtex (171); por una degeneración nigroestriada con especial afectación del putamen (397) o bien por un proceso degenerativo como la enfermedad de Huntington con afectación del neocórtex (53; 76; 77; 78; 133), han demostrado no tan sólo la presencia de alteraciones motoras sino de una afectación de las funciones frontales, tanto cognitivas como conductuales, así como del aprendizaje incidental (328; 397).

Recientemente, Richfield y colaboradores (1987) describieron un paciente de 25 años de edad que desarrolló un trastorno de conducta centrado en comportamiento inapropiado, vulgar, impulsivo, antisocial después de una lesión hipodensa bilateral en la cabeza del núcleo caudado. En un posterior estudio, Laplane y colaboradores (1989) estudiaron ocho casos de pacientes con lesiones bilaterales del globo pálido, de etiologías diversas, observando una ausencia o escasa presencia de signos extrapiramidales pero con una afectación de algunas funciones frontales y la presencia de alteraciones conductuales centradas en compulsiones y obsesiones. Los resultados de la tomografía por emisión de positrones (TEP), en siete de ellos, constataron un hipometabolismo del córtex prefrontal.

Sullivan y colaboradores (1991) describieron funcional y neuropsicológicamente un único caso con una lesión bilateral restringida a estructuras subcorticales, que en particular quedaba circunscrita fundamentalmente en el putamen en su porción lateral y afectaba muy escasamente el córtex insular izquierdo. El déficit neuropsicológico se centró en una alteración de la secuenciación cognitiva y motora, una importante afectación de la fluencia fonética y de la memoria inmediata, en ausencia de signos de demencia o depresión, y del aprendizaje incidental de palabras previamente deletreadas y de unas figuras.

En un estudio más reciente realizado por Guerreiro y colaboradores (1993), se constató que una lesión bilateral en el núcleo lenticular producía una importante alteración del funcionamiento de los lóbulos frontales, produciéndose una alteración de la conducta, apatía y falta de motivación, así como el deterioro de funciones cognitivas frontales (fluencia, capacidad de programación y secuenciación, del cálculo, y del aprendizaje verbal). La tomografía por emisión de fotones (SPECT) objetivó una hipoperfusión frontal bilateral, cuando la lesión estaba circunscrita en los ganglios basales.

Este conjunto de resultados aportan evidencias suficientes para presuponer que existen importantes fibras de conexión entre el lóbulo frontal y los ganglios basales, especialmente el estriado, de manera que la lesión estructural en uno u otro sitio produce una importante afectación de las funciones que controlan (169), posiblemente

por un proceso de desaferentización (240).

Un segundo grupo de estudios incluiría aquellos trabajos que describen la presencia de disfunciones cognitivas por lesiones unilaterales del cuerpo estriado, fundamentalmente de etiología vascular. Sin embargo, existen pocos trabajos, y con muestras muy reducidas, que hayan estudiado las alteraciones neuropsicológicas causadas por lesiones unilaterales del cuerpo estriado. En esta línea, se han descrito alteraciones neuropsicológicas centradas en la presencia de negligencia y déficits de atención por lesiones del neoestriado del hemisferio izquierdo (21; 101; 116); de la capacidad aprendizaje verbal y visual (116; 391); síndromes afásicos (62; 419); alteración de la praxis constructiva (116); de las funciones frontales, particularmente la fluencia fonética y la presencia de cambios de carácter (116; 391); y de las funciones visoperceptivas y visoespaciales (116).

Strub (1989) describió un caso clínico que presentaba una lesión vascular (hemorrágica) en el globo pálido, en el que se observó una alteración de las funciones frontales, centradas en cambios de carácter, una inhabilidad para adquirir nuevos aprendizajes (memoria reciente) y una moderada disminución de la habilidad de abstracción verbal. El estudio con tomografía por emisión de positrones simple (SPECT) reveló un hipometabolismo en la porción superior del lóbulo frontal derecho y de la porción posterior del lóbulo frontal izquierdo. Godefroy y colaboradores (1992) llevaron a cabo un estudio con 10 pacientes, cuatro de ellos con lesiones vasculares circunscritas en el lenticuloestriado y cuatro además tenían asociados infartos corticales. Estos autores, a diferencia de otros trabajos, no encontraron una relación entre lesiones lenticuloestriadas y perturbaciones en el funcionamiento del lóbulo frontal, tan sólo una afectación de test de tapping. Sólo los pacientes con lesiones corticales asociadas a las lesiones lenticulo estriadas tenían una afectación de las funciones frontales, con lo cual concluyeron que las lesiones unilaterales circunscritas en el lenticuloestriado no producen un síndrome disejecutivo tal y como se observa en los pacientes con lesiones frontales.

Se han llevado a cabo muy pocos estudios acerca de la afectación de la lesión de las fibras de conexión subcorticales en las funciones cognitivas, entre ellas el aprendizaje y la memoria, trabajos que apoyarían la posible implicación de estas fibras en los procesos mnésicos y en el déficit que se puede observar por las lesiones

del cuerpo estriado (251). Kooistra y Heilman (1988) estudiaron el caso de un sujeto de años con una lesión en la cápsula interna izquierda detectándole serios problemas de memoria verbal. Los autores atribuyeron este déficit a una lesión de las vías de conexión amigdalofugales ventrales y de las fibras entre el tálamo dorsomedial y la corteza prefrontal.

Más recientemente, Markowitsch y colaboradores (1991) estudiaron un único caso de un paciente zurdo de 15 años que sufrió un infarto isquémico en el territorio de las arterias perforantes anteriores. La tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética revelaron la presencia de una imagen hipodensa en la región de la cápsula interna izquierda, a nivel de la rodilla, y que se extendía hacia la cabeza del núcleo caudado. Clínicamente se observó una leve hemiparesia derecha y una leve afasia de Broca, ambos, signos de rápida mejoría. El paciente, además, se quejaba de una alteración de la memoria para material verbal a largo plazo y de la dificultad para encontrar palabras. No se evidenciaron otros deterioros de las funciones cognitivas. Una nueva exploración de las funciones mnésicas a los nueve meses después del ictus y tras un período de rehabilitación el paciente seguía evidenciando problemas de memoria verbal (memoria remota o retrógrada y de la capacidad de aprendizaje) respecto a un grupo control, que mejoraban en pruebas de reconocimiento o bien cuando se le proporcionaban reglas de recuerdo. Su aprendizaje procedimental (Torre de Hanoi) fue ligeramente inferior, aunque estadísticamente no significativo, respecto al grupo control. Los autores consideran que esta lesión tan circunscrita podría haber lesionado las vías del circuito de Papez (esquema 1).

A raíz de estos estudios parece lógico suponer la implicación del cuerpo estriado en la memoria y el aprendizaje, si bien la consideración de los ganglios basales en los procesos mnésicos ha sido un fenómeno relativamente reciente. Básicamente pueden participar en la adquisición del aprendizaje incidental y se les ha implicado en el aprendizaje procedimental (343; 344; 402), con una particular participación en otros procesos mnésicos que hacen referencia a la memoria declarativa (53; 54; 65; 66; 95). Posiblemente, uno de los artífices del interés del cuerpo estriado en la memoria lo ha constituido la comparación entre el síndrome

amnésico de Korsakoff (SK) y la enfermedad de Huntington (EH) (95), con una especial aportación de los trabajos de Nelson Butters y su equipo de colaboradores.

Los resultados de diversos estudios de pacientes con lesiones en el estriado, con un grado leve de demencia, ponen claramente de manifiesto la presencia de un relativo deterioro en pruebas de memoria explícita (recuerdo o reconocimiento) y, a menudo, muestran importantes déficits en tareas que dependen de la capacidad para aprender y retener una habilidad motora o rutina cognitiva, que impliquen un procedimiento, tras repetidas exposiciones (90; 344; 401; 402). Algunos de estos procedimientos dependen de la adquisición de habilidades motoras, definidas como aquellas que generan la mejora de la coordinación motriz o la integración perceptual para su expresión y que no se precisa que se expresen verbalmente (435). Las tareas que podrían englobarse en este tipo de aprendizaje procedimental serían el *pursuit rotor task*, el dibujo de la estrella en espejo o bien la torre de Hanoi. Un segundo grupo de tareas procedimentales implicaría la adquisición de reglas cognitivas o de procedimientos que precisan la integración perceptual y requieren manifestarse verbalmente (73). Tal es el caso de la lectura de palabras en espejo. La adquisición de este tipo de habilidades es implícita, puesta de manifiesto bien mediante la reducción del tiempo necesario para completar la tarea o bien del número de errores producidos a lo largo de los sucesivos ensayos (344).

En contraste, los pacientes afectados de un síndrome amnésico, debido a lesiones en los lóbulos temporo-mediales o estructuras diencefálicas, tales como los pacientes con el SK, a menudo muestran un nivel de ejecución normal en tareas en las que no se precisa un recuerdo explícito de hechos, imágenes o palabras previamente expuestos (363; 373), es decir, en tareas que valoran la memoria indirectamente o de forma implícita (95; 224). Estos pacientes presentan una adquisición normal de las habilidades perceptivo-motoras que frecuentemente se las ha englobado en la denominada memoria implícita (53; 90; 224) o más específicamente en el aprendizaje procedimental (373). Contrariamente, los estudios en el aprendizaje incidental en pacientes con lesiones en el cuerpo estriado, bien por un proceso degenerativo o bien por una lesión vascular, han sido escasos.

5. LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.

La Enfermedad de Huntington (EH) es el trastorno más utilizado en neuropsicología como modelo de estudio de la afectación relativamente selectiva de los ganglios basales, puesto que posibilita el establecimiento de relaciones entre estructura neuroanatómica y función cognitiva evaluada. En base a ello, se ha considerado oportuno el designar una mayor atención teórica para una completa y exhaustiva descripción de este proceso degenerativo.

5.1. Breve Revisión Histórica de la Enfermedad de Huntington.

El reconocimiento de la corea hereditaria como entidad diagnóstica aparece a mediados de la década de 1850, si bien dicho trastorno se puso de manifiesto unos siglos antes (63). Pero fue en 1873 cuando **George Sumner Huntington** publicó en el *Medical and Surgical Reporter of Philadelphia* su clásica descripción clínica, expuesta en 1872 en una conferencia de la Academia de Medicina de Meigs y Mason, de una corea hereditaria progresiva de inicio en la etapa adulta y asociada con una demencia (224; 424). Sin embargo, Huntington no fue el primero en proporcionar una descripción del cuadro clínico (224). Previamente a 1872 ya se detectaron relatos de diversos casos de corea hereditaria. El primer conocimiento sobre la existencia de un trastorno coreico procede de un informe municipal de defunción, fechado en 1793, de una mujer coreica de una familia belga de Vercken (63). Con posterioridad, C.O. Waters en 1841 describió un trastorno hereditario con una presentación convulsiva; en 1859 un médico noruego, J.C. Lund, describió un trastorno coreiforme en una familia de Saetesdal (Noruega); y en 1863 I.W. Lyon también describió un trastorno coreiforme (224).

A pesar de ello, fue George Huntington quien de una manera comprensible y concisa describió los rasgos clínicos de la enfermedad, estableciéndose como la descripción estandarizada del cuadro clínico y justificando el epónimo de Enfermedad o Corea de Huntington (224). En su artículo de 1873 Huntington especificó los rasgos clínicos más importantes de este trastorno: 1) su naturaleza hereditaria; 2) la

tendencia a la demencia o locura y, en ocasiones, esta forma de locura puede llegar a conducir al paciente al suicidio; 3) el considerarlo como un grave trastorno centrado únicamente en la etapa adulta (Huntington no reconoció el inicio juvenil del cuadro); y 4) la incapacidad para poder detener el avance progresivo de la enfermedad.

Las familias de los casos observados por G. Huntington procedían originalmente del pueblo de Bures St. Mary en Suffolk (Inglaterra) que emigraron en el siglo XVII a América del Norte. La identificación que Huntington pudo realizar acerca del trastorno fue posible, en parte, gracias a las observaciones de su abuelo y de su padre, quienes habían trabajado en esta misma área de conocimiento en East Hampton Long Island (New York) desde 1797. Con posterioridad Huntington recordó haber visto su primer caso de corea cuando era tan sólo un niño, mientras acompañaba a su padre en las visitas que éste realizaba a sus pacientes:

"Conduciendo con mi padre por una arbolada carretera que iba desde el East Hampton a Amagansett, de forma inesperada pude ver cómo dos mujeres avanzaban hacia nosotros, madre e hija, ambas altas, delgadas, casi cadavéricas, estaban como retorcidas, encorvadas y mantenían unas marcadas muecas. Estaba perplejo, casi temeroso. ¿Qué podría significar aquello que estaba viendo?. Mi padre se detuvo para conversar con ellas y continuamos nuestro camino." (Huntington GS, 1872).

De forma característica, los signos más prominentes de la enfermedad de Huntington son los movimientos coreicos. De hecho, actualmente, este cuadro clínico es más conocido con el término de corea de Huntington, si bien últimamente se está denominando enfermedad de Huntington (EH) puesto que no todos los pacientes, afectos de dicha enfermedad presentan una corea con una frecuencia mayor que en cualquier otro tipo de trastorno del movimiento coreiforme (424).

5.2. Estudios Epidemiológicos.

Los estudios epidemiológicos han establecido que la enfermedad de Huntington (EH) está presente en todos los países del mundo y que puede manifestarse en cualquier raza. Sin embargo, se acepta que el gen causante de la enfermedad circula aparentemente con una mayor frecuencia entre la población procedente de las zonas del Cáucaso y, de hecho, los resultados de diversos estudios

genealógicos proporcionan datos suficientes para apoyar la idea de que el Noreste de Europa pueda considerarse como el 'nidus malum' del gen, diseminándose posteriormente por todo el mundo. Se pueden establecer dos factores a través de los cuales se ha hecho posible la dispersión de la enfermedad. El primero está mediado por el dominio marítimo y la posterior expansión colonial de los países europeos (Inglaterra, Holanda, Portugal, España y Francia) que hizo posible las sucesivas migraciones de población, durante los siglos XVII y XVIII, desde Europa hacia América, el sur de África y Australia. El segundo factor hace referencia a los vínculos comerciales que se establecieron entre Europa (Alemania principalmente) y Japón, así como otros países asiáticos (63).

Se han publicado numerosos trabajos acerca de los índices de prevalencia o incidencia en cada país. Sin embargo, la realidad o fiabilidad de estos índices se encuentra afectada bien por la falta de recursos necesarios para un correcto establecimiento de la prevalencia, bien por la posible presencia de los casos no diagnosticados o falsos diagnósticos (63). Uno de los trabajos epidemiológicos más recientes ha sido llevado a cabo por Saugstad y Odegaard (1986)(citado en Bruyn & Went, 1986; Knight, 1992) los cuales revisaron el registro nacional noruego de los pacientes admitidos en el hospital psiquiátrico con el diagnóstico de corea de Lund-Huntington (dándose dicho nombre en honor a la contribución de Lund para el reconocimiento del trastorno). Sus datos sugieren un índice de prevalencia del 6 al 7 por 100.00 habitantes durante los años 1930 a 1950. Es interesante destacar que durante la primera visita de admisión al hospital, tan sólo el 60% de los pacientes fueron diagnosticados de Enfermedad de Huntington, siendo la esquizofrenia o la psicosis paranoide el principal diagnóstico alternativo. Ello ilustra la elevada frecuencia con la cual la psicosis incide o acontece en los estadios iniciales de la enfermedad. La reducción promedio de las expectativas de vida fue estimada en 20 años, con una duración media del trastorno de 13.4 años.

Actualmente se acepta que la EH tiene una prevalencia de 4 a 7 casos por 100.000 habitantes y no muestra predilección racial alguna (53). La enfermedad se transmite de forma autosómica dominante con una penetración completa, afectando por igual a ambos sexos. En relación a la incidencia por edad, parece ser que el pico

de inicio de la enfermedad se sitúa entre los 30 y 42 años, para el 95% de los casos (132). El 98.5% de los casos que inician el cuadro en la edad adulta tienen corea (132), si bien la edad de inicio de los movimientos coreiformes puede variar desde los 4 a los 65 años de edad (287). Hoy por hoy, se acepta que la edad media del inicio de la EH de la etapa adulta parece situarse a la mitad de la cuarta década de vida (53; 224). El tratamiento actual de la EH es tan sólo paliativo. La sintomatología progresa inexorablemente sobreviniendo la muerte, por término medio, entre 13-17 años tras el inicio del cuadro (53; 424) pero en algunos casos pueden sobrevivir hasta 30 años después de iniciarse el proceso (255). La muerte del paciente frecuentemente está causada por aspiración y neumonía, trauma relacionado a caídas y sepsis relacionadas a las úlceras por posición decúbito (424).

Cuando las alteraciones motoras se manifiestan después de los 50 años se establece el diagnóstico de **EH de inicio tardío**, con una prevalencia aproximada del 25% de los pacientes con EH (288). La progresión del trastorno resulta mucho más lenta y la presencia de movimientos anormales puede persistir de 20 a 30 años, hasta que el paciente muere por causas no relacionadas con la EH (288) y las alteraciones cognitivas son más sutiles o moderadas (424). Finalmente, el diagnóstico de la enfermedad en la senectud puede resultar difícil de establecer por historia puesto que puede estar ausente una historia familiar positiva por el simple hecho de que sus antecesores hayan muerto, antes de que pudiera reconocerse el trastorno, por otras causas médicas ajenas a dicha enfermedad (255).

Se ha descrito el inicio de la enfermedad en la **etapa juvenil** o en la **adolescencia tardía** cuando la clínica aparece antes de los 10 años (forma infantil) o bien se manifiesta entre los 10 a 20 años de edad (adolescencia tardía) (63; 424). Su prevalencia resulta más difícil de precisar, si bien se ha informado de que oscila entre el 4% y el 16% de los pacientes y es poco frecuente que la enfermedad esté presente antes de los 10 años, no siendo superior al 1-2% de los casos (288; 424). La forma infantil de la EH se ha asociado a la presencia de mayor rigidez; raramente se observa la presencia de movimientos coreicos o incluso se considera que están ausentes; formas acinéticas del trastorno generalmente hipocinesia; mayor incidencia de crisis comiciales, particularmente en casos con una edad de inicio inferior a los 10 años; marcada alteración intelectual o retraso mental; y un menor grado de supervivencia (19; 72; 132; 204; 288), aproximadamente poco menos de la mitad de

tiempo que los casos de inicio en la etapa adulta (424).

5.3. Factores Genéticos.

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se transmite genéticamente mediante un gen autosómico dominante con penetración completa y con un bajo índice de mutación, que ocasiona una pérdida neuronal específica y conlleva a un progresivo deterioro motor, cambios de conducta y deterioro neuropsicológico (170; 255).

A partir de los datos proporcionados por G.S. Huntington, han ido surgiendo nuevas áreas de interés en el estudio de los factores genéticos de la EH relacionadas con la edad de inicio de la enfermedad, el efecto del sexo del progenitor afectado y las investigaciones sobre genética molecular centradas en las técnicas de recombinación del ADN. En relación a la edad de inicio de la enfermedad se han considerado dos factores. En primer lugar la edad de aparición de la EH de la etapa adulta, tiende a reflejar la edad de inicio del progenitor afectado, si bien la variabilidad de la edad de manifestación de la enfermedad resulta más similar dentro de una familia que entre familias distintas. Es decir, parece ser que dentro de cada familia, la edad en que el progenitor afectado desarrolla la enfermedad resulta ser un factor significativo en la determinación del inicio del trastorno en los descendientes portadores del gen de la EH. En segundo lugar en un sujeto de riesgo normal cuanto mayor sea su edad menor es la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Así, por ejemplo, un sujeto de riesgo con una edad de 50 años puede tan sólo tener de un 10 a un 15% de probabilidades de desarrollar la EH (424).

Existen ciertos estudios que han establecido una importante relación entre el sexo del progenitor afectado y el inicio de la EH. En los casos en que la enfermedad se manifiesta antes de los 21 años de edad (EH de inicio juvenil o adolescencia tardía) en su forma rígido-acinética, al parecer es el padre el que se encuentra más frecuentemente afectado (19; 132); se postula que existe una probabilidad tres o cuatro veces superior a que el gen se herede del padre en la forma juvenil de la EH

(428). En contraste, Myers y colaboradores (1983) encontraron que en una proporción superior al doble de los casos con EH de inicio tardío el progenitor afectado era la madre. Observaron, además, que los descendientes de mujeres con EH de inicio tardío también presentaban un desarrollo tardío de la enfermedad, mientras que los descendientes de los varones con manifestación tardía de la enfermedad presentaban una edad de inicio más precoz. Myers y colaboradores (1985) volvieron a replicar sus resultados previos. Estudiaron una muestra de 243 pacientes afectados de la EH, de los cuales un 28% de los casos (68 pacientes) presentaban un inicio tardío. El inicio de la enfermedad se estableció en base a la edad en la cual los familiares o el propio paciente determinaron la presencia de alteraciones motoras, si bien algunos pacientes objetivaron la presencia de signos de deterioro cognitivo o depresión previos a las manifestaciones de corea. En 43 de los 68 casos de EH con inicio tardío, se pudo determinar el sexo del progenitor afectado, observándose que 13 de los sujetos habían heredado el gen del padre frente a 32 de los sujetos que los habían heredado de la madre. En consecuencia, nuevamente se estableció una preponderancia de la transmisión materna en los casos de EH de inicio tardío.

Tales resultados parecen quedar invalidados por los datos obtenidos por Went y colaboradores (1984) al estudiar una muestra muy amplia de pacientes con EH. Encontraron que en 12 de los 13 pacientes con una EH de inicio antes de los 10 años de edad el progenitor afectado era el padre. Sin embargo, de los 205 pacientes con un inicio tardío de la enfermedad presentaban una probabilidad similar de heredar el cuadro tanto de la madre como del padre afectado. De la misma manera, Farrer y Conneally (1987) en los casos de inicio de la enfermedad en la etapa adulta no encontraron ningún tipo de predilección por el sexo del familiar afectado, si bien de los cuatro casos que presentaban alteraciones conductuales el progenitor afectado era la madre para todos los casos. Martín y Gusella (1986) observaron que de los 25 casos de inicio juvenil de la EH, en 21 sujetos el progenitor afectado era el padre, mientras que de los 68 casos en que la enfermedad se inició después de los 50 años de edad, había un porcentaje significativamente mayor de pacientes en los que el progenitor afectado es la madre. De acuerdo con esta idea, Myers y colaboradores (1983) al estudiar la relación clínica y neuropatológica, tras estudios postmortem, en una muestra de 163 pacientes con EH comprobaron que en los siete casos que habían desarrollado un inicio juvenil el progenitor afectado era el padre. Al contrario, de los dieciocho casos de EH de inicio tardío, diez sujetos tenían como progenitor afectado

a la madre y en seis casos el progenitor afectado era el padre.

Para explicar el efecto del sexo del progenitor sobre la edad de inicio de la enfermedad en los sujetos portadores del gen, se han considerado una diversidad de factores extracromosómicos transmitidos maternalmente que pudieran precipitar la expresión temprana del gen de la enfermedad de Huntington (255). Se han tenido en cuenta factores tales como la existencia de una organela citoplasmática, una modificación intrateurina maternal desconocida, un factor protector (i.e un ADN mitocondrial) que modificase la expresión del gen, o bien la existencia de un 'gen de edad' heredado de forma independiente y que controlaría la edad de inicio de la EH (288; 424).

Desde que G.S. Huntington estableció el cuadro clínico en 1872, se conocía que la EH era heredada a través de un gen autosómico dominante, aunque se desconocía el lugar dónde se ubicaba dicho gen. Posteriores trabajos, en base al estudio de la unión del trazador genético, han confirmado que sólo hay un cromosoma implicado en la EH. Gusella y colaboradores (1983) informaron, por primera vez, que el defecto genético que causaba la EH podría localizarse mediante un marcador de ADN polimórfico (RFLP) al nivel más distal del brazo corto del cromosoma 4, el cual determina el fenotipo de la EH. El marcador de ADN fue denominado D4S10 (G8). Estos resultados fueron la culminación del estudio de los análisis de enlace genético, de una familia americana y de una extensa familia que vivía cerca del Lago Maracaibo (Venezuela) que parecía haber heredado la enfermedad de un antecesor común, un comerciante español que vivió en dicha zona en la década de 1860. El descubrimiento del marcador RFLP ha tenido una importante repercusión, en la medida en que se ha utilizado tanto como prueba diagnóstica presintomática, como de diagnóstico prenatal (271), durante el primer trimestre (181), considerándose fiables los resultados en un 95% de los casos (53).

En los últimos diez años se han incrementado considerablemente los avances en estudios de genética molecular de la EH, mediante técnicas de recombinación del ADN. Investigaciones recientes han descubierto nuevos marcadores genéticos, el D4S43 (154), el D4S62 (181) con una menor fiabilidad, o el D4S95 (421). Algunos de

estos marcadores muestran un mayor grado de unión con el gen de la EH que el D4S10. Tal es el caso del marcador D4S95, el cual, al tener una localización polimórfica elevada y pocas posibilidades de recombinación, puede ser extremadamente útil como prueba diagnóstica predictiva, aumentando su fiabilidad hasta un 99% (53). Hasta 1993, las técnicas de rastreo genético se han utilizado como método para predecir qué sujetos de riesgo de la EH son portadores del gen de la enfermedad y establecer la posibilidad de un diagnóstico prenatal (173), si bien estaban marcadas por ciertas limitaciones técnicas, algunas de ellas impuestas por el propio marcador de ADN (174).

Hasta 1993 el gen que causa la EH todavía permanecía elusivo y no se había podido aislar. Sin embargo, en 1993 un grupo colaborador de investigación en el estudio de la Enfermedad de Huntington (404) ha conseguido precisar el gen defectuoso de dicho trastorno, tras un cuidadoso mapeo del segmento cromosómico 4p16.3, al cual han denominado IT15. EL IT15 es un gen largo que codifica una proteína que no había sido descrita previamente. La estructura de lectura de dicho gen permite constatar que contiene un trinucleótido polimórfico repetido (CAG)_n, con un mínimo de 17 alelos en la población normal y que puede variar de 11 a 34 copias del CAG. La longitud de este trinucleótido repetido en el 4p16.3 se encuentra sustancialmente incrementado en la EH, calculándose un rango entre 42 a 66 copias y muestra una aparente correlación con la edad de inicio, de manera que los segmentos más largos de este trinucleótido repetido están detectados en los casos de inicio juvenil de la EH. Según los propios autores del trabajo (404), el hecho de probar la existencia de un trinucleótido repetido inestable y con una capacidad de elongación anormal, situado a nivel del locus cromosómico 4p16.3, constituye un ejemplo de mecanismo mutágeno, aun cuando se considera que la EH es un trastorno que tiene un bajo índice de nuevas mutaciones. Esta posibilidad de mutación, frecuente en los trastornos genéticos humanos, unido al hecho de encontrar varios halotipos asociados con la EH, hace suponer que la elongación de este trinucleótido repetido puede tan sólo manifestarse en un cromosoma selectivo. Los autores consideran que es muy probable que la elongación del (CAG)_n cause la EH por su efecto, a nivel del ARN mensajero o a nivel de una proteína, sobre la expresión y/o estructura de la proteína producto del gen IT15, a la cual la han bautizado con el nombre de '*huntingtin*'.

Con este importante hallazgo, según los propios autores del trabajo (404), es de esperar dos consecuencias: por un lado, en la medida en que se pueda definir el funcionamiento normal de la proteína 'huntingtin' y delinear los mecanismos mediante los cuales se incrementa la longitud del trinucleótido repetido, será posible comprender las características neuropatológicas de la EH y poder aumentar los esfuerzos para postular un tratamiento efectivo de este devastador trastorno. Finalmente, es de esperar que la capacidad para monitorizar directamente el tamaño de este trinucleótido repetido en los sujetos de riesgo para la EH revolucionará las pruebas de predicción del trastorno, facilitando el consejo genético y aumentando la aplicabilidad y resolución del diagnóstico presintomático y prenatal en sujetos de riesgo.

5.4. Sintomatología Clínica de la Enfermedad de Huntington.

La descripción clínica que realizó GS Huntington en 1872 (199), sobre la enfermedad de Huntington (EH) ha sido asimilada y seguida por numerosos autores, estableciéndose como un trastorno hereditario caracterizada por la presencia de cambios físicos, cognitivos y psiquiátricos que acontecen, en una mayor proporción de casos, entre la tercera y quinta década de la vida adulta (132; 145; 224). Clínicamente la EH queda definida como un trastorno neurológicamente progresivo caracterizado por un inicio insidioso de movimientos coreiformes incontrolables, un comienzo insidioso de alteraciones cognitivas que gradualmente progresa y cursa con una demencia entre un 61% a un 81% de los casos, la presencia de síntomas psiquiátricos y una historia familiar positiva de la presencia del trastorno (53; 76; 132; 145; 203; 308; 424).

Actualmente, el diagnóstico en vida de la EH todavía se lleva a cabo a partir de la clínica considerándose que la presencia de una historia familiar positiva y de corea, con un inicio insidioso y progresivo, son dos factores fundamentales para el diagnóstico de este trastorno (79; 145; 308; 424). Normalmente, los signos de demencia y los síntomas de alteración emocional suelen estar presentes, si bien no son suficientes por sí solos, para establecer el diagnóstico de EH (145). Generalmente la

alteración de los movimientos y las alteraciones cognitivas cursan paralelamente tanto en el inicio como en el curso progresivo de la enfermedad (424). No obstante, diversos estudios destacan la presencia de una cierta variabilidad de los rasgos clínicos del cuadro, existiendo perfiles familiares e individuales definidos en el curso del trastorno (132; 308; 424). Así, mientras algunos pacientes tienen una lenta progresión y sólo presentan leves o moderados indicios de alteración cognitiva con una corea severa, otros desarrollan signos de una franca alteración cognitiva, que progresa hacia una demencia, tan pronto como se ponen de manifiesto las alteraciones del movimiento, au cuando éstas sean leves (56; 224). Es difícil, si no imposible, encontrar un paciente con un acusado déficit motor sin que presente alteraciones cognitivas, e incluso pueden ponerse de manifiesto sutiles cambios cognitivos antes de la manifestación de las alteraciones motoras (63; 308; 424).

5.4.1. Clínica Neurológica.

La enfermedad de Huntington (EH), con el desarrollo de la clínica en la etapa adulta, se caracteriza por un inicio insidioso de movimientos sin ninguna finalidad, los cuales progresan hacia una corea identificable a lo largo de un periodo de años (63; 199; 308; 405). Inicialmente estos movimientos pueden ser difíciles de detectar puesto que a menudo están incorporados en los actos intencionales habituales que normalmente realiza el sujeto (63; 424). La corea se define por una excesiva presencia de movimientos espontáneos e involuntarios, de una duración irregular, no repetitivos, aleatoriamente distribuidos y de carácter abrupto (308; 424), y que suelen desaparecer durante el periodo de sueño (63; 308). La corea es progresiva e inicialmente se manifiesta en los músculos de la cara y de las extremidades superiores y, posteriormente, ésta se generaliza alterando la marcha del paciente (63; 199). A medida que los movimientos coreicos se incrementan se observa una progresiva incapacidad del sujeto, si bien la proporción de la progresión de la corea puede variar considerablemente entre los pacientes (308; 424). El cuadro clínico puede oscilar entre una forma pura de corea o una combinación de ésta y una atetosis (movimientos involuntarios, lentos y continuados) o bien puede estar presente una distonía (63; 405; 424). Young y colaboradores (1986) observaron que en el estadio intermedio de evolución de la EH se manifiestan rasgos parkinsonianos y distonía y, éstos continúan intensificándose a medida que el trastorno progresa.

Si bien la presencia de hipercinesia involuntaria es el síntoma clínico más destacado (63), no es el único déficit motor que se puede identificar en los pacientes clínicamente diagnosticados de EH (63; 145), además de poder detectarse alteraciones en el procesamiento de la información sensorial (405). Se puede observar la presencia de rigidez (308; 405); una alteración de los movimientos voluntarios o bien de movimientos voluntarios simultáneos o secuenciales y una evidente presencia de bradicinesia (319), siendo más pronunciada en las formas acinéticas y rígidas (405); alteraciones oculomotoras (241); apraxia bucofacial por imitación (63; 308); macrografía (319); y, finalmente, trastornos de la motricidad fina general y de la marcha (145). La disartria puede ser un rasgo clínico que se ponga de manifiesto en los estadios iniciales de la enfermedad, mientras que la presencia de un lenguaje espontáneo ininteligible e irregular es frecuente en estadios muy avanzados de la enfermedad (63; 308; 424). La disfagia también se considera un rasgo común en todos los estadios clínicos de la EH y puede contribuir como última causa al fallecimiento de muchos pacientes por neumonía por aspiración (63; 424). Finalmente, un grupo reducido de pacientes pueden cursar con temblores o incluso con ataxia o movimientos incoordinados que sugieran una alteración cerebelosa, sin embargo, generalmente, la exploración cerebelar suele ser normal (308).

A menudo, con el paso de los años, los movimientos de las extremidades se vuelven más lentas y estereotipadas y también se altera la fuerza muscular (63; 308). En estadios terminales los pacientes pueden experimentar contracciones pelvocrurales y adoptar una posición fetal de flexión con un incremento del tono muscular, debido a una afectación tanto de la corteza como de los ganglios basales, con una marcada hiperreflexia y espasticidad (308), desapareciendo la corea y originándose un estado de rigidez (308; 424). En fases tardías de la enfermedad se observa la presencia de reflejos primitivos, tales como el de grasping o el de succión, y una respuesta plantar anómala en un 5% de los casos (308).

Los rasgos clínicos, tanto motores como cognitivos, de la EH con inicio tardío son similares a los que presentan los pacientes que inician el cuadro en la cuarta década de la vida y únicamente se diferencian en la progresión de la enfermedad, al ser más lenta en los primeros (288; 424) y al presentar una menor afectación de la

corea (145).

La forma juvenil de la EH tiene un curso más homogéneo, retraso congénito que progresa rápidamente en una profunda demencia, rigidez, acinesia, bradicinesia, pseudooftalmoplegía y una mayor frecuencia de crisis epilépticas que en la forma adulta (19; 63; 224; 308). Se ha propuesto que existen tres fases diferenciadas en el curso de la EH de inicio juvenil. La primera fase estaría caracterizada por la presencia de alteraciones de conducta, dificultades del aprendizaje, la alteración de la marcha y una corea leve. En la segunda se pondría en evidencia una clara y amplia manifestación de la enfermedad con signos de deterioro cognitivo, rigidez, alteración del habla y crisis comiciales. La fase terminal confinaría al paciente a estar encamado, con una franca hipotonía y un incremento de las crisis comiciales (424).

5.4.2. Cambios de Personalidad, Afecto y Humor.

Se ha constatado que los pacientes clínicamente diagnosticados de enfermedad de Huntington (EH) presentan un amplio abanico de cambios emocionales, afectivos y conductuales que corresponden a una variedad de síndromes psiquiátricos definidos (78), de acuerdo a los criterios del DSM-III (1988), tales como la depresión (depresión mayor o distimia) (49; 79; 143; 278; 331; 422), la manía (143), la esquizofrenia (79; 143; 331), la paranoia (79), la ansiedad o bien vagas quejas somáticas (49; 79), el trastorno de conducta explosivo intermitente (79; 422), con un trastorno obsesivo compulsivo (99) y el trastorno de personalidad orgánica (422).

No obstante, en algunos casos la clínica afectiva y emocional no permite establecer el diagnóstico de una entidad psiquiátrica definida (79; 422) y se traduce en cambios de su personalidad (77; 78). Se ha discutido si dichas alteraciones psiquiátricas coinciden en el curso del trastorno, como reacción a la EH y a sus efectos, o bien si se presentan como una entidad propia pero íntimamente vinculada con dicho trastorno (278). En este sentido, si bien se considera que la corea es el primer síntoma clínico sugestivo del diagnóstico de EH, la sintomatología emocional o los cambios conductuales se pueden detectar muy precozmente en el curso de la enfermedad (57; 143; 255), incluso con una década o más de anterioridad a los movimientos motores anormales (63; 79; 143), y antes de que los cambios cognitivos

puedan ser identificados por parte de los familiares y los amigos próximos (53). Consecuentemente, Midham y colaboradores (1985) consideran que el trastorno depresivo mayor, que presentan frecuentemente dichos enfermos, en la medida en que se observa en una proporción significativamente mayor de enfermos de Huntington respecto a otros pacientes que cursan con demencia, tales como en la enfermedad de Alzheimer, no debe considerarse ni como un proceso coincidente, ni como un signo inespecífico y precoz del deterioro cognitivo con que cursa la EH, e incluso postulan algún posible tipo de vínculo genético entre el trastorno afectivo y la EH.

En general e inicialmente es común encontrarse alteraciones de conducta o cambios de personalidad centradas en la irritabilidad, temperamento difícil, dificultad en la convivencia, retraimiento social, violencia, excitabilidad, exceso de crítica, falta de *insight*, pérdida de iniciativa y espontaneidad, apatía, irresponsabilidad, comportamiento erótico, promiscuidad sexual, conducta delictiva, distractibilidad y viajes sin finalidad, disminución en la capacidad de comunicación y dificultades de concentración (49; 53; 63; 77; 79; 255). El hecho de que esté presente una marcada pérdida de la inhibición conductual puede conducir al paciente a realizar una serie de actos considerados como antisociales (308). Este amplio abanico de alteración de la conducta, personalidad y humor desemboca en una única alteración cognitivo-conductual: el desarrollo de una demencia (53).

Está plenamente aceptado que la depresión mayor es el síndrome psiquiátrico precoz más común, en relación a otros trastornos mentales, y no parece representar, de forma exclusiva, una reacción psicológica a dicho trastorno motor, en la medida en que puede preceder a la corea y al curso de la demencia, o bien ir asociada con el inicio de las manifestaciones de los trastornos motores y de los déficits cognitivos (143; 263; 278). Esta asociación entre EH y episodio depresivo mayor parece también estar circunscrita a ciertas familias con una historia positiva de la presencia de la enfermedad (143). No obstante, el trastorno depresivo que va asociado con la EH puede diferir neuroquímicamente del trastorno depresivo detectado en los pacientes psiquiátricos, al no detectarse diferencias significativas de los niveles de concentración, a nivel del fluido cerebrospinal, del ácido 5-hidroxiindolacético

(disminuido en los pacientes psiquiátricos depresivos) y el factor de liberación de corticotropina (incrementado en los pacientes psiquiátricos depresivos), entre los pacientes de Huntington con depresión y los pacientes de Huntington sin un trastorno depresivo (238). Sin embargo, Mayberg y colaboradores (1992) pudieron constatar diferencias en el metabolismo cerebral, mediante TEP, entre pacientes de Huntington con o sin un alteración afectiva asociada, constatando que únicamente los pacientes clínicamente diagnosticados de EH y que además presentaban un trastorno depresivo, mostraban un hipometabolismo a nivel de las regiones frontales paralímbicas, si bien en ambos grupos de enfermos se puso de manifiesto un hipometabolismo a nivel del neocórtex.

En algunos enfermos se evidencia un cuadro depresivo de probable etiología reactiva (143; 431) apoyando, en este último caso, la impresión clínica de que estos enfermos pueden experimentar, a posteriori, un incremento de su estado disfórico, de su ansiedad y una manifiesta labilidad emocional (49; 53; 79). La presencia de estos cambios emocionales puede ser el resultado de la angustia causada por el pronóstico y la baja capacidad de adaptación funcional de la enfermedad (49) y es posible especular que la elevada incidencia de los intentos de suicidio en estos pacientes quizá esté motivada por el reconocimiento que éstos tienen al inicio del cuadro de su deterioro y de sus expectativas sobre el progresivo deterioro a que se verán sometidos (224), aunque en algunos casos esta relación no se puede establecer de forma fehaciente (143).

Si existe un mayor riesgo de suicidio entre los pacientes con alteraciones psiquiátricas, tales como la depresión, con respecto a la población general y frecuentemente la EH va asociada con un trastorno depresivo, parece razonable asumir que también exista un mayor riesgo de suicidio entre estos pacientes con respecto a la población general (382). De hecho, George Huntington en su clásica descripción clínica de 1872 ya remarcó que "la tendencia a la locura que padecen estos enfermos conduce al suicidio" (199). Schoenfeld y colaboradores (1984) llevaron a cabo un estudio del índice de suicidio en una muestra de 403 pacientes clínicamente diagnosticados de EH y de 103 sujetos con un diagnóstico de probable EH, aunque sólo pudieron confirmar la causa del fallecimiento en una tercera parte la totalidad de los pacientes y, en consecuencia, podría estar infravalorado el riesgo de suicidio (357; 382). A pesar de esta limitación, Schoenfeld y colaboradores (1984) constataron

que el suicidio se constituía como la tercera causa de muerte, explicando el 4% del total de defunciones en estos enfermos, y el índice de suicidio era significativamente mayor entre las edades de 50 a 69 años respecto a la población general. Además, los autores observaron que el número de suicidios era mayor entre los hombres, con una proporción de 4:1. Finalmente, constataron que algo más de la mitad de los suicidios se producía en pacientes con signos precoces de la enfermedad y que aún no tenían un diagnóstico definitivo del trastorno.

En una menor proporción de casos (79; 143), los pacientes pueden desarrollar rasgos psicóticos esquizofreniformes, caracterizados por los delirios de grandeza, suspicacia y el predominio de la excitabilidad, siendo poco frecuentes las alucinaciones o las ilusiones (224).

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) parece tener una baja incidencia en los sujetos afectados de la EH y dicha relación no ha sido objeto de muchos estudios (99). No obstante, en un reciente estudio, Cummings y Cunningham (1992) refieren la descripción clínica de dos pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de EH y que posteriormente durante el curso de la evolución del trastorno manifestaron conductas repetitivas e intencionales, así como pensamientos reiterativos compatibles con un diagnóstico de TOC sin ninguna evidencia clínica de trastorno depresivo. En ninguno de ambos casos existía evidencia alguna ni de sintomatología obsesiva ni de rituales compulsivos antes del inicio de los síntomas motores compatibles con la EH. Estos resultados, conjuntamente con las observaciones de otros trastornos neurológicos con afectación bilateral de los ganglios basales y que cursan con un trastorno obsesivo-compulsivo, sugieren que los ganglios de la base, y en especial el núcleo caudado, pueden jugar un papel importante en la patofisiología del TOC, juntamente con la implicación de los lóbulos frontales, configurando el sistema fronto-basal, y con especial importancia de sistema dopaminérgico (99).

5.4.3. La Demencia en la Enfermedad de Huntington.

El progresivo deterioro de las funciones cognitivas y el grado de afectación de

la capacidad funcional han sido dos factores cruciales que han hecho considerar clásicamente la enfermedad de Huntington (EH) como una demencia (199; 254; 323), en la cual están principalmente implicadas estructuras subcorticales (98; 197; 263; 417), si bien también se ha implicado a la corteza frontal (98; 370; 371). Las alteraciones del movimiento en la EH se han correlacionado con la degeneración de las neuronas con dendritas espinosas del cuerpo estriado (166; 254; 378; 417), mientras que las bases patológicas de las alteraciones cognitivas y conductuales son todavía un punto de controversia, relacionándose tanto a la patología de la corteza prefrontal como del núcleo caudado (371).

La alteración cognitiva de la EH, junto con otras patologías neurológicas de origen subcortical (la enfermedad de Parkinson, la Parálisis Supranuclear Progresiva y los estadios avanzados de la enfermedad de Wilson), representa un importante modelo humano de las disfunciones de los ganglios basales (371; 423), en la medida en que la lesión neuropatológica está ubicada, y de forma casi exclusiva en sus fases iniciales, en el neostriado (53; 417). De acuerdo con este supuesto la EH ha sido considerada como la patología más pura de **demencia subcortical** (214). El patrón de deterioro cognitivo subcortical queda definido por una alteración mnésica (*forgetfulness*) que afectan a la retención y el recuerdo, incapacidad para manipular un conocimiento aprendido, cambios de personalidad (apatía o irritabilidad), enlentecimiento del proceso cognitivo y motor y la presencia de disfunción frontal (49; 54; 61; 98; 142; 149; 215; 258), en ausencia de signos corticales de afasia, apraxia y agnosia, característicos de las **demencias corticales** tales como la enfermedad de Alzheimer (61; 98; 149; 197).

El concepto de demencia subcortical, introducido en 1973 por McHugh en una comunicación personal no publicada (263) y aplicado por primera vez a la clínica por Albert y colaboradores (1974) para designar el progresivo deterioro cognitivo de la parálisis supranuclear progresiva (2), ha sido objeto de controversia desde el punto de vista anatómico y neuroquímico (98; 258; 431) y, en ocasiones, se ha considerado que básicamente se formulaba a un nivel puramente teórico (258; 263; 431). No obstante, dicho término puede ser defendido como entidad clínica, con características propias y definidas desde la perspectiva neuropsicológica (53; 61; 98; 149; 197; 214). Un punto clave en la discusión del concepto de demencia subcortical radica en la supuesta presencia de trastornos neuropsicológicos definidos a causa de lesiones

subcorticales (214). La implicación de los ganglios basales en los procesos cognitivos, fundamentalmente el neocórtex, se apoya en los datos obtenidos en pacientes con una lesión isquémica o hemorrágica (80; 136; 273), en uno o ambos núcleos caudados, los cuales desarrollan una serie de cambios conductuales y de alteraciones cognitivas abruptas y estables en el tiempo, muy similares a los pacientes con EH y a la patología del lóbulo frontal (371).

En la medida en que la degeneración del neocórtex desconecta anatómicamente a los ganglios basales de la corteza prefrontal y funcionalmente interrumpe la salida de la información corticoestriada, se produce una notable disfunción frontal incluso en ausencia de una patología cortical primaria equivalente (40; 214; 371). En consecuencia, algunos autores presuponen que la demencia desarrollada en la EH no posee simplemente características subcorticales, sino también corticales (423). De hecho, el tipo de alteración cognitiva (i.e.; incapacidad de organización, de secuenciación o planificación), las alteraciones conductuales (i.e.: irritabilidad, labilidad afectiva y euforia) y la carencia de una conducta social adecuada que se observa en la EH, implicaría una '**pérdida de la función cortical ejecutiva**' análoga al síndrome del lóbulo frontal por una lesión primaria de la corteza prefrontal (77). En base a tales resultados, algunos autores han propuesto que la demencia que se desarrolla en la EH es de tipo frontal (423), considerándose el término de **demencia degenerativa frontal secundaria** en la medida en que primariamente involucra al neocórtex (40), concepto apoyado por diversos estudios neuropsicológicos que confirman la presencia de déficits cognitivos inequívocamente implicados con el lóbulo frontal (77; 208; 353).

Fredman y Albert en 1985 propusieron el término '**demencia fronto-subcortical**', el cual parece poder reflejar el concepto de demencia subcortical y, consecuentemente, podría aplicarse a la EH de acuerdo a las similitudes clínicas respecto al síndrome del lóbulo frontal y a la clínica neuropsicológica definida por las lesiones del neocórtex, especialmente a nivel del núcleo caudado (40; 274; 370; 371). Sin embargo, hay que tener presente que el núcleo caudado posee las mayores conexiones con el córtex prefrontal (7) y, consecuentemente, los trastornos de 'tipo frontal' que se han descrito en la EH se explicarían en la medida en que dicha

patología, en la que se degenera el neostriado, afecta a los circuitos del sistema fronto-basal (214) y, por consiguiente, la evolución de tales alteraciones puede ser secundaria a la progresiva atrofia del caudado (142). En consecuencia, tal y como apuntan Junqué y Jurado (1994), debería establecerse una distinción clara entre demencia subcortical, como entidad clínica, y el deterioro neuropsicológico de tipo fronto-subcortical, de acuerdo a los criterios cuantitativos de afectación y al grado de incapacitación funcional que éstos supongan. Por consiguiente, la distinción entre demencia cortical y subcortical todavía parece razonable y correcta (40).

5.5. Neuropatología.

Desde una perspectiva neurobiológica, la enfermedad de Huntington (EH) puede definirse como un trastorno genéticamente determinado que se caracteriza por una programada muerte focal prematura de células nerviosas, mientras que otros tejidos del encéfalo están preservados debido a que tienen la posibilidad de regenerarse (255).

Vonsattel y colaboradores (1985) llevaron a cabo un estudio postmortem de 163 cerebros de sujetos clínicamente diagnosticados de la EH cuyos resultados permitieron poner de manifiesto que el principal rasgo neuroanatómico del encéfalo en dicho trastorno es la pérdida neuronal y la gliosis del neostriado, particularmente en la porción paraventricular del núcleo caudado y en una menor extensión la parte anterior del putamen, y en menor proporción la atrofia del globo pálido. No encontraron alteraciones consistentes a nivel de la corteza cerebral u otras regiones del sistema nervioso. Siguiendo un patrón característico, observaron que la muerte celular en el cuerpo estriado se iniciaba en la región dorsomedial del núcleo caudado y a medida que el trastorno progresaba los cambios degenerativos se desplazaban lateral y ventralmente. También correlacionaron esta pérdida neuronal que genera la atrofia del estriado con el curso clínico de la enfermedad. Para ello, establecieron un gradiente que permitiera valorar el grado de atrofia, de acuerdo a criterios microscópicos y macroscópicos, en una escala cuyos valores oscilaban entre 0 (ausencia de cambios macroscópicos o microscópicos) a 4 (máximo grado de atrofia), designando un orden ascendente de gravedad. En la mayoría de los casos se estableció que el nivel de atrofia era equivalente al grado 2 (ligera atrofia del

neostriado y leve pérdida neuronal con astrogliosis) ó 3 de dicha escala (moderada atrofia del cuerpo estriado y gliosis del neostriado). No obstante, en cinco de los casos no encontraron ningún cambio patológico a nivel macroscópico ni pérdida neuronal, a pesar de que clínicamente se objetivó la presencia de corea y de una historia familiar positiva. En dos de estos pacientes, la corea se puso de manifiesto durante los 5 a 10 años previos a su muerte. En consecuencia, ello podría hacer pensar que el desarrollo de los cambios neuropatológicos de la EH parece retrasarse respecto a las manifestaciones clínicas del cuadro (255; 417).

Carrasco y Mukherji (1986) aportan datos en sentido contrario a esta hipótesis. Pudieron llevar a cabo un estudio postmortem del cerebro de una paciente con riesgo a padecer la EH que murió a los 48 años de forma accidental y que previamente no había manifestado signos de presencia de corea, deterioro intelectual o cambios de personalidad. El estudio anatomopatológico reveló macroscópicamente la presencia de atrofia del neostriado y globo pálido. El análisis microscópico reveló una considerable pérdida neuronal y una gliosis de los astrocitos en el neostriado, si bien el putamen estaba más afectado con una pérdida neuronal del 80% frente a un 40% en el núcleo caudado.

Un estudio más reciente realizado por Albin y colaboradores (1992) y llevado a cabo con un sujeto presintomático de la EH, muerto accidentalmente a los 28 años, proporciona nuevos datos en relación a los cambios neuropatológicos en sujetos de riesgo. Previamente a su muerte, los familiares refirieron la existencia de cambios de personalidad, aunque clínicamente no presentaba ninguna alteración motora ni los familiares habían notado la presencia de movimientos coreicos. Presentaba leves dificultades para sentarse y aunque clínicamente podría haberse considerado como un indicio sutil de corea, no se estableció el diagnóstico de enfermedad de Huntington. El análisis postmortem reveló la ausencia de pérdida neuronal y gliosis del cuerpo estriado, pudiendo clasificarse en el nivel 0 de la escala propuesta por Vonsattel y colaboradores (1985). Sin embargo, se pudo poner de manifiesto la pérdida de las proyecciones o eferencias de las neuronas del estriado hacia el segmento externo del globo pálido o de la sustancia negra, mientras que las proyecciones hacia el segmento interno del globo pálido estaban preservadas. Este

hallazgo podría representar la existencia de cambios incipientes en los sujetos presintomáticos o en sujetos en estadios iniciales de la enfermedad (3).

Diversos estudios han demostrado que la atrofia del neostriado no resulta uniforme (231). Así, se puede objetivar que la zona inferior rostral del caudado, donde se encuentra localizado el núcleo accumbens, presenta un menor grado de atrofia (355; 417). En el núcleo accumbens sólo parece detectarse un leve patrón de atrofia cuando progresa la enfermedad (231). Adicionalmente, Roos y colaboradores (1985) llevaron a cabo un estudio postmortem cualitativo de once pacientes afectados de la EH y en nueve sujetos controles. Observaron que el núcleo caudado y el putamen presentaban un nivel similar de atrofia y que la región cerebral donde ambos núcleos se fusionan ventralmente presentaba mínimos cambios. Así, encontraron que la parte anterior ventral del putamen estaba relativamente preservada en comparación con la zona dorsal anterior y posterior del putamen y respecto a la zona ventral posterior de dicho núcleo.

Los estudios en humanos sanos con técnicas de marcaje celular y tinción de Golgi han permitido delinear cinco tipos diferentes de neuronas en el cuerpo estriado: dos clases de **neuronas que poseen dendritas espinosas** de tamaño medio, una con un abundante proceso espinoso (Tipo I) y otra con un proceso espinoso disperso (Tipo II); dos clases de **células nerviosas que tienen dendritas lisas**, de medio y largo tamaño; y pequeñas **neuronas con una morfología dendrítica variable** (82; 254; 255). De los cinco subtipos de células nerviosas que constituyen el cuerpo estriado, las neuronas espinosas de tamaño medio son las más abundantes y constituyen entre el 70% el 90% del total de neuronas del estriado (63; 231; 252; 255; 438). Las cadenas de estas neuronas juegan un importante papel en la actividad del núcleo estriado, constituyendo el principal punto terminal de las eferencias corticales hacia el estriado y la principal fuente de aferencias del cuerpo estriado (231; 438). En cambio, las neuronas con dendritas lisas parecen tener un papel básico como interneuronas, es decir, están implicadas en circuitos locales intrínsecos del estriado (82; 231; 255).

A pesar de que los métodos de histología tradicional denotan una ausencia de especificidad en la muerte celular del cuerpo estriado, se ha podido objetivar que existe una afectación selectiva en la población neuronal afectada (231). De hecho, la susceptibilidad a la EH difiere entre estas cinco subpoblaciones neuronales del cuerpo

estriado (255). Al parecer, las neuronas que poseen dendritas espinosas de tamaño medio son las que tienen una particular predisposición para alterarse dicho trastorno (14; 137; 166; 231). Los cambios patológicos observados en este tipo de neuronas consisten en la aparición de terminaciones rizadas, presencia de ramificación, una disminución o incremento en la densidad de espinas y arborización de las dendritas y alteraciones en el tamaño y forma de las espinas (166). En contrapartida, las neuronas con dendritas lisas están preservadas (14; 137; 166; 231). Asimismo, los cambios patológicos de las neuronas con dendritas espinosas parecen manifestarse en dos fases secuenciales superpuestas, una primera fase inicial que implica el desarrollo de dendritas y una segunda fase posterior caracterizada por una pérdida de segmentos dendríticos y espinosos (166). Un reciente estudio ha constatado que además de la afectación de neuronas con dendritas espinosas de tamaño medio, las neuronas inmunoreactivas a la paralbúmina sufren una importante reducción, específicamente en el putamen pero no el globo pálido (139).

Los resultados de los exámenes histológicos de las neuronas del estriado que están afectadas por la EH no logran explicar el motivo de su específica susceptibilidad para degenerarse (231; 254). Es posible especular que las propiedades bioquímicas y/o las relaciones anatómicas que pueden establecer las distintas subclases de neuronas estriadas podrían explicar la vulnerabilidad para la degeneración de un determinado tipo de neuronas (231). Por ahora, tan sólo resulta evidente que las lesiones del cuerpo estriado en la EH muestran una especificidad neuronal con la pérdida de las proyecciones de las neuronas con dendritas espinosas (137), que contienen GABA colocalizadas con las sustancias P o encefalinas (231; 254; 255; 386), y la preservación de las neuronas con dendritas lisas (231; 137) que configuran un circuito con ramificaciones locales y que contienen sustancias neuroactivas tales como la enzima fosfato dinucleotido adenina nicotinamina diaforasa (NADPHA-d), neuropéptido Y y la somatostatina, grupos de neuronas con acetilcolina y un número reducido de este tipo de neuronas contienen colecistoquinina (CCK) y un polipéptido intestinal vasoactivo (PIV) (231; 386). Posiblemente esta especificidad en la preservación de este último tipo de células sea debida a su posición en la red neuronal del cuerpo estriado y a sus propias propiedades bioquímicas, puesto que particularmente las neuronas que contienen la

NADPH-d parecen ser particularmente más resistentes a la degeneración neuronal (231).

A medida que la degeneración neuronal progresa, se hace evidente una marcada reactividad glial de las células del estriado (254). Así, los anticuerpos a las proteínas fibrilares gliales demuestran un importante incremento de células astrogliales en el cuerpo estriado (254; 334; 417). Esta reacción resulta menos evidente en el globo pálido y no se detecta en la corteza cerebral (254; 255). Tradicionalmente se ha considerado que esta respuesta de las células gliales pudiera ser una reacción a la pérdida de células nerviosas. Sin embargo, dicha reacción puede contribuir en sí misma a la muerte celular y no ser simplemente una respuesta a la degeneración neuronal (254; 255).

La pérdida neuronal no se restringe a regiones anatómicas determinadas o focales del encéfalo (255). Si bien es cierto que el estriado es el núcleo más afectado, también se pone de manifiesto la presencia de atrofia en otras estructuras cerebrales, tales como el núcleo ventrolateral talámico (115); el núcleo subtalámico (254; 255; 334); el cerebelo, con pérdida de las células de Purkinje, particularmente en los casos de corea de inicio juvenil, especialmente en el núcleo dentado (334); una reducción significativa del tamaño del locus coeruleus y una reducción del número total de neuronas a nivel rostral y medio de dicho núcleo en pacientes con un estado avanzado de la enfermedad (445); y en algunos casos en el mesencéfalo y médula espinal (53; 334). En la neocorteza se ha observado una atrofia cortical generalizada que afecta particularmente a los lóbulos occipital y frontal (53; 254; 255). La corteza cerebral se encuentra reducida en su densidad, con una pérdida de peso entre unos 300 a 500 gramos, y la atrofia es particularmente evidente en las capas corticales III, V y VI en las que se observa tanto una pérdida neuronal (42; 334; 370) como astrogliosis (334; 424).

Recientes estudios han confirmado que en la corteza prefrontal dorsolateral se objetiva la pérdida de neuronas piramidales largas en las capas III, V y VI, una preservación de las pequeñas neuronas y una disminución del grosor de las respectivas láminas corticales, pero en contrapartida han detectado una ausencia de astrogliosis a nivel cortical con una significativa presencia de oligodendriogliosis en la neocorteza (185; 370; 371). Ferrer y colaboradores (1994) han confirmado la pérdida

celular de la corteza frontal con una marcada disminución de células inmunoreactivas a la paralbúmina. La atrofia cortical es mayor en los casos de inicio juvenil que en los casos de inicio en la etapa adulta (42; 289; 371). Cuando la enfermedad está avanzada el peso del cerebro puede disminuir de un 20% a un 30% respecto a su peso inicial (42; 254; 255). Varios estudios han apoyado la asociación entre la atrofia en áreas cerebrales específicas y los déficits cognitivos encontrados en la EH (53). Además de la atrofia de la sustancia gris también puede detectarse una pérdida generalizada y moderada de la sustancia blanca, claramente puesta de manifiesto por la pérdida de grosor del cuerpo calloso (334).

Algunos autores han estudiado la posible relación entre los cambios neuropatológicos del cuerpo estriado con determinadas variables clínicas de la enfermedad. Myers y colaboradores (1988) determinaron una serie de rasgos clínicos evaluados en 163 pacientes clínicamente diagnosticados de EH y el grado de degeneración del cuerpo estriado a partir del estudio cerebral postmortem. Los resultados obtenidos evidenciaron dos relaciones. En primer lugar, el nivel de gravedad de los cambios neuropatológicos estaba muy estrechamente relacionado con la edad de inicio. Así, un comienzo precoz o juvenil de la enfermedad se asociaba con la presencia de un mayor grado de alteraciones neuropatológicas (pérdida neuronal y astrogliosis) en el cuerpo estriado. Contrariamente, una edad de inicio en la etapa tardía o adulta se asociaba a una degeneración neuropatológica de menor grado en el estriado, sugiriendo una progresión más lenta del trastorno. Esta relación podría implicar un mecanismo común que pudiera determinar tanto el inicio del cuadro como el índice de progresión del trastorno degenerativo. En segundo lugar, encontraron una relación significativa entre el grado de alteración neuropatológica y el índice de incapacidad funcional. Esta relación sugiere que la capacidad funcional de los sujetos afectados de la EH está ampliamente determinada por el grado de implicación neuropatológica de la enfermedad. Así, los sujetos con edad de inicio juvenil presentaban un deterioro mayor mientras que los de edad tardía presentaban un menor deterioro funcional. Finalmente, los resultados del estudio comprobaron que la edad de inicio estaba muy relacionada con la edad de defunción. Esta estrecha relación sugiere que la edad de inicio representa un determinante importante del proceso de la enfermedad.

Zweig y colaboradores (1992) corroboraron los resultados obtenidos por Myers y colaboradores (1988) al estudiar 33 pacientes clínicamente diagnosticados de EH los cuales fueron sometidos a una serie de exploraciones clínicas, Mini-Mental de Folstein (MMF), nivel funcional de las actividades diarias (NFAD) y nivel de alteración de los movimientos motores voluntarios (NAMM) e historia previa de depresión mayor y estudio postmortem de su cerebro. Observaron que existía una correlación significativa entre el nivel de atrofia del neocórtex, de acuerdo a los gradientes de Vonsattel y colaboradores (1985), y las puntuaciones obtenidas en el NAMM, NFAD, edad de inicio del cuadro y duración de la enfermedad. De esta manera aquellos pacientes con un mayor nivel de demencia ($MMS < 4$) presentaban un mayor grado de atrofia en el neocórtex, y puntuaciones más elevadas en las escalas NAMM y NFAD, una edad de inicio más precoz y una mayor duración de la enfermedad que los sujetos con un nivel más leve de demencia ($MMS > 15$). Los resultados del estudio postmortem aportaron un nuevo dato de interés. Revelaron la presencia de atrofia del locus coeruleus (LC) y por contra no se evidenció la presencia de una patología neuronal significativa en el núcleo dorsal de Rafe. Comprobaron que entre los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad microscópicamente tenían una cantidad de neuronas reducida en la parte rostral y medial del LC, una reducción significativa del perfil de las áreas neuronales en la parte media del LC, así como una reducción de la longitud del LC. Esta degeneración del LC correlacionaba significativamente con la edad de inicio, la duración del trastorno, con la NAMM y la NFAD. Según los propios autores, la relación entre la gravedad de la demencia y la patología neuronal encontrada a nivel del LC en pacientes con EH podría no ser específica. Sin embargo, es posible que la implicación de las estructuras del neocórtex y vías de conexión, incluyendo las de la corteza o las inervaciones de la neocorteza mediante el LC, contribuyan a la gravedad de la demencia en pacientes en estados avanzados de la enfermedad.

Del resultado de ambos estudios parece quedar claro que la edad de inicio representa un determinante importante para el curso de la enfermedad, tanto a nivel de la incapacidad funcional como de la presencia de cambios neuropatológicos en el sistema nervioso. Clínicamente, el trastorno con un inicio en la adolescencia se caracteriza por la presencia de rigidez, hipocinesia, epilepsia, retraso mental y demencia con una rápida evolución del cuadro, mientras que cuando empieza en la etapa adulta se observa la presencia principalmente de corea y demencia, siendo

menor la proporción de casos en que se denota una rigidez en el inicio del cuadro (72; 204). Paralelamente, se ha confirmado la presencia de diferencias neuropatológicas entre la EH de inicio juvenil y la de inicio tardío y en la etapa adulta.

En la neuropatología de la corea juvenil y rígido-hipocinética, los principales cambios anatomopatológicos también se sitúan bilateralmente en el cuerpo estriado (72; 204), si bien se han detectado cambios más marcados en la corteza y cerebelo (334). Se postula que en los casos de corea rígida la destrucción del putamen parece ser más marcada (334). Al parecer existe una importante astrogliosis del globo pálido con una dotación normal de neuronas (72; 334), pudiéndose asociar las lesiones en dicho núcleo con la expresión clínica de la rigidez (72). En general se asume que en los casos juveniles parece que queden más afectados el putamen y las zonas limítrofes externas del pálido (334). También se ha descrito una pérdida neuronal y gliosis en el tálamo (72). Son frecuentes los signos cerebelosos en la adolescencia (cerca del 50% de los casos) y se ha encontrado asociado con la pérdida de las células de Purkinje y la pérdida de células del núcleo dentado (72; 204; 334). Finalmente, en el córtex se observa una moderada atrofia y astrogliosis, además de evidenciarse una dilatación ventricular que varía considerablemente en cuanto al tipo de intensidad y distribución (204), aunque al parecer la pérdida neuronal y la gliosis es más significativa en el lóbulo frontal, y en una menor proporción de casos en el lóbulo temporal, con una reducción significativa del peso del cerebro en los casos de larga evolución (72).

5.6. Neuroquímica.

La identificación de distintos tipos de células nerviosas y la existencia de más de 30 posibles neurotransmisores en el cuerpo estriado han inspirado una gran diversidad de estudios bioquímicos, los cuales se han diseñado para caracterizar los tipos de células que parecen degenerarse en la enfermedad de Huntington (EH) y, posteriormente, correlacionar su función con los neurotransmisores que contienen (137; 231).

Resulta plausible pensar que la muerte y degeneración neuronal que se ha definido a nivel del cuerpo estriado en la enfermedad de Huntington vaya acompañada de la pérdida de componentes neuroactivos (231). De hecho, los estudios postmortem del tejido cerebral, de pacientes afectados de la EH, han revelado la existencia de niveles anormales de concentración de una variedad de neurotransmisores, enzimas biosintéticos y de los espacios celulares destinados como receptores (42; 45; 231). De acuerdo a las alteraciones neuropatológicas e histológicas descritas en la EH, los niveles de concentración de las sustancias neuroactivas que se ubican en las vías de proyección del estriado se encuentran marcadamente reducidos, mientras que las neuronas aferentes o las interneuronas contienen unos niveles de concentración normales, o bien ligeramente alterados, de sus respectivos neurotransmisores (14; 312). Aunque es posible que los cambios descritos en los niveles de concentración sean secundarios a la degradación neuronal, éstos pueden contribuir a la generación de los síntomas observados en la EH (254; 255).

5.6.1. Estudios sobre el Nivel de Concentración de Diversos Neurotransmisores Implicados en la Enfermedad de Huntington.

Diversos estudios demuestran que las neuronas que tienen sus cuerpos celulares a nivel del neostriado y proyectan eferencias fuera del cuerpo estriado están implicadas en el proceso degenerativo de la enfermedad de Huntington (EH), observándose una disminución de su actividad a nivel de sus sustancias transmisoras o enzimas biosintéticos (45). Sin embargo, la evidencia de diversos estudios a favor de una pérdida neuronal difusa en regiones selectivas del cerebro hace suponer que el defecto neuroquímico subyacente no implica exclusivamente un único sistema de neurotransmisión (254). Los primeros estudios sobre la bioquímica de la EH implicaron a las clásicas sustancias neuroactivas consideradas como neurotransmisores, tales como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la acetilcolina, y las catecolaminas (45) (tabla 5).

Los estudios sobre la normal distribución cerebral del ácido gamma-aminobutírico (GABA) han puesto de manifiesto que las concentraciones más elevadas de este neurotransmisor inhibitorio y el enzima que descarboxila el ácido

glutámico a GABA, el ácido glutámico descarboxilasa (AGD), se sitúan a nivel del neostriado, globo pálido y la sustancia negra (254; 255; 424). Perry y colaboradores (1973) fueron los primeros en afirmar, tras realizar estudios postmortem del tejido cerebral de pacientes que habían fallecido por la EH, que las concentraciones de GABA estaban reducidas en un 60% a nivel del neostriado, así como a nivel de la sustancia negra y globo pálido, con una preservación de éstas en el córtex frontal y cerebelo. Paralelamente diversos estudios postmortem han constatado que la actividad del AGD se encuentra reducido entre un 80 a 90% en el núcleo caudado, putamen, globo pálido (43; 44; 372) y sustancia negra (43), siendo normales los niveles de concentración en la corteza frontal (44). Estudios posteriores del metabolismo cerebral con técnicas de tomografía computadorizada han verificado tales resultados, al detectar que la actividad del ácido glutámico descarboxilasa (AGD) se encuentra reducido en un 85% a nivel del cuerpo estriado (235).

Tabla 5. Síntesis de los cambios en los niveles de concentración para diferentes neurotransmisores en la enfermedad de Huntington.

SUSTANCIA NEUROACTIVA	CORTEZA FRONTAL	NEOSTRIADO	GLOBO PÁLIDO	SUSTANCIA NEGRA	REFERENCIAS
GABA	Incrementado o Normal	Disminuido	Disminuido	Disminuido	43;44;127;167;235; 312;386;418
DOPAMINA		Incrementado o Normal	Incrementado o Normal	Incrementado o Normal	43;272,372
NORADRENALINA		Incrementado	Incrementado	Incrementado	372
ACETILCOLINA	Normal	Disminuido	Normal	Normal	43;44;127;372
SEROTONINA		Incrementado o Normal	Incrementado o Normal	Incrementado o Normal	372

Dado que las neuronas corticales con un circuito local poseen, predominantemente, GABA que coexiste con varios neuropéptidos, tales como la somatostatina, el neuropéptido Y, la colecistoquinina y la sustancia P, en una subserie de interneuronas, hace posible pensar que los niveles de GABA pudieran

estar elevados a nivel de la neocorteza en los pacientes con EH (386). Storey y colaboradores (1992) comprobaron que el área 17 de Brodmann o la corteza estriada tenía un significativo incremento de las concentraciones de GABA y de glutamato. Estos resultados concuerdan con los datos proporcionados por Trifiletti y colaboradores (1987) que encuentran un incremento de los receptores benzodiazepínicos y gabaérgicos a nivel de la corteza cerebral en pacientes afectados de la EH.

En la medida en que una de las principales consecuencias de la EH puede ser la disminución de la actividad de las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado, y consecuentemente la reducción del efecto de las eferencias hacia otras regiones, tales como el tracto Gabaérgico nigroestriado, ha hecho pensar que un tratamiento que sustituya la acción del GABA podría ser útil en la enfermedad de Huntington (411). Sin embargo, otros autores afirman que debido al hecho de que los niveles de concentración del ácido glutámico descarboxilasa y el GABA son normales en otras regiones del cerebro hace que resulte improbable que estas sustancias tengan un papel patológico exclusivo en el desarrollo de la enfermedad de Huntington (254; 255). De hecho, los esfuerzos para restablecer la acción neuroquímica mediatizada por GABA no han proporcionado todavía efectos terapéuticos beneficiosos en la EH (364), bien sea con un inhibidor de la aminotransferasa GABA (GABA-T) que degrada al GABA (269; 313; 314), bien con la administración de un agonista de los receptores GABAérgicos (147).

Otro neurotransmisor que se ha implicado en la EH es la dopamina (DA), si bien el papel de esta sustancia neuroactiva en los ganglios basales parece ser muy complejo y no está del todo resuelto (6). Se ha postulado que los movimientos coreicos presentes en la EH pueden ser debidos a un incremento de la hiperactividad de la dopamina a nivel del cuerpo estriado (272) debido a la pérdida de la neuroinhibición en la sustancia negra (42). Esta hipótesis de la implicación del sistema dopaminérgico en la EH se fundamenta en dos hechos. Por un lado, se ha comprobado que los fármacos que inhiben la acción de la DA, ya sea al bloquear los receptores dopaminérgicos ya sea bien al reducir los niveles de dopamina, son los más efectivos para mejorar los movimientos coreicos (155; 223; 254; 255; 272). Por otra parte, se constata que la administración de L-DOPA puede llegar a inducir movimientos involuntarios en sujetos de riesgo presintomáticos (223) y que la

administración de fármacos que interfieren en la actividad dopaminérgica del estriado tienen potentes efectos para reducir la corea (223).

Los primeros estudios sugirieron que no existía ningún cambio en los niveles de concentración dopaminérgica (43) o en el proceso de captación de la L-Dopa que pudiera sugerir una alteración del sistema dopaminérgico (205). Contrariamente, Spokes (1980) encontró unos niveles significativamente incrementados de dopamina en el cuerpo estriado, núcleo accumbens y parte compacta de la sustancia negra. Melamed y colaboradores (1982) precisaron que en el neostriado, el incremento de los niveles de dopamina era significativo en el putamen pero no en el núcleo caudado. Ante tales resultados, Spokes (1980) sugirió que el incremento dopaminérgico podría estar relacionado con la degeneración neuronal del cuerpo estriado y, consecuentemente, con la pérdida de ciertos neurotransmisores en el estriado (45). En consecuencia, debido a que las vías GABAérgicas eferentes del cuerpo estriado modulan la actividad de las neuronas de la sustancia negra (42; 45), la degeneración de estas proyecciones en la EH (43; 44; 312) podría dar como resultado una desinhibición y una hiperactividad secundaria de las neuronas dopaminérgicas, las cuales tendrían una participación en la generación de la corea (272), de forma similar a los movimientos discinéticos producidos por una excesiva cantidad de L-DOPA (45). No obstante, este modelo no explicaría la totalidad de la alteración de los niveles de concentración de DA y se requeriría la presencia de otros factores causales (372).

Una explicación alternativa sobre la hiperactividad del sistema dopaminérgico del circuito nigroestriado se centra en que ésta es el resultado de un incremento en la síntesis y liberación de la DA de los terminales del cuerpo estriado (272; 424). Esta argumentación resulta más atractiva puesto que las proyecciones nigroestriadas se encuentran relativamente preservadas (254; 255). Sin embargo, esta nueva hipótesis sobre la posible causa de la hiperactividad dopaminérgica queda modulada tras los resultados obtenidos por Melamed y colaboradores (1982). Dichos autores midieron la cantidad de ácido homovanílico (AHV) en CSF como índice estimativo de la liberación de la DA. Observaron que los niveles de AHV en el neostriado eran normales. Los mismos autores examinaron los cambios de la liberación de DA en

ratas tras lesiones inducidas por la inyección de ácido kaínico, un modelo animal experimental de la EH (93), observaron que los niveles de DA se incrementaban durante los 18 días del postoperatorio y volvían a su línea base después de los 21 días. Estos resultados sugieren que las proyecciones nigroestriadas se adaptan a la pérdida de las neuronas del cuerpo estriado que normalmente regulan la liberación de la dopamina y, en consecuencia, la corea no puede explicarse únicamente por una hiperactividad dopaminérgica del sistema nigroestriado (272). Finalmente, se ha sugerido que la DA puede estar implicada en la producción de la corea no tanto por el incremento de sus niveles de concentración sino por la susceptibilidad de los receptores dopaminérgicos (223). Sin embargo, no se ha encontrado ninguna evidencia que sugiera un incremento de la sensibilidad de los receptores para la DA en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Huntington (424) y, de hecho, se ha objetivado una disminución significativa de los receptores dopaminérgicos estriados (358).

Diversos estudios postmortem de cerebros de pacientes afectos de la EH han demostrado que los niveles de acetilcolina (ACh) y del enzima que los sintetiza, la colina acetiltransferasa (CAT), se encuentran reducidas en un 50% en el neostriado, (43; 44; 372) y, en el núcleo accumbens, núcleo septal e hipocampo, con unos niveles de concentración normales en la sustancia negra y globo pálido (372). Sin embargo, la disminución de la actividad de la CAT no se produce de forma uniforme en el estriado (424). Así, en las áreas del neostriado donde el grado de atrofia es menor (i.e. el núcleo accumbens) se corresponde con un menor nivel de reducción de la concentración de la CAT en relación al núcleo caudado y putamen (45). El enzima CAT se encuentra localizado, en concentraciones elevadas (254; 424), a nivel de las neuronas largas con dendritas lisas (231; 254; 255). En consecuencia, la disminución de la actividad de la CAT en el cuerpo estriado podría reflejar la degeneración de dichas neuronas colinérgicas (424). No obstante, Kowall y colaboradores (1987) encontraron que las neuronas de largo tamaño con dendritas lisas que contienen ACh, y que localmente funcionan como interneuronas arborizadas, se encuentran relativamente preservadas en la EH. ¿En qué medida estos últimos datos pueden relacionarse con el hecho de que las concentraciones de la CAT se encuentren reducidas en el estriado? Es posible, según Kowall y colaboradores (1987), que las neuronas que contienen ACh estén lesionadas, de manera que pueda existir una pérdida de axones y terminales nerviosos o bien una disminución en la capacidad

para sintetizar la ACo sin que haya una pérdida de los cuerpos celulares y, de forma similar, este proceso podría ocurrir en los núcleos basales de Meynert en la enfermedad de Alzheimer. Contrariamente, la actividad de la CAT en la corteza cerebral es normal en los pacientes con EH (43; 372) y, paralelamente, se ha objetivado un modesto incremento de la densidad de la población neuronal y glial en los núcleos basales de Meynert (87).

Los intentos terapéuticos para normalizar la actividad del sistema colinérgico han resultado infructuosos (255). Nutt (1983) comprobó que los agentes anticolinérgicos, utilizando la escopolamina que no altera la recaptación de la DA, producen sedación y pueden reducir la corea sin mejorar la coordinación, sugiriendo que la acción anticoreica que podría lograrse parece ser independiente de la propia acción colinérgica. En consecuencia, tomando en conjunto los resultados de los estudios con los neurotransmisores dopaminérgicos y colinérgicos, se ha postulado que el desequilibrio resultante entre los niveles de dopamina y acetilcolina podría contribuir a la sintomatología del trastorno (255).

Finalmente, el papel de las vías noradrenérgicas centrales en los trastornos extrapiramidales y, en particular, en la EH no ha atraído mucha atención (424). Si bien los primeros estudios sobre los niveles de noradrenalina (NA) en el cuerpo estriado revelaban niveles normales de concentración (424), Spokes (1980) verificó un incremento significativo en el núcleo caudado, globo pálido lateral, núcleo accumbens y la parte reticulada de la sustancia negra. No obstante, puesto que los cambios patológicos en el locus coeruleus generalmente no son importantes y debido a que los niveles de NA son normales en otras regiones cerebrales, parece improbable que este neurotransmisor tenga un importante papel en la expresión de la sintomatología de la EH (424). Por otra parte, parece ser que la implicación de la serotonina en la expresión de los síntomas de la EH no es excesiva. Se sugiere que las concentraciones de serotonina en el estriado son normales o en algunos estudios se ha informado de un posible incremento, aunque los niveles de serotonina en CSF son normales (372; 424).

5.6.2. *Neuropéptidos Implicados en la Enfermedad de Huntington.*

La idea de que la enfermedad de Huntington (EH) representa una alteración de las vías eferentes de los ganglios basales, debida a una masiva degeneración de las neuronas eferentes intraestriadas y estriadas, se ha puesto de manifiesto en estudios que han focalizado su atención en sustancias que pueden actuar como neurotransmisores y que podrían estar primaria o secundariamente alteradas a causa de la degeneración de las neuronas estriadas aferentes (45; 424). Concretamente se ha puesto énfasis en el estudio de neuropéptidos que resultan ser muy estables en el cerebro postmortem (45) y están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central actuando como neuroreguladores (29). La identificación de algunos neuropéptidos, que frecuentemente se encuentran en elevadas concentraciones en el neostriado, ha hecho posible llevar a cabo un análisis de las neuronas que los contienen y determinar si los distintos tipos de neuronas estriadas se encuentran diferencialmente afectadas en la EH (14). Por otro lado, se postula la posibilidad de que un desequilibrio entre los niveles de concentración de los distintos neuropéptidos en los ganglios basales pueda contribuir a las manifestaciones clínicas de este trastorno (14)(tabla 6).

La somatostatina es un tetradecapéptido que se encuentra ampliamente distribuido en diversas áreas cerebrales, incluyendo los ganglios basales y la corteza cerebral (254; 255). Coexiste celularmente con el neuropéptido Y, un péptido cerebral específico que ha sido recientemente identificado (137). Diversos estudios de pacientes con EH han demostrado un incremento significativo de los niveles de concentración de ambos péptidos en el neostriado, en la cara interna y externa del globo pálido (14; 27; 30; 103), en el núcleo accumbens (27; 30), así como un incremento del número de fibras nerviosas que contienen somatostatina proporcional a la atrofia del tejido cerebral en dicho trastorno (253). Además, Beal y colaboradores (1988) constataron que en la sustancia negra había un significativo incremento de la somatostatina en la parte compacta y del neuropéptido Y en la parte reticulada y, además, que ambos neuropéptidos estaban significativamente incrementados en el núcleo rojo, claustró, tálamo anterior y dorsomedial, núcleo subtalámico y locus coeruleus. Los niveles de concentración de estos neuropéptidos se mantienen normales en la amígdala, hipocampo (14).

Tabla 6. Síntesis de los cambios en los niveles de concentración para diferentes neuropéptidos en la enfermedad de Huntington. PIV: Polipéptido Intestinal vasoactivo.

SUSTANCIA NEUROACTIVA	CORTEZA FRONTAL	NEOSTRIADO	GLOBO PÁLIDO	SUSTANCIA NEGRA	REFERENCIAS
SOMATOSTATINA	Incrementado o Normal	Incrementado	Incrementado o Normal	Incrementado o Normal	14;27;29;30;103
NEUROPEPTIDO Y	Incrementado o Normal	Incrementado	Incrementado o Normal	Incrementado o Normal	103;27;29;30
SUSTANCIA-P	Disminuido o Normal	Disminuido o Normal	Disminuido	Disminuido	153;125;14;27; 29;386
COLECISTOQUININA	Normal	Normal	Disminuido	Disminuido	126;310
MET-ENCEFALINA	Normal	Normal	Disminuido	Disminuido	125;29
PIV	Normal	Normal	Normal	Normal	124;29

Es posible que las elevadas concentraciones de la somatostatina puedan contribuir a la generación de la corea y a la hiperactividad motora detectada en la EH debido a que provoca una excesiva liberación de dopamina desde los circuitos nigroestriados (29). Finalmente, se ha verificado que tanto la somatostatina como el neuropéptido Y se encuentran en elevadas concentraciones en la corteza cerebral, particularmente en el córtex frontal (áreas 6,8,9,10,11 y 45 de Brodamnn) y en menor grado en la corteza temporal (áreas 20,21 y 22 de Brodamann) (27; 30), en las capas corticales profundas y sustancia blanca infracortical, coexistiendo con la enzima NADPH-diaforasa (230). Estos cambios de concentración de ambos neuropéptidos en la neocorteza se han observado tanto en pacientes con cambios patológicos muy precoces del cuerpo estriado como en pacientes con un proceso patológico avanzado (30).

Este conjunto de resultados sugieren que las neuronas del cuerpo estriado que contienen somatostatina y neuropéptido Y son menos vulnerables a la degeneración celular y, en consecuencia, podrían ser las que se encuentran selectiva y relativamente preservadas en la EH (30; 231). De hecho, los análisis de inmunocitoquímica de más de 20 cerebros de pacientes que fallecieron afectados de la EH, y un número similar de sujetos control, han evidenciado la presencia de somatostatina en neuronas con

dendritas lisas de tamaño medio, las cuales funcionan como interneuronas en circuitos locales (137; 253) y están relativamente preservadas en la EH (14; 137), distribuidas con un patrón característico en el neostriado, globo pálido y sustancia negra (137; 231; 253) y, en una proporción particularmente densa, en el núcleo accumbens (253).

Marshall y colaboradores (1985) postularon que el incremento de los niveles de concentración de la somatostatina en el cuerpo estriado y núcleo accumbens se debe a un incremento del número de fibras que contienen dicho péptido, acompañado de una pérdida de tejido cerebral (254), más que a una preservación selectiva de las neuronas que contienen somatostatina. No obstante, los estudios de lesiones experimentales con animales de laboratorio al inyectar ácido quinolínico en el cuerpo estriado, un metabolito cerebral de triptófano que posee efectos neuroexcitatorios de carácter neurotóxico (359), han demostrado una relativa, pero no absoluta, preservación de las neuronas que contienen somatostatina y neuropéptido Y (28). Esta idea de la preservación de las neuronas que contienen la somatostatina y el neuropéptido Y ha ganado una mayor credibilidad al utilizar una técnica de tinción histoquímica de neuronas que contienen el enzima fosfato dinucleotido adenina nicotinamina diaforasa (NADPHA-d) (29; 424). Se ha comprobado al utilizar la NADPHA-d que las neuronas que contienen somatostatina y neuropéptido Y reaccionan positivamente a dicho compuesto y, por tanto, contienen dicho enzima (137). Diversos estudios han comprobado que, al parecer, las células corticales que contienen el enzima NADPHA-d son resistentes a una variedad de neurotoxinas (28; 424).

Un nuevo neuropéptido implicado en la EH es la sustancia-P que se encuentra en elevadas concentraciones en las neuronas con dendritas espinosas de los ganglios basales (29; 125; 424), más concretamente en el globo pálido, sustancia negra e hipotálamo (125; 153). Ha sido el primer neuropéptido que se estudió en pacientes con EH (153) y está plenamente aceptado que la sustancia-P actúa como un neurotransmisor excitatorio implicado en las vías de salida desde el cuerpo estriado hacia la sustancia negra. En concreto, los axones excitatorios de neuronas que contienen sustancia-P a nivel del neostriado y del globo pálido se proyectan hacia la parte reticulada (28; 254; 255). Diversos estudios han evidenciado que las concentraciones de sustancia-P, en los pacientes con EH, se encuentran marcadamente

reducidas tanto en las vías de proyección pálidoestriadas (pálido medio), como en las vías nigroestriadas (parte reticulada) (254). Las reducciones de la concentración de este péptido son menores en el neostriado y son mayores en la sustancia negra y el núcleo pálido (153; 255). Aronin y colaboradores (1983) comprobaron una reducción significativa de los niveles de concentración de la sustancia-P en el neostriado, en el globo pálido externo e interno y en ambas subdivisiones de la sustancia negra, con mayores niveles de reducción en el núcleo pálido y la sustancia negra. En la sustancia negra existen diferentes niveles de concentración entre la parte compacta y la reticulada, siendo mayor en la segunda (424). Este hecho estaría en relación con el concepto de que las neuronas estriadas eferentes se proyectan en la zona reticulada (254; 255). Esta degeneración de la vía nigroestriada, cuyo neurotransmisor es la sustancia-P, es similar a la pérdida de vías gabaérgicas nigroestriadas, presumiblemente debida a la vulnerabilidad para degenerarse de los cuerpos celulares de dichas neuronas estriadas (45; 125).

Tres nuevos neuropéptidos se han relacionado con la EH, la colescistoquinina (CCK), el polipéptido intestinal vasoactivo (PIV) y la meta-encefalina. Se considera que la CCK es un péptido gastrointestinal y que se encuentra en elevadas concentraciones en el sistema nervioso central (424). Este péptido parece estar localizado principalmente en la corteza cerebral y en los ganglios basales, en las neuronas con dendritas lisas de tamaño medio (29), aunque todavía se desconoce el origen celular de la colescistoquinina en el estriado (255). Los estudios con pacientes afectados por la EH han demostrado que los niveles de CCK se encuentran reducidos en el globo pálido y la sustancia negra, con unos niveles de concentración normales en el neostriado, tálamo y corteza cerebral (126). Además se ha sugerido que la pérdida de la CCK en la EH es específica para este trastorno y que los receptores para la CCK están reducidos en un 69% en los ganglios basales, principalmente en el núcleo caudado, y en un 43% en el córtex cerebral (184). Esta última reducción puede ser la primera indicación de alteraciones a nivel en los receptores de la corteza cerebral de pacientes con EH (254; 255).

El Polipéptido intestinal vasoactivo (PIV) es otro péptido gastrointestinal que ha recibido cierta atención por sus niveles de concentración en el sistema nervioso

central (424), y por su papel como neurotransmisor (124). Dicho péptido se encuentra ubicado en un reducido número de neuronas con dendritas lisas de tamaño medio del cuerpo estriado (29), pudiéndose comprobar, mediante el estudio postmortem en pacientes con EH, que sus niveles de concentración son normales en el córtex frontal, neoestriado, sustancia negra y globo pálido (124). Finalmente, al parecer la mitad de la células GABAérgicas contienen también encefalinas, ubicadas en la neuronas con dendritas epinosas (29). De acuerdo con ello, los niveles de meta-encefalina se encuentran sustancialmente reducidos tanto a nivel lateral y medial del pálido como en la parte reticulada y compacta de la sustancia negra (125; 255). Se desconoce aún la relación exacta entre la disminución de dicho péptido y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Huntington (125; 424).

5.6.3. El Glutamato en la Enfermedad de Huntington.

El glutamato es un importante neurotransmisor excitatorio de las vías corticoestriadas (254; 255) y se ha supuesto que altas concentraciones de esta sustancia o de sus más potentes análogos (ácido kaínico o iboténico) pueden producir una degeneración del estriado en animales experimentales similar a la observada en los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) (424).

Inicialmente se consideró que las concentraciones de glutamato en el cuerpo estriado, en sujetos afectados de la enfermedad de Huntington (EH), resultan ser normales (348; 424). Sin embargo, un reciente estudio llevado a cabo por Storey y colaboradores (1992) constata la presencia de un notable incremento de los niveles de concentración cortical del glutamato en cinco de las nueve áreas estudiadas (4,6,7,9,17,22 de Brodmann), siendo precisamente el área 17 de Brodmann o córtex estriado la zona donde se observó un incremento más significativo tanto de las concentraciones de GABA como de glutamato. Estos resultados son acordes con los datos proporcionados por Trifiletti y colaboradores (1987) que encuentran un incremento de los receptores benzodiazepínicos y gabaérgicos en la corteza frontal en pacientes con EH.

Experimentalmente se ha podido comprobar que las inyecciones locales de altas concentraciones de glutamato o bien de otro potente excitador análogo al

primero, tal como el ácido kaínico o el ácido iboténico, produce una degeneración neuronal en el cuerpo estriado (93). Las neuronas GABAérgicas, en particular, son altamente sensibles a los efectos tóxicos del ácido kaínico (254; 255; 424). Tales hallazgos han sugerido que la degeneración neuronal, que se encuentra en la EH, podría estar causada por un incremento de los niveles de glutamato o de otra sustancia endógena análoga de carácter tóxico, todavía desconocida, que interactúe con los receptores de glutamato y conlleve a una degeneración neuronal (231; 254; 348).

5.6.4. Estudio de los Receptores para los Distintos Neurotransmisores implicados en la Enfermedad de Huntington.

Los receptores se consideran marcadores bioquímicos neuronales de particular importancia y se utilizan como indicadores del grado de conectividad sináptica, presuponiendo que también juegan un importante papel en la patofisiología primaria de la adaptación funcional en la evolución de un trastorno neurodegenerativo (432). Los estudios autorradiográficos y bioquímicos de pacientes con enfermedad de Huntington (EH) sobre los espacios celulares destinados como receptores han precisado una reducción del número total de éstos en el estriado (tabla 7), sin que se vea modificada su afinidad (184; 424). Se ha confirmado la presencia de alteraciones, particularmente en el núcleo caudado, de los receptores muscarínicos (127; 310); los receptores Gabaérgicos (310; 411; 418), los receptores benzodiazepínicos (195; 310; 418), los receptores de la colecistoquinina (126; 184), y los receptores dopaminérgicos (45; 358; 432). Algunos de estos cambios se han descrito incluso en pacientes con una corta evolución de la enfermedad (418) y se ha generado la opinión de que esta reducción del número total de receptores pueda estar relacionada, en parte, con los cambios patológicos del cuerpo estriado y, en consecuencia, con la pérdida de neuronas colinérgicas y gabaérgicas que configuran un circuito local y que se proyectan desde el estriado hacia otras regiones de los ganglios basales (432).

En contraste a la reducción del número total de receptores GABAérgicos y benzodiazepínicos en el cuerpo estriado, se ha constatado un preservación de los

receptores GABAérgicos en la corteza frontal (411), si bien un estudio reciente ha informado de un incremento del número total de éstos (407), y un incremento del número de receptores benzodiazepínicos a nivel del córtex frontal (407; 432), siendo más prominente en las capas corticales superficiales (432). Estudios más recientes ha delimitado el incremento de los receptores benzodiazepínicos en la corteza cerebral frontomedial (407). Así mismo, se ha descrito una alteración neuroquímica de la regulación alostérica de los receptores complejos GABAérgico/Benzodiazepínicos que podría explicarse por la disminución concomitante, en el fluido cerebroespinal, de un neuropolipéptido endógeno, el denominado '*diazepam-binding-inhibitor*' (DBI) el cual se une a un receptor benzodiazepínico para regular la acción del GABA, y la cual podría estar relacionada con la degeneración de las neuronas GABAérgicas de diferentes estructuras cerebrales y la correspondiente disminución de las cantidades de dicho neurotransmisor (138).

Tabla 7. Síntesis de los cambios en los niveles de concentración para los diferentes receptores en la enfermedad de Huntington.

RECEPTOR NEUROACTIVA	CORTEZA CEREBRAL	NEOSTRIADO	GLOBO PÁLIDO	SUSTANCIA NEGRA	REFERENCIAS
GABA	Incrementado o Normal	Disminuido o Normal	Incrementado	Incrementado	127; 310; 407; 411; 418; 432
DOPAMINA	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido o Normal	44;358;432
BENZODIAZEPINAS	Incrementado	Disminuido	Incrementado	Incrementado	195;255;407;418
COLECISTOQUININA	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	126;184
MUSCARINA	Normal	Disminuido	Disminuido	Normal	127;310
SEROTONINA	Normal	Disminuido o Normal	Normal		127;432

El incremento en la densidad de los receptores benzodiazepínicos restringido a la corteza frontomedial podría representar una respuesta adaptativa secundaria al proceso degenerativo primario detectado en el núcleo caudado, o bien, de forma alternativa, si la patofisiología de la EH responde al exceso de excitación de las vías corticoestriadas reguladas por el glutamato, podría anticiparse un feedback inhibitorio corticoestriado que implicaría una amplificación de los receptores GABA-

benzociacepínicos, si bien podría reflejar una respuesta adaptativa funcional a la pérdida de interneuronas GABAérgicas corticales (407; 432). No obstante, no parece existir todavía una única respuesta clara y convincente a este hallazgo (407; 424).

5.6.5. Alteraciones Neuroendocrinológicas en la Enfermedad de Huntington.

La presencia de alteraciones neuroquímicas del estriado en la enfermedad de Huntington (EH) y, en particular, el desequilibrio entre el GABA y las concentraciones dopaminérgicas, han sugerido la posibilidad de la presencia de alteraciones neuroendocrinológicas en dicho trastorno (424) y, de hecho, podría esperarse que hubiera cambios bioquímicos y conductuales asociados con la disfunción del eje hipotálamo-pituitario (45). Se especula que las alteraciones endocrinológicas puedan explicarse o relacionarse con la pérdida de la actividad de neuronas que contienen péptidos, tales como la somatostatina o el factor de liberación GH a nivel del eje hipotálamo-pituitario hipotalámica (119), y que, además, puedan ser hipersensibles al desequilibrio o incremento de la actividad dopaminérgica que mediatiza la liberación de tales factores hormonales (42; 84; 183).

Numerosos estudios han evaluado los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento (GH) y de la prolactina (PRL) en pacientes afectados de la EH y la respuesta de los agentes farmacológicos que estimulan los sistemas de neurotransmisores implicados en el control de la liberación de tales hormonas. Sin embargo, los resultados de este conjunto de estudios son contradictorios (45; 81). Algunos estudios han encontrado un incremento en los niveles plasmáticos de los niveles basales de la GH (120) y otros objetivan unos niveles basales normales (81; 84). De hecho, se presupone que la administración de agentes inductores a la liberación, tales como la insulina, la L-DOPA o la bromocriptina, inducen un incremento de la GH a nivel plasmático (45; 120) o bien una disminución de los niveles de concentración (84). No obstante, Caraceni y colaboradores (1984) determinaron tres subgrupos de pacientes afectados de la enfermedad de Huntington, en relación a la respuesta a la liberación de dopamina por la acción dopaminérgica:

ausencia de respuesta, una hipersecreción y una acción liberadora dentro de la normalidad. Caraceni y colaboradores (1984) interpretaron que tal diversidad de resultados podría reflejar el efecto de la duración de la enfermedad y por tanto influir en el funcionamiento del eje hipotalámico o de los receptores dopaminérgicos extrahipotalámicos.

En relación a los niveles PRL, algunos autores han encontrado un incremento de los índices de concentración basal de la PRL (45), otros, unos niveles basales normales (81; 84), y otros, una disminución de los niveles plasmáticos de la PRL (183), sugiriéndose que ciertos agentes farmacológicos pueden alterar los niveles de prolactina (45). Caraceni y colaboradores (1984) objetivaron que tan sólo los pacientes de EH sometidos a un tratamiento prolongado con neurolépticos presentaban un incremento del nivel basal de PRL. Ante tal diversidad de resultados, parece, no obstante, existir un acuerdo general de que está presente una alteración de la respuesta hacia los agentes provocativos que normalmente incrementan la prolactina, y esta respuesta parece ser independiente de la concentración preliminar (45).

5.6.6. Modelo Explicativo de la Degeneración Neuronal Selectiva en la Enfermedad de Huntington.

Un atractivo modelo explicativo sobre la causa directa de la degeneración neuronal y la regeneración o readaptación de las neuronas que sobreviven introduce la teoría acerca de la implicación de un agente excitotóxico (29; 30; 105), concibiéndose la idea de que los análogos a los ácidos aminos endógenos, el glutamato y el aspartato podrían actuar como neurotoxinas en virtud de sus propiedades excitatorias (45).

Las primeras observaciones que implicaban la excitotoxicidad en la patogénesis de la enfermedad de Huntington (EH) procedían de los estudios experimentales con el ácido kaínico (AK), un agonista selectivo para los receptores glutaminérgicos de tipo K (Kainato) (105; 349). Coyle y Schwarcz (1976), observaron que la inyección intraestriado del AK en las ratas de laboratorio producía una degeneración neuronal de todas las neuronas estriadas a excepción de las células de largo tamaño y una preservación de la glia o de los axones de origen aferente. Estos cambios eran consistentes con las alteraciones neuropatológicas observadas en la EH (105). Esta

excitotoxina puede actuar a nivel pre y postsináptico (93), pero se postulaba que la unión presináptica de esta neurotoxina podría inducir una masiva liberación de glutamato y, consecuentemente, generar una excesiva excitación de los receptores de glutamato (93) que contribuirían a la degeneración neuronal del estriado por una sobreestimulación glutaminérgica (224; 231).

No obstante, la inyección intraestriado de AK en animales experimentales reproduce parcialmente los cambios neuropatológicos y neuroquímicos observados en la EH, puesto que este ácido amino no preserva las neuronas que contienen somatostatina y neuropéptido Y, las cuales están relativamente preservadas en dicho trastorno (29), o al menos en los estadios menos avanzados de la enfermedad (137; 166). Consecuentemente, se estableció un modelo alternativo para reproducir experimentalmente la EH con la inyección en el estriado de un nuevo ácido amino, el ácido quinolínic (QUIN) (231; 359), un metabolito endógeno de triptófano que actúa como agonista selectivo para los receptores glutaminérgicos de tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) (28; 105).

La inyección intraestriado del QUIN parece causar una importante disminución del número de neuronas con dendritas espinosas de tamaño medio que utilizan la ACo y GABA, como sustancias neurotransmisoras, mientras que preservan las neuronas con dendritas lisas de largo tamaño, que contienen somatostatina y neuropéptido Y (28; 29), así como los axones de origen extrínseco u otros elementos no neuronales, tales como la glia (359). Estos resultados fueron nuevamente constatados por Kowall y colaboradores (1987) al inyectar dicha excitotoxina en el cuerpo estriado de ratas. Sus resultados constatan que la somatostatina, el neuropéptido Y y la enzima NADPH-diaforasa, estaban preservadas a pesar de la disminución del GABA y la sustancia P y, adicionalmente, no se observaron modificaciones en los niveles de concentración de la vasopresina o la dopamina. Estos resultados parecen poner en evidencia que los receptores glutaminérgicos NMDA, sobre los que actúa el QUIN, son los más efectivos y selectivos, en relación a otros receptores de glutamato, para mediar la toxicidad sobre las neuronas de tamaño medio con dendritas espinosas (105).

Las lesiones estriadas inducidas por la inyección con QUIN producen una respuesta regenerativa de la población neuronal, basada en un incremento significativo de la densidad de sinapsis en la zona lesionada, y especialmente alrededor de sus zonas limítrofes donde las neuronas presentan una moderada degeneración, la aparición de pequeñas sinapsis axoespinosas en la zona lesionada y, finalmente, algunos terminales axónicos han incrementado significativamente su tamaño (105). De forma similar, en la EH las dendritas de las neuronas espinosas de tamaño medio del núcleo caudado muestran una variedad de rasgos regenerativos tales como un incremento en la longitud y densidad de sus espinas (166). Todavía se desconocen los mecanismos que contribuyen al desarrollo y proliferación sináptica en el núcleo caudado tras lesiones por un mecanismo excitotóxico (105).

Estos estudios han permitido argumentar que el glutamato u otros ácidos aminos excitatorios de carácter endógeno, los cuales actúan sobre algún subtipo de receptor glutaminérgico, podrían estar implicados en la patogénesis de la EH (105). De acuerdo con ello, es plausible suponer que el proceso patológico subyacente que origina las alteraciones conductuales y cognitivas en la EH podría implicar una compleja cadena de sucesos provocados por la muerte celular selectiva de las neuronas del estriado, las cuales están mediatizadas por la toxicidad del glutamato (105). En esta línea podría presuponerse que el gen defectuoso en la EH podría permitir la acumulación o el exceso de dichos ácidos aminos excitatorios, tales como el AK o el QUIN, a causa de un posible defecto metabólico energético mitocondrial (386) que indujera a una lenta degeneración neuronal, observada en dicho trastorno (137; 359; 386). Si la liberación del glutamato, u otros ácidos aminos endógenos análogos, desde las neuronas corticoestriales, intensifica localmente la citotoxicidad esto podría explicar el daño preferencial de las neuronas con dendritas espinosas que reciben los inputs corticales (231) debido a una sobreactividad de las vías corticoestriadas glutaminérgicas (105). Los resultados de una excesiva excitación serían la destrucción de las neuronas GABAérgicas y colinérgicas del estriado (224). Como consecuencia, la actividad de estos sistemas, tales como las fibras dopaminérgicas nigroestriadas quedarían inhibidas, dando como resultado una elevación de los niveles de DA y causando posiblemente los característicos movimientos involuntarios de dicho trastorno (224). No obstante, el daño excitotóxico puede tan sólo jugar una parte de una serie de sucesos neuropatológicos más complicados y todavía resulta insuficiente para explicar otros aspectos de la EH (105).

5.7. Estudios de Neuroimagen.

5.7.1. Tomografía Computadorizada (TC).

La tomografía computadorizada (TC) se ha utilizado como prueba neurorradiológica diagnóstica complementaria (22; 308; 424), de la enfermedad de Huntington (EH), en la medida en que puede detectar la presencia de atrofia cortical y la dilatación de los ventrículos laterales sugestiva de atrofia del núcleo caudado (308; 353). La alteración de los movimientos se han atribuido a una precoz, importante y progresiva degeneración del cuerpo estriado (353; 370) con una mayor implicación neuropatológica del neostriado (254; 255; 417). De acuerdo con tales resultados Barr y colaboradores (1978) estudiaron la amplitud de ambos ventrículos laterales a nivel de la cabeza del núcleo caudado (CC) dividido por la distancia relativa hacia la superficie externa del cráneo (OT) (Índice del Bicaudado -IBC-), en siete (7) pacientes afectados de EH en comparación con veinte (20) respectivos controles y con veinte (20) pacientes que presentaban una atrofia cortical. Observaron que había un significativa diferencia entre los grupos, siendo mayor la atrofia del caudado en los pacientes con la EH de Huntington (22).

Sin embargo, las medidas de la TC de la atrofia del caudado en la EH no son suficientemente sensibles para detectar a los sujetos presintomáticos (353), ni suficientemente específicas para discriminar este peculiar trastorno de otros trastornos neurológicos afines, si bien, esta medida podría utilizarse como índice morfológico de deterioro funcional (366). Con este propósito Shoulson y colaboradores (1982) estudiaron las TC cerebrales de 42 pacientes de EH. Cuantificaron el grado de atrofia del núcleo caudado mediante dos índices: el índice que equivalía a la mayor distancia entre las astas frontales (FH) relativa a la distancia más corta entre las superficies mediales de las cabezas de ambos núcleos caudados (diámetro del bicaudado (CC-FH)/CC), y el Índice del Bicaudado (IBC). Ambas medidas estaban significativamente correlacionadas con la capacidad funcional total, de manera que a mayor grado de atrofia mayor nivel de disfunción clínica. Tales resultados fueron corroborados por Stober y colaboradores (1984) quienes comprobaron que el diámetro bicaudado, como una de las medidas del grado de atrofia del neostriado, era el único índice que

correlacionaba significativamente con la escala de capacidad funcional de Shoulson y Fahn (1979), considerándolo como el mejor criterio neurorradiológico que permite diferenciar a los pacientes con la EH, bien respecto a sujetos normales, o bien respecto a los pacientes con una atrofia cortical difusa, aunque se acepta que dicho índice no permite establecer un diagnóstico antes de las manifestaciones clínicas del trastorno (383).

El sustrato patológico del progresivo deterioro de las funciones cognitivas y de los cambios conductuales, en la EH, se ha diferenciado en relación a otros procesos patológicos de afectación cortical que cursan con demencia. En esta línea se ha diferenciado la demencia que caracteriza a los EH, como demencia subcortical, con la que desarrollan los enfermos de Alzheimer (EA), como demencia cortical, en base al patrón clínico y a los resultados de los análisis de los valores de atenuación obtenidos en la TC. Veroff y colaboradores (1982) llevaron a cabo un estudio de valores de atenuación de la información digitalizada de la TC observando un valor de atenuación significativamente mayor en el lóbulo temporal en EA respecto a los EH, mientras que en los segundos era significativamente mayor el valor de atenuación en el córtex frontal. Tales resultados son sugestivos de que las áreas principalmente afectadas en la EH corresponden al sistema fronto-subcortical, en concordancia a una mayor alteración de la fluencia verbal, mientras que las áreas corticales posteriores están preservadas y, en contrapartida, en las demencias corticales las áreas posteriores son las que inicialmente se encuentran más afectadas, en relación a una mayor afectación del factor verbal, implicándose las áreas frontales en estadios más tardíos de la enfermedad (414).

La base neuropatológica del progresivo deterioro de las funciones cognitivas y de los cambios conductuales en la EH es, todavía, motivo de controversia habiéndose relacionado tanto a la patología del córtex prefrontal como del propio núcleo caudado (370). Según Starkstein y colaboradores (1989) la atrofia cortical y subcortical que se aprecia en la EH son dos fenómenos independientes y que pueden acontecer en períodos distintos de la evolución del cuadro. Así, la atrofia subcortical aparecería en los primeros estadios de la enfermedad, considerando el índice del bicaudado (IBC) como el mejor parámetro neurorradiológico para valorar la atrofia subcortical e incluso permite discriminar a los pacientes en las fases iniciales de la EH (379). Starkstein y colaboradores (1989) llevaron a cabo un estudio con 34 pacientes

de Huntignton y 24 sujetos controles emparejados por edad, a quienes sometieron a un estudio neurorradiológico con TC. Los resultados obtenidos les permitieron concluir cuatro postulados. En primer lugar, el criterio del IBC es un índice específico y sensible de patología subcortical, incrementándose la severidad en relación a la mayor duración del trastorno. En segundo lugar, observaron que si bien se objetivaba una atrofia tanto del núcleo caudado como de la neocorteza, principalmente a nivel frontal, era menor en la sustancia blanca del córtex frontal y mayor en el núcleo caudado. En tercer lugar hubo un incremento significativo del tamaño del tercer ventrículo en los pacientes con EH en relación al grupo control, sugiriendo que es un proceso secundario a la atrofia del diencéfalo observada en dichos pacientes (115), la cual también estaba relacionada con la duración de la enfermedad. Finalmente, la cisura frontal y los índices de circunvolución cortical, ambos índices de atrofia cortical, estaban significativamente correlacionados con la edad, pero no con la duración de la enfermedad.

Diversos estudios neuropsicológicos sobre la EH describen la presencia de déficits cognitivos focales en los estadios iniciales del trastorno y a medida que éste progresa, cursa con un deterioro más global (142). Este proceso de deterioro cognitivo podría reflejar un deterioro paralelo de un sustrato anatómico, el cual esté inicialmente focalizado y, posteriormente, progrese gradualmente hacia una implicación general de la corteza, tal y como han descrito los estudios neuropatológicos (353). El análisis cuantitativo de la TC posibilita la comparación y relación de los cambios estructurales observados en el cerebro con los datos clínicos y neuropsicológicos de la EH. En esta línea se han diseñado diversos estudios para determinar el grado de correlación de los cambios neuroanatómicos con el funcionamiento neuropsicológico. Sax y colaboradores (1983) sometieron a una exploración neurológica, neuropsicológica y neurorradiológica mediante TC craneal, a 26 pacientes con diagnóstico de EH y 3 sujetos de riesgo para dicho trastorno. Los resultados de la TC revelaron que la atrofia del núcleo caudado es generalmente aparente en un 86% de los casos y que un 68% de los pacientes presentaban una precoz atrofia fronto-neoestriada, la cual se generaliza caudalmente hacia la corteza frontal, temporal y parietal, desde las zonas anteriores a las posteriores, a medida que el cuadro progresa. La corea o movimientos motores involuntarios correlacionaban

significativamente con la atrofia del núcleo caudado (medida FH/CC e IBC). El deterioro funcional y de las funciones cognitivas mnésicas y visuoespaciales estaban significativamente relacionadas con el grado de atrofia del caudado (medida con el IBC). Solamente el subtest de comprensión del factor verbal del WAIS correlacionaba significativamente con la atrofia del caudado (medida con el IBC).

Starkstein y colaboradores (1988) llevaron a cabo un estudio con 34 de EH a los que cuantificaron una serie de rasgos clínicos, neurológicos y neuropsicológicos, y los relacionaron con medidas cuantitativas de la TC. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto una relación significativa entre el grado de atrofia del núcleo caudado (valorado con el IBC) y tres de las escalas clínicas que se utilizaron en la exploración neurológica de los pacientes, el test de Mini-Mental (144), una Escala de actividades de la vida diaria (57) y una Escala de movimientos oculares cuantificado (378). No se encontraron relaciones entre el IBC y la gravedad de la corea, la cual correlacionó significativamente con el índice de atrofia de la cisura frontal. Desde el punto de vista neuropsicológico, se evidenció una fuerte relación entre la atrofia del caudado (IBC) y el subtest de Claves de la escala Weschler para adultos (WAIS)(oral y escrita) y el Trail, forma A y B. Es decir, la atrofia del caudado se relacionaba con la búsqueda visual, rastreo y ordenación conceptual del estímulo, fijación de la elección y la velocidad motora. Los resultados de este estudio sugieren que el núcleo caudado parece tener un papel mucho mayor en ciertas funciones cognitivas que en el control motor propiamente dicho, el cual probablemente esté controlado por los sistemas putaminal y/o subtalámico (7).

Bamford y colaboradores (1989) realizaron una amplia exploración neuropsicológica y un examen neurorradiológico mediante TC en 60 pacientes de Huntington. Las pruebas que constituían la batería neuropsicológica se agruparon, mediante un análisis de componentes principales, en cuatro factores: motor complejo, memoria verbal, visuoespacial e inteligencia general. Además, valoraron la capacidad funcional mediante la escala de Shoulson y colaboradores (Escala de Capacidad Total)(1982). Respecto a la TC se obtuvieron dos índices que estimaban la atrofia del estriado (IBC y el FH/CC) y un índice que estimaba la atrofia frontal (FH/OT). Los resultados estuvieron en concordancia con los estudios previos. Comprobaron que el índice de atrofia del caudado (respecto al IBC) correlacionaba significativamente con todos los factores de exploración neuropsicológica obtenidos y la capacidad funcional

excepto con el factor de inteligencia general, si bien el grado de correlación más importante fue con el factor del complejo motor (constituido por el Test de Stroop, Subtest de Claves de WAIS y el *Trail Making Test*, si bien dos de ellos pueden considerarse como pruebas frontales). El índice de atrofia frontal correlacionó significativamente solamente con el factor de memoria verbal. Finalmente, concluyeron que el patrón de alteraciones neuropsicológicas en la EH es, generalmente, consistente aún a pesar de las variaciones individuales en el rango de disminución funcional.

De los resultados de este conjunto estudios se desprenden tres datos de interés. Por un lado, las correlaciones establecidas entre la atrofia del núcleo caudado y los cambios cognitivos sugieren que la neurodegeneración del neostriado contribuye, sustancialmente, al deterioro cognitivo y motor que se observa en la enfermedad de Huntington (18; 353; 378). En segundo lugar, el registro IBC parecer ser la medida anatómica relativamente más estable y apropiada para los estudios longitudinales de la atrofia del caudado (22; 353), si bien dicho índice, como indicador de atrofia de los ganglios basales, solamente explica algo menos del 30% de la variancia de los índices de funcionamiento cognitivo (18). Finalmente, se verifica una relación significativa entre el IBC y las tareas cognitivas que implican fundamentalmente una velocidad de procesamiento cognitivo y de planificación visuoespacial en los pacientes afectos de la EH (377).

5.7.2. Resonancia Magnética (RM).

Mediante la resonancia magnética (RM) se ha confirmado la presencia de atrofia del caudado, la dilatación de los ventrículos laterales (232; 300; 331; 352) y de una leve atrofia cortical en pacientes con enfermedad de Huntington (EH) (232). Además, se ha objetivado la presencia de un incremento de la intensidad de la señal en T2 en la parte anterior del pálido y la porción posterior de la cápsula interna (232) así como a nivel del putamen, en las formas rígidas del cuadro (352), consistente con la gliosis y pérdida neuronal comprobada neuropatológicamente a nivel del cuerpo estriado (300; 352). Un reciente estudio, llevado a cabo por Oliva y colaboradores

(1993), confirma el incremento del diámetro del bicaudado, como signo de atrofia del núcleo caudado, y la presencia de un incremento de la señal en T2 de la RM a nivel del cuerpo estriado en la totalidad de los pacientes con formas rígido-acinéticas del trastorno y en una menor proporción, siete de veinticinco de los casos, en pacientes con una clásica hipercinesia. Estos resultados de neuroimagen están en concordancia con la presencia de alteraciones motoras y cognitivas más graves en las formas rígido-acinéticas de la EH (300).

Si bien las medidas cuantificadas, tanto en la TC como en la RM, proporcionan datos válidos para el diagnóstico de la enfermedad, se presupone que las medidas volumétricas pueden llegar a ser más sensibles a la hora de establecer las anomalías en los pacientes en un estadio precoz de la EH (176). El primer estudio, con EH, que obtuvo medidas cuantitativas volumétricas del neostriado en la RM fue llevado a cabo por Jernigan y colaboradores (1991). Estos autores estudiaron una muestra de pacientes que se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad y presentaban una demencia grave, estadio en el que se puede visualizar fácilmente, tras una inspección clínica de la TC o la RM, tanto la presencia de atrofia cortical como subcortical. Los autores obtuvieron las medidas del volumen del núcleo caudado y conjuntamente el putamen y pálido como núcleo lenticular. Observaron que la estructura que había sufrido una mayor reducción en su volumen, en relación al núcleo lenticular, era el núcleo caudado. No deben sorprender tales resultados en la medida en que Vonsattel y colaboradores (1985) encontraron que la atrofia del globo pálido era menor en comparación a la observada en el núcleo caudado o putamen por separado. Si bien Jernigan y colaboradores (1991) encontraron una mayor reducción del volumen a nivel del cuerpo estriado, también pudieron objetivar una reducción significativa del tálamo y en áreas corticales inferiores, especialmente a nivel de las estructuras mediales del lóbulo temporal, orbitofrontal y córtex occipitotemporal, siendo el tálamo y las estructuras mediales del lóbulo temporal áreas cerebrales que pueden tener un importante papel en los déficits mnésicos que se observan en la EH.

Harris y colaboradores (1992) cuantificaron el volumen del núcleo caudado y putamen, pero no del pálido, de 15 pacientes afectados de Huntington en un estadio inicial de la enfermedad que fueron sometidos a una RM. Comprobaron que el volumen del núcleo caudado era una medida relativamente insensible para poder

discriminar EH respecto a los sujetos control, mientras que el registro del volumen del putamen permitía discriminar a los pacientes en estadios iniciales del cuadro respecto a los sujetos control, con una capacidad de discriminación del 94% de los casos. Por otra parte, verificaron que el Índice del Bicaudado (IBC) resultó ser un criterio más efectivo para valorar los cambios en el caudado, al comprobarse que su capacidad de discriminación en pacientes de Huntington era de un 82.4%. Sin embargo, los autores comprobaron que las puntuaciones obtenidas en el examen neurológico correlacionaban significativamente con el volumen del putamen pero no con el núcleo caudado. Estos hallazgos están en concordancia con los estudios que indican que una variedad de circuitos motores implican al putamen pero no al núcleo caudado, mientras que los circuitos cognitivos parecen implicar al caudado pero no al putamen (7), y cabe presuponer que la medida volumétrica del putamen puede considerarse un indicador sensible de la presencia de alteraciones cerebrales en los pacientes de Huntington en un estadio precoz y con signos de predominio motor (176).

En un reciente estudio, Starkstein y colaboradores (1992) confirmaron la importancia de la atrofia subcortical, implicando principalmente a la cabeza del núcleo caudado en la génesis de los déficits cognitivos en la EH, y que la atrofia cortical, principalmente del hemisferio izquierdo, está relacionada con las alteraciones cognitivas observadas en dicho trastorno. Los autores estudiaron el grado de relación entre las medidas de atrofia subcortical y cortical obtenidas mediante RM y el déficit cognitivo, en una serie de 29 pacientes de Huntington en un estadio de leve a moderado deterioro cognitivo. La batería de exploración neuropsicológica, constituida por pruebas sensibles a la disfunción del sistema frontoestriado, fue sometida a un análisis factorial de componentes principales, estableciéndose tres factores: el primer factor implicaba pruebas de memoria visual y visuoespacial, velocidad grafomotora y cambio de series; el segundo factor incluía pruebas que clásicamente se han asociado con el funcionamiento del lóbulo frontal (i.e. el test de clasificación de cartas de Wisconsin y el test de fluencia verbal); finalmente el tercer factor se consideró como un factor de inhibición de respuestas motoras y atención (i.e. *GO-NOGO* y serie de dígitos en orden inverso). Los autores observaron que el primer factor era el que correlacionaba significativamente con el IBC y el área del núcleo caudado,

como medidas de atrofia subcortical, apoyando la noción de que la cabeza del núcleo caudado, y no el putamen, es la estructura crítica de los ganglios basales implicada en las funciones cognitivas (41; 377). Este primer factor también estaba significativamente relacionado con el área de la cisterna silviana izquierda, un marcador de la atrofia cortical opercular frontotemporo-insular izquierda, sugiriendo que la atrofia del área opercular izquierda es mucho más importante que la derecha en la producción de los déficits cognitivos observados en la EH. El segundo factor presentaba una tendencia a la relación con el área de los ventrículos laterales, una medida de atrofia subcortical difusa, indicando que de hecho es posible especular que la atrofia del núcleo caudado pueda ser necesaria pero no suficiente para producir los déficits frontales. Por último, el tercer factor presentaba una tendencia a relacionarse con la cisura derecha, pero no con la izquierda, lo cual puede reflejar el papel dominante del hemisferio derecho en algunos aspectos atencionales (377).

5.7.3. Flujo Sanguíneo Cerebral Focal y Metabolismo Cerebral.

No hay un acuerdo entre los resultados obtenidos en diferentes estudios de registro del flujo sanguíneo cerebral (FSC) con enfermos de Huntington, en la medida en que si bien alguno objetiva una reducción del FSC a nivel cortical, en estado de reposo (398), otros constatan un FSC cortical normal (157; 423).

Asimismo, parece evidenciarse cierta escasez de estudios de las medidas del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y, consecuentemente, del metabolismo cerebral, bien en sujetos de riesgo de padecer la enfermedad de Huntington (EH), bien en los familiares de los pacientes de Huntington (234; 235). A pesar de ello, resulta plausible postular que los sujetos de riesgo podrían tener alteraciones del FSC y del metabolismo cerebral, a nivel subcortical o cortical, aunque haya la ausencia de síntomas clínicos, de la misma forma que se ha constatado en pacientes clínicamente diagnosticados de la EH (398). Tanahashi y colaboradores (1985) registraron el flujo sanguíneo cerebral, en una muestra constituida por 16 pacientes con EH, con un grado de leve a moderado deterioro, y 6 sujetos de riesgo y sus respectivos controles, mediante la técnica de inhalación del xenón 133, durante el estado de reposo. Los autores observaron que mientras los pacientes de Huntington evidenciaban un significativa reducción del FSC en ambos lóbulos frontales, área precentral, parietal,

cisura silviana, a nivel temporal inferior y posterior, y en regiones subcorticales, los sujetos de riesgo tenían unos niveles normales de FSC. La reducción del FSC detectada en la EH parece reflejar una disminución del metabolismo cerebral y, consecuentemente, de la neurotransmisión. Hallaron, además, una relación significativa entre la severidad de la demencia, evaluada mediante el 'Mini-Mental' (144) y la disminución del FSC, particularmente a nivel de la corteza frontotemporal y parietal.

Estudios más recientes no han confirmado la reducción del FSC a nivel frontal en los pacientes de Huntington (157; 423). Weinberger y colaboradores (1988) estudiaron el flujo sanguíneo cerebral mediante la técnica de inhalación del xenón 133, en 14 pacientes de EH con un estadio de leve a moderado deterioro funcional y cognitivo, y en 14 sujetos control normales. Los resultados de este estudio evidenciaron la presencia de un FSC normal en todas las áreas corticales (prefrontal, precentral, temporal, parietal y parietooccipital), y presumiblemente un metabolismo cortical normal, cuando el sujeto estaba en estado de reposo. Estos datos corroboran los resultados de los estudios del metabolismo de la glucosa mediante la tomografía por emisión de positrones (TEP) en los que se demuestra un nivel normal de metabolismo cortical (235; 439). En consecuencia, los pacientes de Huntington no presentaron una reducción del FSC cortical frontal, a pesar de que muestran déficits cognitivos del lóbulo prefrontal. Los autores también observaron un relativo incremento, aunque no significativo, del FSC a nivel de la región prefrontal en los enfermos de Huntington durante la ejecución, inferior al grupo control, de la tarea de Clasificación de Cartas de Wisconsin el cual correlacionaba con el grado de atrofia del núcleo caudado establecido mediante el estudio cuantitativo de la tomografía computadorizada (TC). Un estudio posterior llevado a cabo por Golberg y colaboradores (1990) confirma estos resultados. Los autores registraron el FSC, mediante la técnica de inhalación del Xenón 133, en 11 pacientes clínicamente diagnosticados de EH, observando un incremento del FSC a nivel prefrontal durante la ejecución de la tarea de Clasificación de Cartas de Wisconsin y una reducción a nivel del lóbulo parietal.

Estos resultados sugieren que el efecto de la degeneración del núcleo caudado

sobre el funcionamiento cortical es más pronunciado durante la realización de una función cognitiva ejecutora, en la cual intensifica la demanda de FSC para un correcto funcionamiento prefrontal siendo éste proporcional al grado de atrofia del caudado (423). En consecuencia, cabe presuponer que los déficits cognitivos normalmente atribuidos a la patología de la corteza frontal pueden no ser debidos a lesiones corticales intrínsecas, en los estadios menos evolucionados, sino más bien al impacto de la patología del neostriado sobre un córtex relativamente sano (157; 423).

5.7.4. Tomografía por Emisión de Positrones (TEP).

Los resultados obtenidos mediante la TEP parecen evidenciar una reducción significativa del metabolismo de la glucosa bilateralmente a nivel del neostriado en pacientes clínicamente diagnosticados de enfermedad de Huntington (EH) (41; 182; 195; 234; 235; 259; 264; 385; 439), e incluso dicho hipometabolismo está presente en los casos en que el trastorno tiene una corta evolución y no se objetiva ninguna alteración neuroanatómica mediante la TC (182; 235; 439) o bien mediante la RM (195).

Esta reducción significativa y característica de los niveles de metabolismo de la glucosa en el neostriado, en pacientes de Huntington, parece preceder a la evidencia de pérdida de tejido celular del estriado (182; 234; 235), e incluso, probablemente en algunos casos, a las manifestaciones clínicas de la enfermedad (235; 264; 265), sin que se haya detectado la presencia de anormalidades significativas del metabolismo cortical (182; 234; 235; 439). No obstante, las alteraciones del metabolismo cerebral en las diferentes estructuras de los ganglios basales, implicadas en la EH, no parecen producirse en el mismo momento de evolución del trastorno, siendo el núcleo caudado el que manifiesta un precoz y mayor hipometabolismo cuando otros núcleos estriados y estructuras subcorticales tan sólo evidencian ligeras alteraciones (195).

De hecho, se ha constatado que en los pacientes con un estadio de evolución de leve deterioro funcional y cognitivo, los cambios más dramáticos de los niveles de metabolismo de la glucosa del neostriado, se ponen de manifiesto a nivel del núcleo caudado más que en el putamen (182; 195; 234; 235; 439). Este hecho apoya los

resultados neuropatológicos de pacientes con un estadio inicial de la EH, en los que la neurodegeneración se inicia a nivel del núcleo caudado, específicamente en las áreas dorsomediales, y posteriormente progresa hacia el putamen (417). Por otro lado, Holthoff y colaboradores (1993) postulan que las alteraciones del metabolismo de la glucosa parecen preceder, en los estadios iniciales de la enfermedad, a las modificaciones de la concentración de los receptores GABA/Benzodiacepínicos, en la medida en que si bien los niveles de concentración de dichos receptores se encuentran reducidos en el núcleo caudado, que presenta un marcado hipometabolismo, son normales en el putamen y tálamo, los cuales también muestran una reducción del metabolismo de la glucosa, aunque menor.

Existen resultados contradictorios respecto a las posibles alteraciones del metabolismo de la glucosa en el tálamo en los pacientes clínicamente diagnosticados de EH. Si bien estudios previos han demostrado un incremento del metabolismo talámico (439), otros no han encontrado alteraciones significativas del metabolismo en dicho núcleo (41; 235). Un reciente estudio llevado a cabo por Holthoff y colaboradores (1993) objetivaron, mediante la TEP, una reducción significativa del metabolismo de la glucosa en el neostriado y tálamo, postulando que las alteraciones del metabolismo del tálamo podrían ser el resultado de una selectiva degeneración neuronal.

La progresiva utilización de la TEP ha permitido estudiar la relación entre el hipometabolismo del neostriado con diversos rasgos neurológicos y de deterioro funcional y cognitivo del trastorno (235; 439), si bien la magnitud de esta reducción no parece predecir, de forma consistente, el grado de demencia (235; 423). Estudios previos determinaron que no existía ninguna relación entre la reducción del metabolismo de la glucosa y la duración de la enfermedad (235; 234). Sin embargo, otros estudios han establecido una relación entre el hipometabolismo del neostriado con la gravedad clínica del trastorno (53). Young y colaboradores (1986) pusieron de manifiesto una relación positiva significativa entre el nivel de glucosa metabolizada en el núcleo caudado y la capacidad funcional, determinada por la escala de Shoulson-Fahn (1979), y negativa con el grado de bradicinesia/rigidez del paciente. Comprobaron, además, que el índice del metabolismo del putamen se relacionaba

significativa y negativamente con el grado de deterioro motor (corea, alteraciones oculomotoras y coordinación fina), mientras que el índice del metabolismo talámico, que se encontraba significativamente incrementado, se relacionaba positivamente con la distonia.

En un reciente estudio, Berent y colaboradores (1988) proporcionaron una fuerte evidencia de que el deterioro cognitivo observado en la EH refleja un deterioro del metabolismo de la glucosa en el neostriado, pudiéndose visualizar mediante TEP, y parece existir una relación funcional distinta entre las diversas estructuras subcorticales afectadas en dicho trastorno y determinadas funciones cognitivas. Estos autores constataron una relación positiva y significativa entre la memoria y aprendizaje verbal y el metabolismo del núcleo caudado, pero no para el aprendizaje viuos espacial. Además, el coeficiente de inteligencia manipulativo, determinado por la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS), se relacionó positivamente tanto con el metabolismo del caudado como del putamen, siendo el subtest de Claves del WAIS el que mantenía un mayor grado de relación positiva entre ambos núcleos. Finalmente, no encontraron ninguna relación entre el nivel de metabolismo del caudado y del putamen y el subtest de Vocabulario del WAIS.

En la medida en que la tomografía por emisión de positrones (TEP) pone de manifiesto un significativo hipometabolismo del neostriado en los estadios iniciales de la enfermedad, algunos autores han estudiado el metabolismo de la glucosa en sujetos que tienen el riesgo de desarrollar la EH, formulando la posibilidad de que dicha técnica pueda ser utilizada en el diagnóstico preclínico de la EH (182; 264). Los resultados de algunos de estos estudios evidencian que entre un 23% y un 40% de sujetos de riesgo presenta una reducción significativa del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado (234; 235; 264; 265), si bien algunos autores no han encontrado alteraciones de dicho metabolismo en sujetos de riesgo asintomáticos (440).

5.7.5. Tomografía por Emisión de Fotones (SPECT).

La tomografía computadorizada por emisión de simples fotones (SPECT) permite explorar el flujo sanguíneo cortical y subcortical (53), al utilizar unos trazadores derivados de las aminas lipofílicas que rápidamente quedan impregnados

en el tejido cerebral y pueden permanecer estables durante un periodo mínimo de 8 horas (331). Reid y colaboradores (1988) realizaron un estudio del flujo sanguíneo cerebral, mediante SPECT, a seis pacientes clínicamente diagnosticados de EH en un estadio avanzado del trastorno, a un sujeto de riesgo y cuatro sujetos controles normales. Los resultados ponen de manifiesto una clara reducción de los niveles del trazador HMPAO marcado radioactivamente a nivel de la cabeza del núcleo caudado, bilateralmente, en todos los pacientes de Huntington. Por otra parte, el sujeto de riesgo, sin sintomatología clínica de alteración motora ni cognitiva, pero con una historia familiar positiva de la EH, mostró también una reducción de los niveles del trazador en el neocórtex, sin evidenciarse ninguna alteración en la resonancia magnética (RM) practicada. Más recientemente, Hasselbalch y colaboradores (1992) confirmaron dichos resultados aunque también observaron una reducción del metabolismo cortical, especialmente en áreas frontales y parietales. Observaron, además, una relación lineal entre el rendimiento de la tarea de Clasificación de Cartas de Wisconsin y el subtest de Historietas y el flujo sanguíneo en el caudado, mientras que la ejecución en otras pruebas, tales como el subtest de Semejanzas y de Cubos, estaba significativamente relacionada con el flujo sanguíneo cortical.

5.8. Estudios Neurofisiológicos (Potenciales Evocados).

En la pasada década varios investigadores han manifestado una especial atención hacia los potenciales cerebrales que están relacionados con la presencia de un determinado hecho o estímulos, auditivo, visual o somatosensorial, considerados como marcadores del procesamiento de la información expuesta (53). Josiassen y colaboradores (1984) en un estudio con 21 pacientes de Huntington y sus respectivos controles, observaron que si bien la latencia de los potenciales evocados de tipo auditivo (PEAs) y visual (PEVs) en los pacientes afectados de la enfermedad de Huntington (EH) eran normales, las amplitudes de las ondas de ambos potenciales evocados se encontraban ampliamente reducidas respecto al grupo control. No obstante, podría ser que el evidente trastorno del control oculomotor presente en esta población de enfermos, incluyendo su incapacidad para poder mantener una fijación visual, ocasionaran posibles problemas de interpretación sobre los resultados

obtenidos en esta área de investigación (53). Si bien la reducción de la amplitud de los PEVs podría ser indicativa de una alteración funcional asociada con los cambios neuropatológicos del córtex occipital (53; 254; 255), el hecho de que las latencias de los PEVs sean normales en los pacientes de Huntington denota que los cambios en dichos potenciales cerebrales no son suficientes para poder ayudar a establecer un diagnóstico del cuadro (211).

En contrapartida, se ha postulado que los potenciales cerebrales somatosensoriales pueden ser un método objetivo y válido en el seguimiento de la evolución de los pacientes con EH (121). Ehle y colaboradores (1984) estudiaron los potenciales evocados visuales (PEVs), auditivos (PEAs) y somatosensoriales (PESSs) en 12 pacientes clínicamente diagnosticados de EH, de los cuales 8 fueron sometidos a una nueva exploración, con dichos parámetros electrofisiológicos, al año y a los dos años de seguimiento. Comprobaron una progresiva disminución de la amplitud del PESS, pero no una alteración de la latencia, a medida que el trastorno evolucionaba. Los potenciales cerebrales PEVs y PEAs fueron normales en relación a sus respectivos sujetos control. De acuerdo con dichos resultados, los autores postulan que tales hallazgos neurofisiológicos podrían reflejar la implicación neuropatológica del tálamo en la EH, verificada mediante los estudios neuropatológicos (115).

Estudios más recientes han focalizado su atención en los últimos componentes de los potenciales cerebrales evocados, frecuentemente denominados como potenciales 'endógenos', en la medida que se relacionan con tareas cognitivas más que con parámetros de estimulación auditiva, visual o somatosensorial (53). En concreto, se considera que la componente de la P300 tiene una significación cognitiva sustancial y, típicamente, se genera cuando se detecta y evalúa un estímulo crítico, denominado onda de 'resolución de la incertidumbre' (53). En este sentido se ha considerado que la P300 es un marcador electrofisiológico de los pacientes con alteraciones cognitivas (337).

Rosenberg y colaboradores (1985) llevaron a cabo un estudio de la latencia de la P300 en una muestra de 13 pacientes afectados de la EH, en un estadio de leve a moderada alteración cognitiva. Comprobaron que 12 de los 13 pacientes que fueron estudiados presentaban una latencia de la P300 significativamente alterada, bien en los potenciales evocados auditivos (nueve sujetos) o bien en los potenciales evocados

visuales (diez sujetos), sin que la alteración en una modalidad implicase la alteración de la latencia en la otra modalidad sensorial. Sin embargo, los autores comprobaron que no existía ninguna relación significativa entre la latencia de la P300, para una u otra modalidad sensorial, y los resultados de la exploración con la tomografía computadorizada (TC), ni con el enlentecimiento observado en el registro electroencefalográfico (EEG), ni con los resultados de la evaluación neuropsicológica (mediante la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos y el *Trail Making Test* - forma A y B-).

En consecuencia, mientras las técnicas de los potenciales evocados parecen especular alguna promesa en los estudios cognitivos de la EH, la utilidad demostrada hasta la actualidad es muy escasa y limitada (53) debido a que la latencia de la P300 es una medida inespecífica de disfunción cognitiva (337).

5.9. Deterioro Neuropsicológico en la Enfermedad de Huntington.

La totalidad de los pacientes clínicamente diagnosticados de enfermedad de Huntington (EH) presentan, sin ninguna excepción, déficits cognitivos definidos (78; 323), aun cuando no se puedan evidenciar signos claros de demencia (49; 323; 346) (ver tabla 8). Hasta 1974 se habían realizado pocos estudios sistemáticos acerca del funcionamiento cognitivo de estos pacientes (295), considerándose el estudio de Boll y colaboradores (1974) como el primer estudio neuropsicológico detallado de pacientes con EH. Si bien son relativamente escasos los estudios posteriores a dicha fecha (214), se han llevado a cabo estudios más sistemáticos, inicialmente mediante la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) y la batería neuropsicológica de la Halstead-Reitan (295) y Lúria-Nebraska (284), que han permitido delimitar las alteraciones neuropsicológicas de esta demencia subcortical (54; 98).

El curso del deterioro cognitivo, que presentan los pacientes con EH, no parece ser ni inicialmente difuso, ni homogéneo (57; 69; 77; 210; 429), pero se caracteriza por una preservación de las funciones cognitivas superiores (77; 422). Los principales déficits neuropsicológicos se centran en una alteración de la atención y de la capacidad de concentración, un enlentecimiento del pensamiento y proceso cognitivo, incapacidad para operar con un conocimiento adquirido, una disminución en la capacidad de aprendizaje visual y verbal y de su posterior recuperación, la falta de planificación y de ordenación secuencial y, finalmente, un déficit en la capacidad de solución de problemas y formación de conceptos (49; 54; 133; 142; 214; 323; 378; 429). Este patrón de alteración neuropsicológica es relativamente homogéneo respecto a la edad de inicio y al patrón de transmisión genética (paterna o materna), pero no para el grado de deterioro funcional (262), siendo los aspectos motores, visuoespaciales, la memoria visual inmediata y remota, y las disfunciones frontales test de Stroop y el test de Wisconsin) los déficits neuropsicológicos que permiten diferenciar entre pacientes con un leve y moderado deterioro de la capacidad funcional (18).

La duración de los síntomas neurológicos o de los síntomas psiquiátricos son indicadores poco predictivos del estatus cognitivo y funcional del paciente (57; 142; 262; 422), en la medida en que muchas veces es difícil de precisar con exactitud el inicio de éstos (57; 262). Sin embargo, el curso gradual y progresivo de los déficits de

las funciones cognitivas es paralelo al deterioro motor (49). De hecho se ha observado que la gravedad de la alteración motora, y en particular los movimientos coreicos, en el momento de la exploración, es el signo clínico neurológico que está más significativamente relacionado con el grado de alteración cognitiva (57) y mnésica (57; 422).

Tabla 8. Patrón de deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedad de Huntington en los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad.

<p>Perfil del Deterioro de la Escala de Inteligencia (WAIS)</p> <p>Cálculo mental (Aritmética) Memoria verbal inmediata y span verbal (Dígitos) Velocidad motora y memoria visual inmediata (Claves) Secuenciación y funciones visoperceptivas (Historietas) Factor atencional Funciones visoperceptivas y visoespaciales (Rompecabezas)</p> <p>Funciones Mnésicas</p> <p>Alteración de la memoria verbal inmediata Alteración de la memoria visual a corto y largo plazo Alteración de la memoria episódica a corto y largo plazo Alteración de la memoria semántica Alteración de la memoria remota para hechos y visoespacial Alteración memoria retrógada sin gradiente temporal Alteración del aprendizaje procedimental Mejor capacidad de reconocimiento versus la evocación Capacidad para beneficiarse de ayudas mnemotécnicas</p> <p>Funciones Lingüísticas</p> <p>Disartria hipercinética Dificultad en el control de la duración de las sílabas y frases Alteración de la repetición Alteración de la fluencia verbal Reducción de palabras en el lenguaje espontáneo y de la línea melódica Relativa preservación de la denominación. Alteración de la forma gramatical Disminución de su lenguaje narrativo escrito</p>

Tabla 8 (continuación)

Funciones Visoespaciales

Alteración del procesamiento visoespacial general
Alteración de la integración perceptivo motora
Alteración de la capacidad de rotación espacial
Alteración de la capacidad de discriminación espacial
Alteración de la percepción espacial egocéntrica
Alteración de la coordinación visomotora
Alteración de la orientación derecha-izquierda

Funciones Frontales

Incapacidad para poder planificar y programar actividades
Rigidez de conducta
Baja conciencia de la enfermedad
Disminución de la fluencia fonética y semántica
Incapacidad para poder compensar el ajuste postural
Pérdida de flexibilidad cognitiva y conductual. Tendencia a perseverar
Alteración en la formación de conceptos
Alteración en tareas de alternancia de respuesta

En la medida en que en las fases iniciales de la enfermedad los cambios neuropatológicos son relativamente focales a nivel del neocórtex, se ha sugerido que el patrón de deterioro neuropsicológico también podría ser específico y focal en sus estadios iniciales (69; 208) e implicar otras funciones cognitivas a medida que progresa la enfermedad (54). En consecuencia, el deterioro cognitivo que caracteriza a la EH puede considerarse como un proceso gradual, más que abrupto, que progresa durante el curso de la enfermedad (142; 284). Junqué y colaboradores (1987) han sugerido la existencia de tres grupos evolutivos distintos, de acuerdo al patrón de deterioro neuropsicológico, y que podrían corresponder a tres grados distintos de degeneración neuronal. El primer grupo presentaría los clásicos signos de demencia subcortical, tales como disartria, bradipsiquia, bradicinesia y pseudoalteración de la memoria. Dichas alteraciones probablemente responden a disfunciones de los ganglios basales, propias de los primeros estadios de la enfermedad. El segundo grupo, además de las alteraciones previamente descritas, manifestaría signos de disfunción frontal, como alteraciones del cálculo mental y escrito, adinamia verbal,

cierto grado de agrafía, alteraciones de la secuenciación motora y de la capacidad de inhibición. Finalmente, el tercer grupo estaría constituido por pacientes con signos afaso-apracto-agnósicos, y una mayor afectación de las funciones motoras y premotoras, que podría reflejar una generalización de la degeneración que afectaría al córtex cerebral, propia de las fases avanzadas de la enfermedad.

5.9.1. Perfil de los Factores de Inteligencia.

El uso de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) ha permitido identificar deterioro del funcionamiento cognitivo de los pacientes afectados de la enfermedad de Huntington (EH) (49; 78; 133; 210; 295). Actualmente se considera que el WAIS es un instrumento muy útil en la valoración clínica neuropsicológica, especialmente en la fase de diagnóstico o de detección precoz de deterioro, previo a la aparición de los movimientos coreicos, o bien para la determinación del grado evolutivo del trastorno (215), aunque no es de ninguna utilidad el uso de índices de deterioro (214) ni tampoco parece ser útil en la clasificación o identificación, de forma feaciente, de los sujetos de riesgo vulnerables al desarrollo de la enfermedad (388).

El deterioro de las funciones intelectivas se pone de manifiesto al inicio de los signos más precoces de la enfermedad (77; 142; 224) y si bien dichos déficits son relativamente leves y no existen diferencias entre el factor verbal y manipulativo del WAIS (49; 69; 77), se puede evindenciar un mayor declive de los subtests de este último factor (215). A medida que progresa la enfermedad se hace más evidente el deterioro de las funciones intelectuales, especialmente del factor manipulativo, y se observan diferencias intercociente entre el factor verbal y manipulativo (69; 208; 295). Los estudios longitudinales muestran un declive del coeficiente de inteligencia (CI), aunque existe una relativa conservación de la inteligencia respecto a otras funciones cognitivas (214). Difícilmente se encuentra un CI por debajo de un valor de 70 en sujetos de menos de 10 años de evolución (214), aunque el CI global suele ser inferior a 100 (224) (Tabla 9).

Tabla 9. Puntuaciones de los factores de inteligencia del WAIS, según el estadio de la enfermedad, de acuerdo a los resultados de diversas muestras de estudio.

	ESTADIO DE LA ENFERMEDAD									
	PRECOZ			INTERMEDIO			AVANZADO			
REFERENCIAS	N	CIV	CIM	CIT	CIV	CIM	CIT	CIV	CIM	CIT
Boll y col. (1974)	11							96	93	93
Norton (1975)	6							99	68	76
Caine y col. (1978)	18				94	91	92			
Butters y col. (1978)	22/6	102	97	100				91	81	86
Fedio y col. (1979)	10	101	91	97a						
Berman y Zola-Mogan (1980)	15							84	76	81
Josiassen y col. (1982)	13	101	92	92b						
Josiassen y col. (1983)	16				99	89	95			
Butters y col. (1983)	14							97	88	94
Strauss y Brandt (1986)	44				93	84	89			
Junqué y col. (1987)	14				97	82	92			
Podoll y col. (1988)	8/14/23	-	-	95	-	-	92	-	-	82
Mohr y col. (1991)	20							88	81	84c

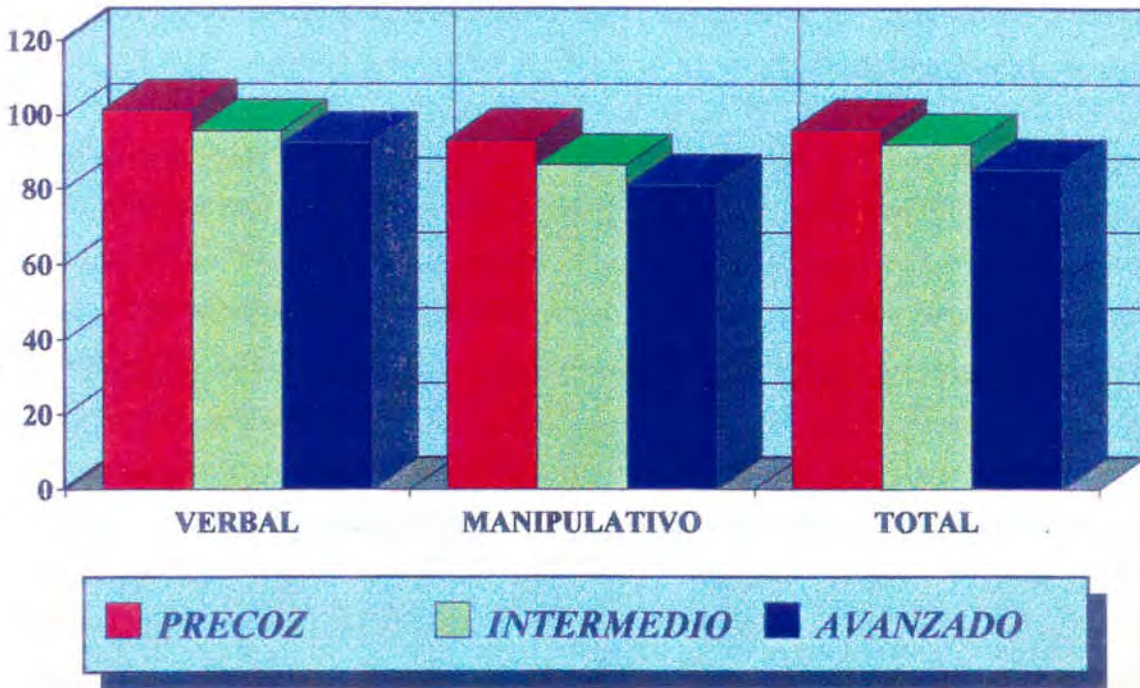
Abreviaciones: CIV: Coeficiente de Inteligencia Verbal; CIM: Coeficiente de Inteligencia Manipulativo; CIT: Coeficiente de Inteligencia Total. a: el estudio no precisaba el tiempo de evolución limitándose a indicar leve deterioro motor y cognitivo; b: la muestra estaba constituida por ocho casos con una evolución inferior al año, un caso con una evolución superior a los 5 años y el resto entre los dos y cinco años, siendo la media de evolución de dos años; c: las puntuaciones corresponden al WAIS-R revisado. Los estadios del curso de la enfermedad se han establecido de acuerdo a los siguientes criterios: estadio precoz de la enfermedad inferior a 2 años de evolución desde su diagnóstico; estadio intermedio de la enfermedad entre 2 a 5 años de evolución desde su diagnóstico; y estadio avanzado de la enfermedad un periodo superior a los 5 años de evolución desde su diagnóstico.

Los estudios con la escala de inteligencia del WAIS demuestran la existencia de un definido patrón de alteración que ya puede detectarse en los estadios iniciales del trastorno (77). De hecho, Strauss y Brandt (1986) constataron que se puede identificar correctamente el 79% de los pacientes clínicamente diagnosticados de EH, respecto a los sujetos normales, en base a tres subtests del WAIS y de forma independiente al deterioro más generalizado de sus habilidades cognitivas.



Específicamente los subtests de comprensión y aritmética, del factor verbal, y el subtest de claves, del factor manipulativo, el cual posee un importante componente motor, configuraban el factor que permitía discriminar ambos grupos (388).

Figura 2. Representación de las medias del coeficiente, de acuerdo a los estudios especificados en la tabla 9, para los factores de inteligencia del WAIS según el estadio de la enfermedad.



Abreviaciones: CIV: Coeficiente de Inteligencia Verbal; CIM: Coeficiente de Inteligencia Manipulativo; CIT: Coeficiente de Inteligencia Total.

La alteración de las funciones intelectivas no se limitan únicamente a las habilidades motoras, sino que incluyen alteraciones de la atención auditiva, la memoria inmediata y la habilidad para organizar y secuenciar información relevante (210). Así, los subtests de aritmética (que supone cálculo mental), dígitos (memoria inmediata), claves (que implica memoria, atención, velocidad y habilidades perceptivas), historietas (que supone funciones visuoperceptivas y secuenciación) y rompecabezas (que incluye a las funciones visuoperceptivas y visuoespaciales) se

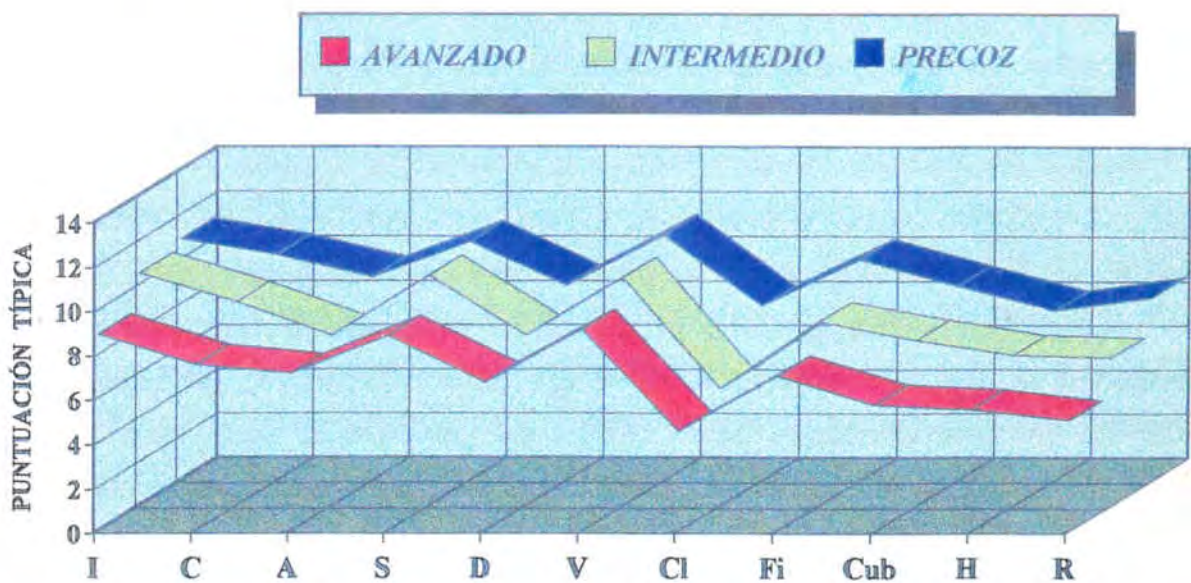
afectan en los estadios más incipientes de la enfermedad (49; 57; 77; 133; 208; 210; 215; 295; 429) (ver tabla 9). A lo largo del curso del trastorno las puntuaciones de los subtests manipulativos, especialmente claves y rompecabezas, disminuyen progresivamente y de forma drástica en los estadios avanzados del cuadro (57) (ver figura 3). Las medidas de conocimiento previamente adquirido al desarrollo del trastorno (subtest de vocabulario e información del WAIS), la capacidad de razonamiento lógico-abstracto (subtest de semejanzas del WAIS) y el subtest de figuras incompletas son capacidades que están mejor preservadas en los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad (77; 210; 215). Al parecer las tareas mediatizadas verbalmente parecen ser más resistentes a los cambios producidos por el progreso de la enfermedad (78).

Los déficits intelectivos, observables en los pacientes con EH, no se desarrollan de forma uniforme, en el curso de la enfermedad (69). El patrón de deterioro intelectual puede ser focal en los pacientes con una incipiente evolución del trastorno (diagnóstico neurológico inferior a un año) y es sustancialmente distinto del perfil observado en los sujetos con un curso más avanzado de la enfermedad (210) (tabla 9 y figura 2). Butters y colaboradores (1978) observaron que los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, considerando un período igual o inferior al año después del diagnóstico (EHR), presentaban coeficientes de inteligencia (CI) dentro de los valores normales (tabla 9), aunque el CI total y el manipulativo eran significativamente inferiores respecto al grupo control, y se observaba la presencia de déficits significativos en los subtests de claves e historietas (figura 3). Los pacientes con estadios más avanzados, una evolución de tres años o más después del diagnóstico (EHA), presentaban una pobre ejecución en todas las pruebas de inteligencia, y una mayor alteración en el subtest de rompecabezas respecto al grupo de pacientes con un estadio inicial de la enfermedad (figura 3).

Brandt y colaboradores (1984) corroboraron que los pacientes con una EHR tenían puntuaciones más elevadas del CIV, pero ninguno de los subtests era significativamente mayor respecto a los pacientes con una EHA y que las diferencias entre ambos grupos fueron significativamente más importantes respecto al factor manipulativo, con una afectación significativa de los subtests de claves, figuras incompletas y rompecabezas en los pacientes con EHA. Otros investigadores (142; 208; 284) han observado que los déficits mnésicos (inmediata y a corto plazo) y

visuoespaciales ya aparecen en los estadios iniciales del curso del trastorno pero, a diferencia de las alteraciones motoras, permanecen relativamente estables hasta estadios avanzados de la enfermedad. Consecuentemente, hay una clara evidencia de que existe un progresivo deterioro de las funciones intelectivas a medida que la enfermedad progresa (69; 208; 210). El deterioro mnésico es evidente desde el inicio del cuadro, sin embargo, a medida que progresa la enfermedad en los cinco años posteriores a sus manifestaciones clínicas, las funciones verbales, espaciales, de cálculo y perceptivas del WAIS son las que progresivamente se van deteriorando (69).

Figura 3. Representación de las puntuaciones medias de los distintos subtests del WAIS, de acuerdo a los resultados de los estudios neuropsicológicos representados en la tabla 9 y clasificando a los sujetos, de acuerdo a los años de evolución del cuadro, en tres estadios de afectación.



Abreviaciones: I: Información; C: Comprensión; A: Aritmética; S: Semejanzas; D: Dígitos; V: Vocabulario; Cl: Claves; Fi: Figuras Incompletas; Cub: Cubos; H: Historietas; R: Rompecabezas. Los estadios del curso de la enfermedad se han establecido de acuerdo a los siguientes criterios: estadio precoz de la enfermedad inferior a 2 años de evolución desde su diagnóstico; estadio intermedio de la enfermedad entre 3 a 5 años de evolución desde su diagnóstico; estadio avanzado de la enfermedad un periodo superior a los 5 años de evolución desde su diagnóstico.

5.9.2. El Lenguaje en los Pacientes con Enfermedad de Huntington.

Las funciones lingüísticas se encuentran relativamente preservadas en los estadios iniciales de la enfermedad de Huntington (EH) (1; 77; 142; 208). Los pacientes clínicamente diagnosticados de este tipo de demencia subcortical no presentan un trastorno clínico del lenguaje de características afásicas, tal y como se observa en los pacientes con lesiones corticales focales en el hemisferio izquierdo o en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (61; 78; 214; 324). Sin embargo, los pacientes con EH muestran un patrón de alteraciones lingüísticas en la producción del lenguaje (160; 324; 369) que pueden ser delimitadas mediante una exploración sistemática del lenguaje (160; 208). Esencialmente se observan trastornos disártricos (214; 324; 420) y de la fluidez verbal (70; 160; 369; 420) que consisten en una dificultad en el control de la duración de las sílabas, duración de las pausas entre palabras y duración de las frases, sin una alteración de la planificación o iniciación del lenguaje. También se puede objetivar una alteración de la capacidad lectora y de la escritura en los estadios intermedios y avanzados de la enfermedad (308; 324). Los déficits lingüísticos de tipo afásico pueden estar presentes en los estadios mas avanzados de la enfermedad, por la propia afectación de las estructuras temporoparietales (33; 215).

En los estadios iniciales de la enfermedad la neurodegeneración afecta a las zonas anteriores y mediales del caudado, las cuales poseen importantes conexiones con el córtex dorsolateral frontal, y las proyecciones anteroposteriores del putamen, zona que recibe aferencias del córtex premotor. En consecuencia, en estas fases de la enfermedad se detectan alteraciones de la articulación (160; 324), poniéndose de manifiesto una disartria hipercinética (420) cuya gravedad se ve incrementada a medida que progresa la enfermedad (324). En el lenguaje espontáneo se observan escasos errores lingüísticos, pocas parafasias semánticas y pocos errores paragramáticos o agramáticos (324; 420). No se constatan problemas de repetición, una relativa preservación de la denominación por confrontación visual y ausencia de déficits de comprensión (142; 324; 369; 420), si bien ya se puede poner de manifiesto una alteración de la fluidez verbal (69; 369).

Los pacientes en estadios intermedios de la enfermedad manifiestan una reducción significativa en la producción del número de palabras en el lenguaje espontáneo (160; 324; 420), una reducción significativa de la fluidez verbal con

consigna tanto fonética como semántica (69; 70; 193; 369) y una alteración de la agilidad articulatoria (160; 324). Se observa, además, una alteración de la repetición debido a sus problemas articulatorios (323; 324; 346), una ligera disminución del nivel de complejidad sintáctica (160; 324; 420), una reducción de la línea melódica (160) y de la longitud de la frase (160; 324; 420), una alteración de la forma gramatical sin evidenciarse agramatismo (160; 324), un incremento del número de parafasias semánticas y una leve dificultad para encontrar palabras en el lenguaje espontáneo (160), y una moderada alteración de la comprensión (324). También se constata que la escritura está alterada, posiblemente debido a una alteración de las capacidades visuconstructivas, así como la capacidad lectora a causa del trastorno de articulación y a las dificultades de procesamiento visual (324). Este conjunto de resultados apoyan la idea de que la propia patología del neoesfriado afecta al procesamiento lingüístico (160), si bien también se puede implicar a la corteza frontal y, consecuentemente, los déficits lingüísticos podrían reflejar la implicación de la totalidad del denominado sistema fronto-basal (95).

Muchos estudios han prestado un especial interés, en estos pacientes, respecto a la capacidad de denominación por confrontación visual (324). Butters y colaboradores (1978) constataron una ausencia de alteraciones significativas de la denominación por confrontación visual, en los estadios intermedios de la enfermedad, frente a una importante alteración de la fluidez verbal (69; 70; 193; 369). Estos resultados se han interpretado como sutiles déficits del procesamiento semántico (214; 347; 369) que progresivamente se vuelven más graves a medida que el trastorno progresa (347). La relativa preservación de la capacidad de denominación podría sugerir que los déficits de la fluidez verbal no se deban a una disfunción más general de las funciones lingüísticas, sino más bien de que los pacientes presentan problemas de recuperación de la información a largo plazo (76) o una alteración en ciertas tareas que precisan una eficacia en la búsqueda o acceso a los almacenes léxicos (53; 69; 369). Sin embargo, otros estudios confirman la presencia de una leve a moderada alteración de la denominación por confrontación visual (26; 193; 194; 324; 369), aunque no es tan marcada como en la enfermedad de Alzheimer (193; 194). Podoll y colaboradores (1988) observaron importantes déficits de la capacidad de denominación por confrontación visual, si bien el 65% de las denominaciones

incorrectas fueron sustituciones de objetos visualmente similares, de forma similar a los resultados obtenidos por Hodges y colaboradores (1991). Los autores concluyeron que la alteración de la capacidad de denominación era principalmente debida a un trastorno de la capacidad de reconocimiento visual o análisis perceptual más que a un problema de recuperación del léxico (194; 324).

A medida que evoluciona la enfermedad se afectan las zonas más posteriores del caudado y las porciones del putamen que reciben proyecciones directas de la circunvolución temporal superior y, en consecuencia, se pone de manifiesto la presencia de alteraciones lingüísticas con características de una afasia de Wernicke, tales como un incremento en la producción de parafasias semánticas (160). Los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad demuestran la presencia de una marcada reducción de la fluidez verbal y de la complejidad sintáctica de las oraciones en su lenguaje espontáneo, presencia de estereotipias verbales o perseveraciones sin ecolalia, alteración de la repetición, marcados déficits en la capacidad de comprensión, objetivables mediante el test de Token que correlacionan con el grado de demencia del paciente, y de la denominación por confrontación visual con un importante incremento en la producción de errores parafásicos (69; 70; 160; 324; 420). La escritura aparece disgráfica (324), pueden estar presentes sacudidas imprevisibles, la sintaxis se vuelve incompleta y se observan omisiones o sustituciones léxicas (308). Finalmente, puede detectarse una marcada alteración de la lectura caracterizada por múltiples autocorrecciones, sustituciones, adición de letras y palabras, omisiones e indecisión en la producción lectora (324).

5.9.3. Deterioro de las Funciones Mnésicas.

Los déficits de memoria y aprendizaje en los pacientes de Huntington han sido ampliamente estudiados durante las dos últimas décadas y, probablemente, sea la alteración neuropsicológica más investigada en dicho trastorno (71). Butters y colaboradores (1986) observaron que la memoria está muy afectada ya en las fases iniciales de la enfermedad aun cuando el coeficiente de inteligencia (CI) está conservado. Los trastornos de memoria son significativamente aparentes desde el momento del diagnóstico clínico, en ausencia de un deterioro cognitivo más generalizado (1; 69; 142; 284; 429) y, probablemente, están presentes durante varios

años previos a la aparición de los movimientos coreicos (69; 77), lo que hace pensar que la memoria puede ser un signo focal de valor diagnóstico en la enfermedad de Huntington (EH) (214). De hecho, algunas formas de alteración mnésica constituyen el rasgo cognitivo más característico y precoz de los pacientes con EH (53; 76; 284) y se consideran un marcador muy sensible de la progresión del trastorno (78). Los déficits de memoria abarcan un amplio abanico, tales como la incapacidad para

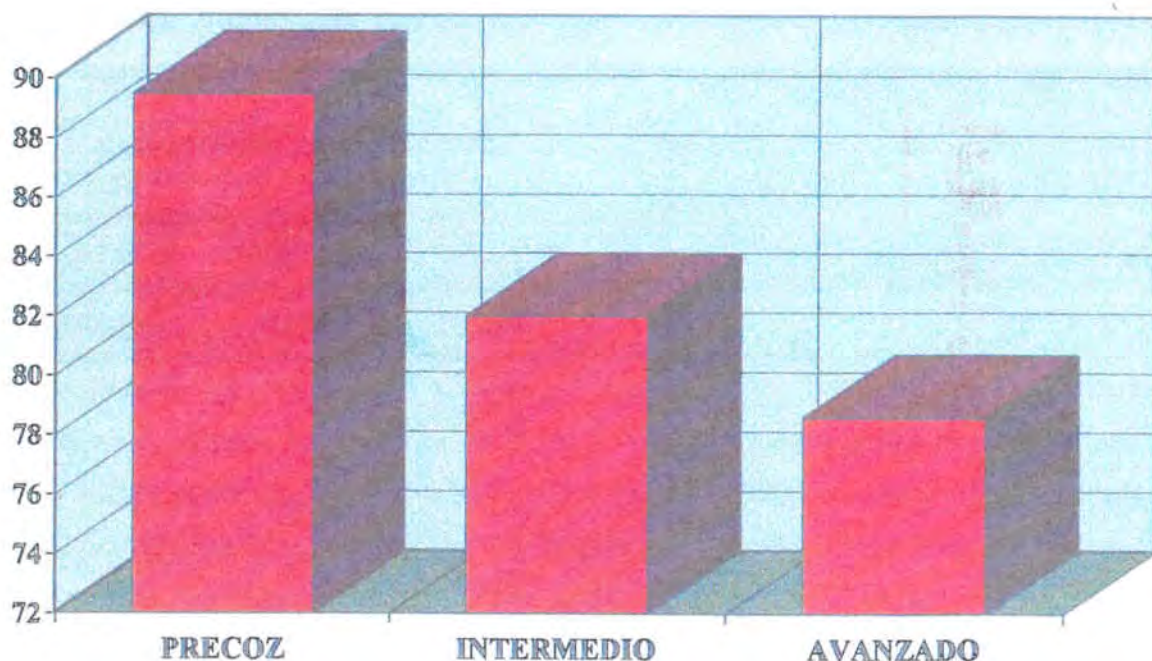
Tabla 10. Puntuaciones del coeficiente de memoria de la Wechsler Memory Scale (WMS), de acuerdo a los resultados de diversas muestras de estudio.

	ESTADIO DE LA ENFERMEDAD			
	PRECOZ	INTERMEDIO	AVANZADO	
REFERENCIAS	N	CMEM	CMEM	CMEM
Butters y col (1978)	22/6	87		78
Butters y col. (1983)	10	84		
Butters y col. (1985)	14			82
Butters y col. (1985)	10		84c	
Butters y col. (1986)	6/9	97		75
Martone y col. (1986)	9/11	90		80
Strauss y Brandt (1986)	10			84
Beatty y Butters (1986)	44		80	
Moss y col. (1986)	12		82	
Wilson y col. (1987)	12			77
Mohr y col. (1991)	14		82c	

Abreviaciones: CMEM: Coeficiente de Memoria. a: el estudio no precisaba el tiempo de evolución limitándose a indicar leve deterioro motor y cognitivo; **b:** la muestra estaba constituida por ocho casos con una evolución inferior al año, un caso con una evolución superior a los 5 años y el resto entre los dos y cinco años, siendo la media de evolución de dos años; **c:** determinado a partir de la escala de capacidad funcional de Shoulson y Fahn. Los estadios del curso de la enfermedad se han establecido de acuerdo a los siguientes criterios: estadio precoz de la enfermedad inferior a 2 años de evolución desde su diagnóstico; estadio intermedio de la enfermedad entre 2 a 5 años de evolución desde su diagnóstico; y estadio avanzado de la enfermedad un periodo superior a los 5 años de evolución desde su diagnóstico.

aprender y retener nueva información (284; 76), la incapacidad para recuperar información que previamente se ha adquirido y la capacidad para recordar material no verbal (1; 53; 78). Estos problemas de recuperación de la información pueden ser más aparentes que los problemas de almacenamiento del material aprendido, como consecuencia de un deterioro relativamente mayor del neocórtex (203).

Figura 4. Representación de la media de los coeficientes de memoria de la WMS, de acuerdo a los resultados de los estudios presentados en la tabla 10, según el estado evolutivo de la enfermedad de Huntington.



Han sido numerosos los estudios que han evidenciado en los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) una alteración de la función mnésica mediante la aplicación de la *Wechsler Memory Scale* (WMS) similar a la encontrada en pacientes con el síndrome de Korsakoff (Martone et al., 1986). Butters y colaboradores (1978) detallaron ampliamente la importante disminución de las puntuaciones del coeficiente de memoria (CMEM) de la WMS y observaron que no parece existir un deterioro mnésico diferenciado entre los pacientes con la EH según su curso evolutivo (figura 4). Estos autores encontraron que el CMEM disminuía bruscamente en los pacientes en un estadio inicial de la enfermedad, con valores inferiores a los esperados y con un coeficiente normal de inteligencia (CI). Los pacientes en un estadio avanzado presentaban valores más bajos en el CMEM si bien no se diferenciaban

estadísticamente del CMEM obtenido por los pacientes en un estadio inicial de la enfermedad (tabla 10), aunque sí que eran comparables a los pacientes de Korsakoff y enfermos de Alzheimer con un moderado deterioro. Los subtests más afectados en la WMS para ambos grupos de pacientes son el aprendizaje asociativo, la memoria lógica y la reproducción visual (69; 133; 323), pudiéndose considerar a los dos primeros subtest como los más sensibles a los problemas mnésicos en pacientes con un estadio inicial de la EH, puesto que ambas pruebas implican la adquisición de nuevo material (69). Estos resultados fueron replicados por Brandt y colaboradores (1984) quienes no observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un estadio inicial de la enfermedad respecto a un estadio avanzado para el CMEM, si bien el rendimiento en el subtest de reproducción visual era significativamente peor en los estadios avanzados de la enfermedad respecto a los estadios iniciales del trastorno.

Butters y colaboradores (1988) exploraron la memoria de los enfermos de Huntington, mediante la WMS y compararon los resultados con los obtenidos por los enfermos de Alzheimer y los pacientes con un síndrome de amnesia global. Observaron que los dos últimos grupos de pacientes presentaban una pérdida de información más rápida en los subtests de memoria lógica y de reproducción verbal respecto a los pacientes de Huntington, si bien estos últimos en los estadios evolutivos más avanzados de su enfermedad manifiestan un marcado síndrome amnésico (69; 323). Sin embargo, en los últimos años, a partir de diferentes estudios llevados a cabo con diversas pruebas distintas a la WMS, se ha acumulado cierta evidencia de la naturaleza heterogénea de los diferentes síntomas amnésicos (64) que caracterizan a los pacientes con el síndrome alcohólico de Korsakoff (SK) y a los pacientes que sufren un proceso degenerativo, tales como la enfermedad de Huntington (EH) o bien la enfermedad de Alzheimer (EA), pudiéndose disociar en varios rasgos distintivos específicos de cada trastorno (286) (tabla 11). Para ello, muchos de los más recientes estudios de la función mnésica han utilizado un paradigma de comparación entre los pacientes amnésicos, específicamente con el SK y pacientes con EH y EA, para distintas funciones mnésicas, tales como la memoria anterógrada, la memoria retrógrada, el aprendizaje procedimental y la memoria implícita.

Tabla 11. Descripción de las diferentes funciones mnésicas para la enfermedad de Huntington, el síndrome alcohólico de Korsakoff y la enfermedad de Alzheimer.

TIPO ALTERACIÓN MNÉSICA	TIPO DE PATOLOGÍA		
	ENFERMEDAD HUNTINGTON	SÍNDROME KORSAKOFF	ENFERMEDAD ALZHEIMER
Alteración memoria semántica	Siempre	A veces	Siempre
Alteración memoria episódica	Siempre	Siempre	Siempre
Alteración índice de olvido	Nunca	Nunca	Siempre
Interferencia proactiva	Nunca	Normalmente	Normalmente
Interferencia retroactiva	Nunca	Normalmente	Normalmente
Relativa preservación reconocimiento	Siempre	Nunca	Nunca
Amnesia retrógrada	Siempre	Siempre	Siempre
Gradiente temporal en la amnesia retrógrada	Nunca	Normalmente	Normalmente
Confabulación	A veces	Normalmente	A veces
Alteración aprendizaje procedimental	Siempre	Nunca	Nunca
Alteración priming verbal	Nunca	Nunca	Siempre
Alteración priming visual	Nunca	Nunca	Siempre
Alteración aprendizaje incidental	—	—	Siempre

5.9.3.1. Memoria de Fijación.

La dicotomía entre memoria episódica y memoria semántica se ha utilizado durante mucho tiempo para diferenciar la alteración de la memoria de fijación de los pacientes amnésicos respecto a los pacientes que sufren una proceso degenerativo, como la enfermedad de Huntington (EH) (68). Esta distinción entre ambos tipos de memoria también se ha utilizado para comprobar si etiológicamente distintas formas de demencia afectan de manera cualitativamente diferente a dichas funciones mnésicas, especialmente a la EH respecto a la enfermedad de Alzheimer (EA) (193). La memoria episódica se define como aquel proceso mnésico que depende de reglas temporales y/o espaciales para la recuperación de la información almacenada (i.e.:

una lista de palabras o bien una historia que debe aprenderse). Por contra la memoria semántica no depende de las reglas contextuales para su evocación posterior (i.e.: fluencia verbal) (66). Sin embargo, en la última década, el interés de los neuropsicólogos se ha centrado principalmente en el estudio y la descripción clínica de la incapacidad para aprender un material nuevo (78) o bien en los procesos subyacentes a estas deficiencias mnésicas (66; 68). Los pacientes con alteraciones de memoria experimentan una variedad de déficits de codificación que incluyen una inhabilidad para aprender ítems en una secuencia presentada que no son causados por déficits de atención (76); una incapacidad para utilizar las características distintivas de las palabras, como patrones semánticos, para aumentar la adquisición y el posterior recuerdo (53); déficits en la retención, experimentando un rápido empeoramiento en el recuerdo de los estímulos que se han presentado inmediatamente o bien los primeros estímulos expuestos (76; 258); y finalmente, el proceso de recuperación también puede encontrarse afectado (78).

En general, parece afirmarse que los pacientes con un SK tienen una alteración sistemática de la memoria episódica, mientras que pueden tener una relativa, aunque no absoluta, preservación de ciertas memorias semánticas (65; 66). Por contra, se asume que los pacientes con EH, en comparación a los pacientes con SK, parecen tener una alteración tanto en tareas que implican memoria episódica, a corto y largo plazo, como semántica (66; 70; 75; 165), posiblemente debido a un problema general en su capacidad de recuperación (68; 70). Por otro lado, los resultados de numerosos trabajos sugieren que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen una grave alteración de la memoria episódica y semántica (66), pudiéndose atribuir tales déficits a problemas de codificación (165), a un incremento de la sensibilidad a la interferencia proactiva (64; 66), a un importante aumento de los errores de intrusión (66; 233) y a una importante pérdida de información o índice de olvido (286). Los déficits de la memoria episódica y semántica de los pacientes con EH, presentes ya en los estadios precoces y avanzados de la enfermedad aunque no tan marcados como en la EA (70), se han asociado con una alteración en las estrategias de recuperación (66; 70; 76; 426), si bien la estructura de su conocimiento semántico per se está relativamente preservada (53; 54).

Se ha comprobado que los pacientes con EH tienen una alteración en la capacidad de aprendizaje, tanto de una lista de palabras como de una historia, en la memoria verbal inmediata, en el span visual y verbal y en la memoria visual inmediata y a largo plazo (75; 142; 206; 215; 303). Los primeros estudios realizados con pacientes con EH sobre la alteración en la adquisición de nuevos aprendizajes sugirieron la presencia de alteraciones moderadas (76; 257) a leves (165; 258; 321; 436) en el uso de las estrategias de codificación o elaboración de la estimulación expuesta, dando lugar a un proceso de almacenaje y consolidación de la información relativamente defectuoso (257; 321), si bien se postula que parece combinarse con una alteración en la recuperación de dicha información (68; 70; 76; 77; 257; 258; 321) tanto para la memoria primaria como la secundaria (75; 193; 258).

A menudo, estudios posteriores de pacientes con EH en las fases más iniciales del curso de su afectación cognitiva, no han podido poner de manifiesto déficits significativos de la codificación de los estímulos presentados verbalmente en la memoria primaria o a corto plazo (32; 75; 165) mientras que la codificación de la estimulación visual puede estar ya alterada en los estadios iniciales de la enfermedad (75; 193; 215). Además, también se ha demostrado que la alteración de los nuevos aprendizajes en los pacientes con EH resulta cualitativamente distinta a las alteraciones encontradas en los pacientes con amnesia debida al síndrome alcohólico de Korsakoff (SK) y que podría deberse a diferencias en el análisis que realizan estos pacientes para recordar o evocar una información, sugiriéndose que los pacientes con EH presentan déficits de codificación relativamente menores y que no son centrales para explicar sus alteraciones de memoria (32; 53; 95; 165).

La alteración de la memoria reciente o de fijación en los pacientes alcohólicos de Korsakoff (SK) se ha asociado con un incremento en la sensibilidad hacia la interferencia proactiva (32; 64) y en un enlentecimiento del procesamiento de la información aprendida (257), afectando ambos, directa o indirectamente, al proceso de codificación y almacenamiento (32; 64; 66; 70). Contrariamente, las dificultades encontradas en los pacientes con EH en el aprendizaje de nueva información se han atribuido principalmente a la incapacidad para iniciar estrategias sistemáticas de recuperación (70; 77; 321), en la medida en que no presentan un sensibilidad importante ni para la interferencia proactiva, ni para la interferencia retroactiva (32; 66; 165; 233; 258; 436), tienen una importante alteración de la fluencia verbal (66; 69;

70; 193), tienen un índice de olvido normal (257) y su capacidad de reconocimiento es mayor respecto a la de evocación libre (71; 258; 286; 321).

Butters y colaboradores (1985) llevaron a cabo un estudio de la memoria anterógrada o de fijación mediante tareas de recuerdo o evocación libre y reconocimiento verbal. Estudiaron en una muestra de 10 pacientes clínicamente diagnosticados de EH, 9 pacientes amnésicos de diversas etiologías y 14 sujetos controles, la capacidad de aprendizaje y de recuerdo a largo plazo por evocación libre, así como la capacidad de aprendizaje y recuerdo a largo plazo por reconocimiento. Observaron que tanto los pacientes de EH como los pacientes amnésicos tenían una alteración significativa en la capacidad de aprendizaje y de recuerdo a largo plazo. Además, ambos grupos de pacientes presentaban alteraciones significativas en la capacidad de reconocimiento, si bien los pacientes de EH tenían un nivel de reconocimiento significativamente mejor que los pacientes amnésicos. Un análisis de los errores de reconocimiento, demuestra que si bien los pacientes de Huntington cometieron ligeramente un mayor número de falsos negativos (falsos reconocimientos) y positivos (omisiones de reconocimiento) respecto a los controles, los pacientes con EH cometieron significativamente menos falsos negativos que los pacientes amnésicos, identificando un mayor número de palabras previamente expuestas. Esta alteración relativamente menor de la capacidad de reconocimiento sugiere que los pacientes con EH adquieren algún grado de capacidad de almacenamiento de la información. Finalmente, los pacientes de Huntington mejoraban el recuerdo a lo largo de los cinco ensayos de aprendizaje y la cantidad de información perdida era menor respecto a los pacientes amnésicos, si bien la capacidad de aprendizaje está significativamente deteriorada respecto al grupo control.

Estos resultados fueron confirmados por Butters y colaboradores (1986) quienes además observaron que los déficits mnésicos están presentes ya en los estadios iniciales de la enfermedad y que la disociación entre la capacidad de reconocimiento y recuerdo, y la afectación de la memoria semántica, también se manifiestan en los estadios iniciales del trastorno, observándose un ligero empeoramiento de este patrón de deterioro mnésico a medida que la enfermedad progresa. Este conjunto de resultados confirma que los pacientes de Huntington no

sólo adquieren una cierta cantidad de información, mediante sucesivos ensayos, sino que también retienen una mayor cantidad de datos en la memoria a largo plazo (71).

La disociación entre el recuerdo y la capacidad de reconocimiento en los pacientes con EH ha sido apoyado por diversos estudios, confirmando que los pacientes con EH tienen una capacidad de reconocimiento mnésico verbal relativamente preservado (77; 286). Incluso se ha constatado que los sujetos normales tienen un nivel de ejecución mayor de evocación o recuerdo libre respecto al de reconocimiento, sugiriendo que el nivel de rendimiento en tareas mnésicas mejora cuando se ponen en funcionamiento estrategias de recuperación que requieren mayor esfuerzo. Por el contrario, los pacientes de Huntington presentan un patrón inverso, de forma que tienen una mejor capacidad de reconocimiento que de evocación libre. Esta hipótesis podría además apoyarse (54) por el hecho de que estos pacientes tienen una alteración de la fluencia verbal fonética y semántica, incluso mayor que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) (69; 193). Más específicamente, en la medida en que las exigencias del esfuerzo de la recuperación se reducen en las tareas de reconocimiento y se incrementan en las tareas de recuerdo libre (362), el nivel de ejecución de estos pacientes cambia dramáticamente en comparación a los pacientes amnésicos o con EA (53).

De hecho, Wilson y colaboradores (1987) proponen que los pacientes con EH tienen dificultades en todos los estadios de procesamiento mnésico cuando ello implica un esfuerzo cognitivo. En consecuencia, esta diferencia entre la capacidad de recuerdo, la de reconocimiento y la fluencia verbal ha supuesto la confirmación de la alteración de la memoria de fijación en los pacientes con EH parece reflejar una inhabilidad para iniciar sistemáticamente una búsqueda de estrategias con que poder recuperar la información almacenada, tanto para la memoria episódica como la semántica (66; 70; 71; 77; 187; 257; 286) y, este déficit es parcialmente responsable de su incapacidad para asegurar y codificar distintivamente la información en la memoria secundaria o a largo plazo (436), aun cuando son capaces de retener y almacenar cierta cantidad de información aprendida (257). En consecuencia, se puede presuponer que la demencia que caracteriza a la EH incluye un defecto en los procesos de control metacognitivo el cual organiza o programa los esfuerzos de recuperación de la información (53).

Moss y colaboradores (1986) se cuestionaron si esta relativa preservación de la capacidad de reconocimiento en los pacientes de Huntington afectaba o no por igual a los diferentes tipos de parámetros de estimulación. Estos autores diseñaron una prueba para evaluar la memoria anterógrada mediante la capacidad de reconocimiento para diferentes tipos de estimulación: posiciones espaciales, colores, modelos, caras y palabras. También administraron una prueba de evocación libre mediante dos medidas de intervalo, a los 15 segundos y dos minutos, tras la presentación de las palabras. Este conjunto de pruebas se administró a pacientes con enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de Alzheimer (EA), pacientes amnésicos con el síndrome de Korsakoff (SK) y a un grupo de sujetos control normales. Se observó que los pacientes de EH obtuvieron un rendimiento superior, en la capacidad de reconocimiento, respecto a los dos grupos de pacientes e igual al de los sujetos control. Además, se puso de manifiesto que los pacientes con EH, a diferencia de los otros grupos de enfermos, tenían una mayor facilidad para reconocer el material verbal que las posiciones espaciales. En consecuencia, se evidencia que la estimulación verbal es codificada y recuperada con mayor facilidad en los pacientes con EH respecto a otra clase de memoranda. Finalmente, si bien en el recuerdo a corto plazo los tres grupos de pacientes no tenían diferencias significativas entre sí, en el recuerdo a largo plazo tanto los pacientes con EH como los pacientes con el SK tenían un rendimiento significativamente mejor respecto al grupo de pacientes con EA, aunque inferior al grupo control. Este último patrón de resultados indica que los pacientes con EH y con el SK, a diferencia de los pacientes con EA, no tienen un índice de olvido elevado, confirmando los resultados de Martone y colaboradores (1986).

A esta relativa preservación selectiva de la capacidad de reconocimiento en los pacientes con EH se suma la supuesta preservación de la habilidad para utilizar mediadores verbales como recursos de ayuda mnemotécnica (53; 69; 71). Así, aunque los pacientes con EH y los pacientes amnésicos de Korsakoff (SK) presentan igualmente una alteración en su habilidad para recuperar información previamente adquirida, los primeros son capaces de utilizar mediadores verbales para mejorar su memoria de reconocimiento respecto a los pacientes con el SK (64; 70; 256).

Butters y colaboradores (1983) han descrito que los pacientes de EH pueden tener un nivel de ejecución superior que los pacientes de SK y pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) en la adquisición y retención de información declarativa según determinadas condiciones experimentales. Realizaron un estudio con una muestra de pacientes con EH, con EA, pacientes con afectos del SK y pacientes que habían sufrido un accidente vascular cerebral (AVC) con una lesión localizada en el hemisferio derecho. A la muestra en estudio se la sometió a unas escenas de reconocimiento visual bajo dos condiciones experimentales: 1) después de un estudio libre de la escena visual representada; y 2) después de explicar verbalmente una historia que permitiera reflejar la escena expuesta. Los autores comprobaron que solamente los pacientes con EH y los que habían sufrido un AVC mejoraban significativamente su ejecución al introducir mediadores verbales como ayuda mnemotécnica en una tarea de reconocimiento de un contexto visual. De acuerdo a estos resultados, se puede presuponer que los déficits de codificación de los pacientes con la EH no son el punto central a sus trastornos mnésicos (32) y el hecho de que tengan un nivel de procesamiento lingüístico relativamente intacto (208) hace que éste pueda ser utilizado para sus propósitos mnésicos (54; 70).

Cabe especular que el conjunto de resultados presentados por los diversos estudios que han valorado los déficits de memoria de los pacientes amnésicos y de diferentes poblaciones de pacientes que padecen una demencia sugieren la posible existencia de tres sistemas neuronales implicados en la memoria anterógrada. Por una parte podría presuponerse que la codificación y almacenaje de la información en la memoria a corto plazo puede estar mediatizada por el cerebro basal anterior (286); la habilidad para iniciar una recuperación sistemática puede precisar de un normal funcionamiento del cuerpo estriado (193; 286); y, finalmente, el almacenar la información en una memoria a largo plazo implicaría a la amígdala y al hipocampo (286).

5.9.3.2. Memoria Remota.

La investigación acerca de la memoria remota o retrógrada ha sido sistemáticamente olvidada en la literatura neuropsicológica de los síndromes amnésicos (33; 65), si bien existen datos coincidentes acerca de su afectación en la

enfermedad de Huntington (EH) (78). Los resultados de diversos estudios apoyan la idea de que los pacientes con la EH, incluso en el curso más inicial del trastorno, presentan una alteración de la memoria remota, siendo similar la incapacidad para recordar los sucesos de cualquier período de tiempo (1; 256). Los primeros autores en estudiar dicha amnesia fueron Albert y colaboradores (1981). Estos autores administraron una batería, especialmente diseñada para explorar la memoria remota para caras y hechos pasados, a pacientes en un estadio precoz y avanzado de la EH, detectando la presencia de alteraciones en este tipo de memoria en ambos grupos, si bien la alteración fue más marcada en los pacientes con un estadio avanzado de la enfermedad. Todos los enfermos tenían problemas para recordar hechos públicos que habían ocurrido antes del inicio de sus movimientos coreiformes o bien caras de personajes famosos, extendiéndose este déficit de recuerdo de forma uniforme para las varias décadas exploradas, con una pérdida de información casi equivalente para cada intervalo temporal establecido (10 años). No obstante, los pacientes en un estadio precoz del desarrollo de la enfermedad podían mejorar su ejecución cuando se les proporcionaba un patrón de ayuda bien fonética o bien semántica (1).

La alteración de la memoria remota o para sucesos pasados en los pacientes de Huntington es cualitativamente distinta respecto a otros pacientes que tienen alteraciones de la memoria, tales como los pacientes con el síndrome de Korsakoff (54). El patrón de déficit observado en los pacientes clínicamente diagnosticados de EH, tanto para los de estadio inicial como avanzado, contrasta con el grado de deterioro mnésico de los pacientes de Korsakoff, en la medida en que los pacientes con dicho síndrome muestran una marcada alteración de la memoria retrógrada pero con gradiente temporal, con una mayor afectación de los sucesos más recientes respecto a los sucesos ocurridos en un pasado más distante. Los pacientes de Huntington, en un estadio precoz o avanzado de la enfermedad, presentan una amnesia retrógrada sin gradiente temporal (1; 54).

En un estudio más reciente, Beaty y colaboradores (1989) estudiaron la memoria remota para la información visoespacial mediante una prueba en la que se solicitaba a los sujetos que localizaran en un mapa diferentes puntos o lugares en los que el sujeto había residido durante varios años o bien áreas geográficas del resto del

país que debían de saber por su aprendizaje escolar. Esta tarea de memoria geográfica implica, supuestamente, una orientación espacial extrapersonal (alocéntrica) más que egocéntrica. Los resultados demuestran que los pacientes presentan una alteración de la memoria remota para la información visoespacial, que no está causada por alteraciones del funcionamiento visomotor o del procesamiento visoespacial-visoperceptivo, y que la gravedad de esta alteración no se relaciona con el período temporal o gradiente temporal en la que fue adquirida.

Este conjunto de resultados acerca de la alteración de la memoria remota o del conocimiento consolidado de los pacientes con EH parece debido al desajuste de un mecanismo común o esencial para el recuerdo de un conocimiento establecido, para una variedad de diferentes modalidades (31). En consecuencia, posiblemente, los fallos en el recuerdo, más que poner de manifiesto una disminución en la eficacia de la codificación de la información a medida que el trastorno progresa, evidencian fallos mnésicos subyacentes (53; 54).

5.9.3.3. *Aprendizaje Procedimental.*

La disociación entre el aprendizaje procedimental y la memoria declarativa parece caracterizar los defectos de memoria de los distintos síndromes amnésicos de acuerdo a su etiología (51; 344) y fue experimentalmente comprobada por Cohen y Squire (1980) por primera vez. Estos autores propusieron que la memoria para las habilidades o procedimientos está preservada en la amnesia del síndrome de Korsakoff (SK) y alterada en la enfermedad de Huntington (EH). Por el contrario, la memoria para la información basada en hechos o de naturaleza declarativa está más alterada en el SK. Cohen y Squire (1980) utilizaron la tarea de lectura de palabras en espejo, una prueba que implica el aprendizaje de habilidades perceptivo verbales, para poder constatar dicha hipótesis. En esta tarea, se solicita a los sujetos que lean tríadas de palabras que aparecen impresas como si estuvieran reflejadas en un espejo. La mitad de las palabras en cada sesión de la prueba eran nuevas y la otra mitad eran palabras repetidas o presentadas con anterioridad. De acuerdo con la hipótesis establecida, los autores encontraron que los pacientes amnésicos del SK adquirirían la habilidad para leer las palabras presentadas una sola vez con tanta eficiencia como los sujetos controles, pero no se beneficiaban de la exposición repetida de la otra

mitad de palabras de las tríadas para mejorar la lectura de las palabras en espejo. Es decir, los pacientes de SK habían aprendido la nueva habilidad pero se comportaban como si no reconocieran las palabras que previamente se les había presentado.

Martone y colaboradores (1984) replicaron el estudio de Cohen y Squire (1980), en una muestra de pacientes de Huntington en comparación con la de un grupo de pacientes amnésicos de Korsakoff. Estos autores sometieron a la muestra a una tarea de lectura de tríadas de palabras en espejo, presentadas durante tres días sucesivos, algunas de ellas repetidas y otras de nueva presentación. Se utilizó como variable dependiente el tiempo que precisaban los sujetos para la lectura de cada tríada. Después del tercer día de aprendizaje se aplicó un test de reconocimiento para determinar si los pacientes podían recordar las palabras presentadas durante la tarea. Los resultados revelaron una doble disociación entre los dos grupos de pacientes respecto al aprendizaje procedimental y la prueba mnésica de reconocimiento (memoria declarativa). Los autores observaron que los pacientes con EH presentan una alteración en aquellas tareas que se basan en la capacidad del aprendizaje de nuevas habilidades (procedimental). Los pacientes de Korsakoff no evidenciaron una alteración del aprendizaje procedimental, puesto que su índice de mejoría en la lectura en espejo fue normal, pero se les detectó un grave deterioro de la capacidad de reconocimiento de la estimulación presentada verbalmente. Por contra, los pacientes de Huntington mostraron un nivel de ejecución normal en la tarea de reconocimiento, mientras que presentaron un retraso significativo en el nivel de adquisición de la habilidad de la lectura en espejo.

Heindel y colaboradores (1988) llevaron a cabo un estudio en el que compararon el rendimiento del aprendizaje de habilidades motoras, en una muestra de pacientes clínicamente diagnosticados de EH respecto a un grupo control normal, pacientes de Korsakoff y pacientes de Alzheimer. Los autores utilizaron como tarea procedimental el rotor de persecución. Hallaron que los pacientes con EH presentaban una alteración estadísticamente significativa del aprendizaje motor, en comparación a los pacientes mnésicos, a los pacientes de Alzheimer y al grupo control, cuyos niveles de ejecución fueron normales. Este déficit no podía atribuirse a la alteración funcional de estos enfermos en la medida en que no había diferencias

significativas entre los pacientes con una moderada afectación funcional y los pacientes con leve disfunción motora. Además, comprobaron que la capacidad de recuerdo inmediato y demorado, del material verbal presentado, era significativamente mejor en los pacientes de Huntington que en los de Alzheimer. Este patrón de resultados confirma los datos previamente obtenidos por Martone y colaboradores (1984), en la medida en que se observa una doble disociación entre memoria declarativa y el aprendizaje procedimental, y apoya la distinción clínica entre demencia subcortical y cortical, propuesta por Cummings y Benson (1984).

Estos resultados fueron nuevamente corroborados por Heindel y colaboradores (1989) con la misma tarea del rotor de persecución y observaron que el grado de demencia estaba relacionado con las dificultades para adquirir dicha habilidad motora. Consecuentemente, concluyeron que el déficit de su aprendizaje procedimental puede ser una parte integral de su déficit de memoria y no un reflejo de sus déficits motores primarios o funcionales.

En un nuevo estudio llevado a cabo por Butters y colaboradores (1985) con la torre de Hanoi, tanto los pacientes amnésicos como los pacientes clínicamente diagnosticados de EH en un estadio avanzado de la enfermedad, eran incapaces de resolver dicha tarea procedimental. Por contra, los pacientes de Huntington en un estadio inicial del trastorno resolvían eficientemente dicha tarea. Los autores concluyeron que la causa de no haber encontrado esta disociación entre ambas muestras de pacientes se debía a que la tarea estaba contaminada por la habilidad de solución de problemas y, en consecuencia, no era una prueba adecuada para valorar el aprendizaje procedimental (71).

Saint-Cyr y colaboradores (1988) obtuvieron resultados opuestos, al constatar que el test de la torre de Toronto, una variante de la torre de Hanoi, es una medida clínica y experimentalmente válida para explorar el aprendizaje procedimental. Estudiaron una muestra de pacientes clínicamente diagnosticados de enfermedad de Parkinson en un estadio inicial del trastorno, de enfermedad de Huntington, de pacientes amnésicos y un grupo control normal. Los resultados mostraron que los pacientes de Parkinson y de Huntington tenían una alteración del aprendizaje procedimental. Sin embargo, los pacientes de Huntington, de acuerdo al estadio evolutivo de la enfermedad, presentaban un nivel de ejecución distinto de la memoria

procedimental y de la memoria declarativa. Los pacientes diagnosticados de EH en un estadio avanzado del trastorno presentaban graves déficits de la memoria procedimental y alteración de la memoria declarativa. El rendimiento de los pacientes de Huntington en un estadio inicial del trastorno podía dividirse en dos grupos. En un primer grupo se objetivaron déficits importantes del aprendizaje procedimental, similar a los pacientes de Parkinson y de Huntington en un estadio avanzado, y un mejor rendimiento en la memoria declarativa de reconocimiento. Por contra, en otro grupo de pacientes en un estadio inicial del trastorno se verificó que el rendimiento en las pruebas de memoria declarativa y procedimental era equivalente a los pacientes amnésicos, es decir graves alteraciones de la memoria declarativa y una preservación de la procedimental. Finalmente, los autores observaron que los déficits del aprendizaje procedimental no se debían a una incapacidad de solución de problemas.

Algunos investigadores han sugerido que se pueden disociar diferentes aspectos del aprendizaje procedimental y que cada uno de ellos pueda tener un sustrato neuroanatómico distinto (68; 73). Bylsma y colaboradores (1990), en un reciente estudio, encontraron que los pacientes con EH, si bien presentan una alteración en la habilidad para aprender la ejecución de los laberintos, tienen una preservación de otras habilidades procedimentales valoradas en dicha tarea. Compararon un grupo de pacientes de EH con un grupo de sujetos controles normales en una tarea de aprendizaje de laberintos de diferentes estilos. Valoraron tres aspectos del aprendizaje procedimental: 1) la adquisición de la habilidad en sí misma de la ejecución de los laberintos (i.e.: la capacidad de mejoría de ejecución a lo largo de los diferentes laberintos); 2) el aprendizaje de rutas específicas (i.e.: en base a la repetición de ensayos); y 3) los efectos de la predictibilidad de la ruta sobre la ejecución (i.e.: la ventaja de utilizar rutas previamente expuestas sobre rutas que previamente no se habían presentado). Los resultados pusieron de manifiesto que los pacientes de EH obtuvieron un nivel normal de aprendizaje de rutas específicas de laberintos con exposición repetida, pero tenían una alteración en la generalización de la habilidad para aprender el procedimiento de aprendizaje de los laberintos.

Estos resultados son contrarios a los encontrados por Fedio y colaboradores (1979) quienes observaron que los pacientes de Huntington presentaban una escasa mejoría, con la práctica sucesiva, en el aprendizaje de laberintos y no cumplían las reglas de dicho aprendizaje. Esta aparente discrepancia puede ser debida al distinto grado de dificultad de la tarea entre uno y otro experimento, siendo menor en el estudio de Bylsma y colaboradores (1990) que en el de Fedio y colaboradores (1979). Por otra parte, Bylsma y colaboradores (1990) observaron que los pacientes con EH no saben o no pueden utilizar la predictibilidad de la ruta a seguir en el laberinto para facilitar su nivel de ejecución, es decir, los afectos de la EH no mejoraban su nivel de ejecución en rutas de laberintos predecibles respecto a aquellos laberintos que no las tenían. Estos últimos datos podrían reflejar una disfunción del lóbulo frontal y apoyan la existencia de fenómenos distintos y separables del aprendizaje procedimental.

A la luz de tales resultados, puede especularse que el cuerpo estriado, y especialmente la cabeza del núcleo caudado, puede tener un importante papel en la adquisición de un conocimiento que se basa en el aprendizaje de procedimientos (54; 68; 71; 186) y más específicamente el circuito prefrontal-caudado que implique a las vías dopaminérgicas (73; 343; 344). Particularmente, el neostriado parece ser crítico en la adquisición de habilidades motoras que precisan movimientos repetitivos en la medida en que posibilita que la secuenciación de los movimientos sea eficiente (435). Asimismo, este conjunto de datos apoyan la distinción establecida por Squire (1986) entre los sistemas del aprendizaje de eventos (memoria declarativa) y la adquisición de habilidades aprendidas mediante procedimientos (aprendizaje procedimental), ambos controlados por dos sistemas mnésicos anatómicamente distintos (186; 188; 373).

5.9.3.4. Memoria Implícita.

La memoria implícita (161; 355) se encuentra afectada de forma distinta por diferentes neuropatologías, lo que hace sugerir su independencia funcional respecto a la memoria explícita. Recientemente varios grupos de investigadores han empezado a diferenciar aspectos distintivos de la memoria implícita considerando en este tipo de memoria el aprendizaje procedimental y de activación (valorada mediante pruebas

de fluencia perceptual y priming verbal) (51; 68; 95; 110; 283; 373). El conocimiento del sustrato neuroanatómico que mediatiza la adquisición de las habilidades motoras, el aprendizaje de procedimientos y de activación es extremadamente limitado (68; 283). Sin embargo, se presupone, a partir de los resultados de varias investigaciones, que cada uno de estos supuestos aprendizajes podría depender de sustratos neuronales diferenciados (51; 110; 186) y, consecuentemente, ser funcional y teóricamente distintos (95). Así, mientras el aprendizaje procedimental o de habilidades motoras podría estar mediatizado por un sistema fronto-neoestriado (343; 344), el *priming* verbal, léxico o semántico, y el visual podrían depender de la integridad de un circuito neuronal que involucren áreas neocorticales de asociación que impliquen el almacenaje del conocimiento semántico y que pueden encontrarse ya afectadas en los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer (51; 68; 110; 187; 188; 345; 347; 374).

El *priming*, el prototipo de la memoria implícita, queda definido como la facilitación no consciente de la ejecución de una tarea mnésica debida a una exposición previa de la misma estimulación presentada o de otra relacionada (283; 373; 345) y, en consecuencia, parece ser dependiente de estrategias de recuperación relativamente automáticas (178). Este tipo de memoria implícita se encuentra preservada en los pacientes amnésicos, como los pacientes afectos del síndrome de Korsakoff, y en pacientes con afectación de estructuras subcorticales, como la enfermedad de Huntington (EH) (68; 188; 347; 362).

Hay pocos estudios en los que se ha comparado el rendimiento de los pacientes de Huntington en relación a los de Alzheimer y respecto a los pacientes amnésicos en tareas de *priming* verbal. Uno de los primeros estudios sobre esta memoria implícita fue llevado a cabo por Shimamura y colaboradores (1987), quienes administraron una tarea de *priming* verbal, completar raíces, a una muestra constituida por pacientes con EH, pacientes afectos de la enfermedad de Alzheimer y pacientes amnésicos. Después de la presentación de una lista de diez palabras (i.e.: HOTEL, ABSTENERSE ...), se solicitaba a los sujetos que completaran la raíz de las palabras, que se presentaban con tres letras (i.e.: HOT, ABS ...), con la primera palabra que les surgiera en su mente. También, se sometió a los pacientes a una

prueba de aprendizaje y reconocimiento verbal mediante el test de aprendizaje auditivo de Rey (243). Los autores observaron que los pacientes amnésicos tenían un nivel de ejecución normal en el test de *priming* verbal, mientras que presentaban una severa afectación en la capacidad de recuerdo y reconocimiento verbal. Tanto los pacientes de Huntington como los de Alzheimer presentaban una afectación en las tareas de recuerdo y reconocimiento, si bien tuvieron un nivel de rendimiento distinto en la tarea de *priming*. Así, los pacientes con EH, al igual que los pacientes amnésicos, tenían un rendimiento normal en la tarea de *priming* verbal, mientras que los pacientes de Alzheimer tenían una afectación significativa en dicha prueba.

Salmon y colaboradores (1988) llevaron a cabo un estudio del *priming* semántico y léxico, replicando y ampliando los resultados del estudio de Shimamura y colaboradores (1987), con una amplia muestra de pacientes de Huntington, de Alzheimer y pacientes amnésicos de Korsakoff (SK). El *priming* léxico fue evaluado nuevamente mediante la tarea de completar raíces. Los resultados fueron consistentes con los de Shimamura y colaboradores (1987), al observar que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentaban una alteración significativa del *priming* léxico respecto a su grupo control y a los pacientes con EH y a los pacientes amnésicos. Estos resultados no podían explicarse en función de la gravedad de la demencia puesto que no había diferencias significativas entre los pacientes con EA y EH. Sin embargo, los pacientes con EH tenían una alteración leve, pero significativa, respecto a su grupo control. Los pacientes con SK no tenían diferencias significativas con respecto a su grupo control, si bien mostraban una alteración significativa en relación a la memoria declarativa (recuerdo y reconocimiento). Estos mismos resultados se pusieron de manifiesto en una tarea de *priming* semántico, en la que se solicitaba al sujeto que completara la pareja de un par de palabras semánticamente relacionadas y que previamente se habían presentado. Se observó que era menos probable que los pacientes con EA expresaran la segunda palabra del par semánticamente relacionado respecto al grupo de pacientes de EH y al grupo control. Smith y colaboradores (1988) obtuvieron resultados similares tanto en pacientes con un estadio precoz de la EH como en pacientes con un estadio moderado de deterioro, si bien se observó una afectación del grado de las relaciones semánticas de los pares de palabras a medida que el estadio de la enfermedad progresaba.

El conjunto de estos resultados podría implicar que la estructura de la memoria semántica en los pacientes con EA está gravemente afectada tanto en procesos mnésicos que precisan de esfuerzo (memoria declarativa) como en algunos procesos mnésicos considerados como más automáticos (memoria implícita) (57). En consecuencia, Salmon y colaboradores (1988) concluyeron que en la medida en que el *priming*, léxico o semántico, parece estar preservado en los pacientes con EH y en los pacientes amnésicos, mientras que los pacientes con EA tienen una importante afectación de este tipo de memoria implícita, el efecto *priming* no parece implicar ni al neocórtex, lesionado en la enfermedad de Huntington, ni a las regiones temporomediales ni diencefálicas, lesionadas en los pacientes amnésicos.

En un estudio más reciente Heindel y colaboradores (1989) intentaron demostrar la doble disociación existente entre dos memorias implícitas, con dos tareas distintas y expresamente diseñadas para ello, en una muestra constituida por pacientes con demencia cortical (enfermedad de Alzheimer) y pacientes con demencia subcortical (enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson). Utilizaron la tarea de rotor de persecución, como aprendizaje procedimental, y la tarea de completar raíces, como prueba de *priming* léxico. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto una doble disociación entre los pacientes con EH y los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Los primeros tenían una alteración del aprendizaje procedimental, pero presentaban un nivel normal de ejecución en el *priming* léxico. Este patrón de rendimiento fue inverso en los pacientes con EA, es decir, los pacientes de EA mostraron una alteración del *priming* léxico con una preservación del aprendizaje procedimental. Finalmente, los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que habían desarrollado demencia tenían una alteración en ambas tareas, pero los pacientes con EP que no habían desarrollado la demencia tenían un rendimiento normal en ambas tareas.

Heindel y colaboradores (1990) ampliaron los resultados del *priming* verbal al *priming* visual. Comprobaron que los sujetos control y los pacientes con EH, pero no los pacientes de Alzheimer (EA), tenían un rendimiento relativamente superior en su capacidad para identificar versiones fragmentadas de figuras previamente expuestas en relación a figuras presentadas por primera vez. Estos resultados son consistentes

con la preservación del *priming* verbal observado en los pacientes con EH y la alteración del *priming* léxico o semántico detectado en los pacientes con EA.

Considerando en conjunto estos resultados parece ponerse de manifiesto que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) tienen una afectación del *priming* verbal y visual, mientras que los pacientes con EH tienen preservada este tipo de memoria implícita. Un estudio más reciente, llevado a cabo por Randolph (1991), se ha cuestionado si el deterioro de este tipo de memoria implícita puede ser secundario o no a una alteración más grave de la función mnésica en general, es decir, si puede o no depender del grado de alteración de la memoria explícita. El autor constató que la memoria implícita, explorada mediante el paradigma de completar raíces, correlacionaba positivamente con las medidas de memoria explícita, o de recuerdo libre, en condiciones experimentales similares. Cuando se controló estadísticamente el efecto de la memoria explícita sobre la memoria implícita, se observó que los pacientes de EA tenían un nivel de susceptibilidad normal para el efecto del *priming* léxico mientras que los pacientes con EH presentaban un incremento significativo de la susceptibilidad del *priming* léxico. Según el propio autor, estos resultados pueden sugerir que la memoria explícita y la memoria implícita disminuyen de forma paralela en los pacientes con EA, pudiéndose interpretar como una alteración progresiva de dos sistemas mnésicos separados o bien como un simple deterioro de un sistema cerebral simple que favorece el normal desarrollo de dos formas distintas de memoria que únicamente se diferencian conceptualmente. Sin embargo, la marcada discrepancia en el rendimiento de los pacientes con EH entre la memoria implícita, mediante las tareas de *priming* verbal y visual (preservada), y la memoria explícita (alterada), puede realmente interpretarse como la evidencia de una disociabilidad funcional y neuroanatómica de ambas funciones mnésicas (330), siendo funcionalmente dependiente el *priming* verbal y visual de la integridad de estructuras neocorticales que presuntamente almacenan el conocimiento semántico (224; 345).

5.9.4. El Procesamiento Visoespacial en la Enfermedad de Huntington.

Las alteraciones en el procesamiento visoespacial parecen ser características de los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) y se distinguen de las alteraciones visoespaciales que pueden estar presentes en otros tipos de demencias (54; 208). Se

ha sugerido que estos pacientes presentan alteraciones de las habilidades visoespaciales y constructivas cuando se precisa la manipulación del espacio personal (279), mientras que se observa un menor grado de deterioro en la realización de tareas visoconstructivas (59). Se ha observado la presencia de alteraciones del procesamiento visoespacial general, de la integración perceptivo motora, de la manipulación de la información espacial y de la rotación mental espacial (74; 208; 279), con una preservación del juicio visoespacial (279). Este patrón de alteraciones de las funciones visoespaciales se ponen de manifiesto tanto en los estadios iniciales de la enfermedad (133; 208; 284; 429) como en los de moderado deterioro cognitivo (208), aunque estudios recientes han hallado que los déficits visoespaciales pueden incluso detectarse en sujetos asintomáticos portadores del gen de la enfermedad (202). Se ha observado, además, que el déficit del procesamiento visoespacial permite diferenciar entre los estadios iniciales, intermedios y avanzados de la enfermedad (18).

El deterioro de funciones visoespaciales en tareas que implican una modificación perceptiva y de rotación espacial imaginada, parecen afectarse precozmente en los estadios iniciales de la EH (284). Fedio y colaboradores (1979) estudiaron las habilidades espaciales de 10 pacientes clínicamente diagnosticados de la EH y encontraron una marcada alteración de la capacidad de discriminación visoespacial (test de comparación de mosaicos) y del sentido de la dirección y de la rotación espacial derecha-izquierda (test de *Money Road Map test*). Los resultados de este estudio han sido replicados por diversos estudios (59; 74). Brouwers y colaboradores (1984) compararon las habilidades espaciales de enfermos de Alzheimer con enfermos de Huntington. Estos autores observaron que mientras los pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer presentaban una alteración de la percepción de las relaciones espaciales extrapersonales y de las habilidades visoconstructivas frente a un procesamiento normal de las percepciones espaciales egocéntricas, en los pacientes afectados de la EH ocurría a la inversa. Los pacientes de Huntington presentaban un significativo deterioro de las funciones de discriminación visoespacial (test de comparación de mosaicos) y en el sentido de la dirección y de la rotación espacial (test de *Road-Map*), es decir, del sistema de localización egocéntrica, resultados replicados y confirmados por Bylsma y colaboradores (1992). Por contra,

Brouwers y colaboradores (1984) observaron que los pacientes de Huntington tenían una preservación de las funciones visoconstructivas (copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth) o del aprendizaje de rutas (*Stylus Maze Learning test*).

La alteración de la habilidad o localización egocéntrica en los pacientes de Huntington ya había sido descrita por Potegal en 1971. Este autor, en base a que observó que las lesiones en animales experimentales en el núcleo caudado ocasionan una alteración en las pruebas de orientación espacial egocéntrica (326), hipotetizó que este mismo tipo de déficit podrían ponerse de manifiesto en los pacientes con EH en la medida que presentan lesiones circunscritas en el neostriado (325). Los resultados de Potegal (1971) y los obtenidos por Fedio y colaboradores (1979) implican que la lesión del núcleo caudado, que se constata en los pacientes con EH, produce una serie de dishabilidades del procesamiento espacial que principalmente se ponen de manifiesto cuando se examina a los pacientes en la habilidad para poder tener una representación interna de su posición en el espacio en relación a un parámetro ambiental o espacial (74; 224). En consecuencia, el núcleo caudado parece estar implicado en un sistema de compensación de los movimientos producidos por el mismo sujeto en el ámbito o contexto de la localización de un objeto en el espacio (325; 326), es decir, en el procesamiento de la orientación espacial egocéntrica (74).

Sin embargo, Oscar-Berman y Zola-Morgan (1980) observaron que los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) no presentaban alteraciones en las tareas de cambio de sentido espacial, pero sí del sentido visual. Estos resultados son difíciles de comprender en la medida en que mediante los estudios con animales se sabe desde hace más de 20 años que las lesiones del núcleo caudado producen alteraciones en el aprendizaje espacial (67). Una posibilidad es que las tareas de cambio de dirección espacial no precisen de la habilidad de procesamiento espacial egocéntrico (304), mediatizado por el núcleo caudado (325; 326). Otra probable explicación es que es posible que la tarea de cambio de sentido espacial no sea una prueba suficientemente sensible para detectar la disfunción de la corteza frontal en los pacientes de Huntington (bien directamente o bien indirectamente por la degeneración del caudado) (304). De manera similar, el cambio de sentido visual se considera que es un aprendizaje visual asociativo y, consecuentemente, puede ser sensible a la alteración de los lóbulos temporales y, en la medida en que existen conexiones de la corteza inferotemporal hacia el núcleo caudado, no es sorprendente

que estos pacientes presenten déficits en dichas tareas (304).

En relación a la praxis, a pesar de que los pacientes con EH no tienen apraxia, entendida como la capacidad de vestirse o realizar secuencias de actos complejos (214), parecen existir ciertas alteraciones constructivas (279) o coordinación visuomotora (298) y visoespaciales que requieren un componente motor, tales como las pruebas con puzzles, rompecabezas, claves o cubos (214). Hay pocos estudios longitudinales sistemáticos acerca de la apraxia constructiva en estos pacientes, con la excepción de los resultados obtenidos por Butters y colaboradores (1978). Los resultados de diversos trabajos confirman que en los estadios intermedios de la enfermedad, las puntuaciones del subtest de cubos del WAIS, que valora las habilidades de organización visuomotora o visuoconstructiva, se encuentran con unos valores inferiores a los sujetos control normales (77; 208; 215; 388). Butters y colaboradores (1978) observaron, además, que las puntuaciones en dicho subtest eran normales en los estadios iniciales de la enfermedad, mientras que en los estadios avanzados del trastorno se podía objetivar un claro deterioro de dicha habilidad. De hecho, una revisión de los estudios neuropsicológicos llevados a cabo mediante el test de inteligencia para adultos de las escalas Wechsler (WAIS) permite comprobar que a medida que progresa la enfermedad se pone de manifiesto un progresivo deterioro de la praxis constructiva, siendo severa en las fases avanzadas de la enfermedad (49; 69; 295).

En un reciente trabajo Mohr y colaboradores han estudiado la noción de la especificidad de las alteraciones visoespaciales en la EH. Estos autores llevaron a cabo una exhaustiva exploración de las funciones visoespaciales en una muestra de 20 pacientes de Huntington y sus respectivos controles normales. Un análisis factorial de los resultados precisó que la capacidad de procesamiento visoespacial general (factor que incluía a los subtests manipulativos del WAIS, un test de reconocimiento de figuras geométricas y el test de reorientación mental) y la habilidad de manipulación espacial (factor que estaba constituido por los tests de reorientación y rotación mental, así como por los de orientación y sentido de la dirección) estaban gravemente alterados en los pacientes de Huntington, pero no la capacidad de juicio espacial. Por otra parte, comprobaron que la duración de la enfermedad solamente

correlacionaba significativamente con la progresiva disminución de la capacidad de llevar a cabo la manipulación de la información espacial y, en consecuencia, se puede considerar a dicha habilidad un sensible indicador de la progresión de la EH (279).

Las alteraciones perceptuales descritas, posiblemente contaminadas por el trastorno de los movimientos oculares conjugados (241), podría conllevar un fallo en la capacidad de registro y codificación de los estímulos visuales (133). Sin embargo, los hallazgos neuroanatómicos precoces, las alteraciones del metabolismo de la glucosa cerebral y los estudios del flujo sanguíneo regional cerebral (41; 234; 398; 423), pueden ayudar a explicar mejor algunas de las observaciones sobre el deterioro de las habilidades visoespaciales (279) y visomotoras (298). En primer lugar, la pérdida de mielina en el lóbulo occipital y la atrofia del córtex occipital, constatada tanto por la tomografía computadorizada como por los estudios de anatomía patológica, podrían ser el sustrato morfológico del deterioro funcional del sistema de procesamiento visoespacial general de los pacientes de Huntington (279; 324). En segundo lugar, el córtex parietal también posee proyecciones hacia el núcleo caudado, especialmente en el cuerpo y cola de dicho núcleo, y como resultado podría explicarse la presencia de alteraciones en la orientación extrapersonal (74). Sin embargo, ambos hallazgos neuropatológicos suelen manifestarse en los estadios tardíos del trastorno (417). Finalmente, y por otra parte, la degeneración del neocórtex, estrechamente relacionada con la progresión del cuadro (417), podría estar relacionada con la incapacidad para poder manipular la información visoespacial, de forma similar a la que se observa en los pacientes con lesiones frontales (59), la cual, consecuentemente, puede relacionarse con la integridad de la corteza prefrontal en la medida en que hay importantes y numerosas conexiones entre el neocórtex y el lóbulo frontal (7; 279). En consecuencia, algunas de las alteraciones observadas en los pacientes de Huntington en los estadios iniciales del desarrollo, tales como la alteración en la orientación espacial egocéntrica, podrían estar causadas por la degeneración de las vías fronto-estriadas (74).

5.9.5. Déficits Neuropsicológicos Relacionados con la Disfunción del Lóbulo Frontal.

En la medida en que las principales subdivisiones de la cabeza del núcleo caudado reciben un importante número de inervaciones procedentes del córtex dorsolateral y orbital de la corteza frontal (7; 159) es razonable presuponer que clínicamente los pacientes con la enfermedad de Huntington puedan mostrar rasgos del síndrome del lóbulo frontal (54; 274). El déficit de las funciones frontales en la enfermedad de Huntington (EH) está ampliamente documentado por las descripciones de los síntomas, recogidas en la historia clínica a través de los familiares, los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen (214). De hecho, estos pacientes presentan quejas subjetivas de una incapacidad para poder planificar, organizar y programar actividades, aspectos, todos ellos, que están ampliamente reconocidos como funciones del lóbulo frontal (53; 76; 77; 133; 142). Estas dificultades se han considerado como déficits de la 'función ejecutiva' ya que implican una incapacidad de generar internamente una estrategia o plan de actuación (53; 78). Los familiares, a menudo, refieren que los pacientes muestran una rigidez en sus conductas habituales, con una marcada dificultad para cambiar sus rutinas. Este estado es común por evolución, pero en algunos pacientes puede estar presente desde los inicios de la enfermedad. A menudo la conciencia de la enfermedad es baja y pueden ignorar los déficits motores o cognitivos (214).

Existen diversos estudios que confirman que mediante pruebas objetivas se pueden determinar, en dichos pacientes, déficits neuropsicológicos característicos de pacientes con lesiones delimitadas a nivel del córtex dorsolateral prefrontal, tales como una disminución de la fluencia verbal (69; 70; 77; 133; 408; 429), una incapacidad para poder compensar el ajuste postural (325), una pérdida de la flexibilidad cognitiva (142; 208; 429), alteraciones en tareas de alternancia de respuestas demoradas (304) y tendencias a perseverar (208). Incluso, algunos signos de disfunción frontal pueden manifestarse muy precozmente, tales como la disfunción en la formación de conceptos (133; 284).

Uno de los principales déficits del funcionamiento cognitivo de los lóbulos

frontales o del sistema frontoestriado, consiste en la carencia de flexibilidad cognitiva y conductual (208; 304; 371; 393). Este déficit neuropsicológico se puede objetivar mediante el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin, prueba en la que se verifica que tanto los pacientes con un estadio precoz como avanzado de la EH, no tienen dificultades para deducir la estrategia a seguir, pero cuando el clínico se la modifica, los pacientes presentan una clara tendencia a perseverar con la estrategia seleccionada (208). No obstante, las alteraciones más importantes de la flexibilidad cognitiva están presentes en los estadios de avanzado deterioro de la enfermedad (53; 208). En pruebas tales como el *Trail Making Test* (forma A y B) también se ha observado una mayor alteración en los estadios avanzados de la enfermedad (208; 295) respecto a los estadios de deterioro reciente (208). De hecho, Bamford y colaboradores (1989) observaron que el índice de capacidad funcional (CFT) se encontraba fuertemente correlacionado con el grado de ejecución en el test de denominación del color de Stroop y en el *Trail*, ambas como medidas de afectación frontal. Estos resultados pueden indicar que la disfunción del lóbulo frontal y el grado de la extensión de la dishabilidad funcional cortical pueden estar relacionadas con la progresión neurológica de la enfermedad, puesto que la atrofia del córtex prefrontal progresa en la medida en que avanza la atrofia del cuerpo estriado (371).

En tareas de fluidez verbal, en las que el paciente ha de generar espontáneamente tantas palabras como sea capaz de evocar, a partir de una determinada letra o bien una regla semántica, numerosos estudios concluyen que los pacientes de Huntington producen un número inferior de respuestas respecto a su grupo control (69; 70; 77; 133; 369; 408; 429) y presentan un grado de deterioro similar tanto en pruebas de fluencia verbal con consigna fonética como en consigna semántica, progresando dicha alteración a medida que avanza la enfermedad (408). Butters y colaboradores (1978) observaron que tanto los sujetos con EH en un estadio reciente como con un estadio avanzado del trastorno presentaban un deterioro significativo, respecto a un grupo control, de la fluidez verbal con consigna fonética (mediante el test de la FAS), no observándose diferencias entre ambos grupos. Estos resultados han sido interpretados como una alteración en la utilización de las estrategias de recuperación de la memoria semántica a largo plazo que posiblemente se ponga de manifiesto desde los estadios iniciales de la enfermedad (66; 69; 70; 369; 408).

Los resultados de algunos estudios sugieren que algunos de los déficits frontales que se han observado en los pacientes clínicamente diagnosticados de EH, pueden llegar a tener un menor grado de gravedad respecto a otras demencias corticales, como la enfermedad de Alzheimer, o trastornos mnésicos, como el síndrome de Korsakoff (54). Esta conjetura se basa en los estudios que comparan pacientes con EH respecto a pacientes de Alzheimer y de Korsakoff, en la valoración de la perseveración. Los resultados de estos estudios han sugerido que los pacientes con EH tienen una menor tendencia a cometer este tipo de errores respecto a los otros dos grupos (64; 71). Por ejemplo en la tarea de fluencia verbal, en la que se explora la capacidad de los pacientes para buscar en su memoria semántica a largo plazo, tanto los pacientes con enfermedad de Alzheimer, como los pacientes de Korsakoff generaron un mayor número de errores perseverativos que los pacientes con EH (70). Además, al parecer los pacientes con enfermedad de Alzheimer y de Korsakoff producen un mayor número de errores de intrusión intra-test (64; 233). Así, mientras los pacientes clínicamente diagnosticados de EH pueden mostrar un abanico de alteraciones conductuales y cognitivas atribuibles a la patología del córtex prefrontal, tales síntomas pueden ser más graves en otras demencias y condiciones de amnesia, especialmente en tareas no motoras y verbales (53).

Las tareas neuropsicológicas que permiten explorar el funcionamiento del lóbulo frontal no se han relacionado con la atrofia del núcleo caudado (378). En consecuencia, se ha sugerido que las disfunciones frontales observables en estos enfermos podrían estar relacionadas con un trastorno del metabolismo del córtex frontal (378). Esta hipótesis surge a raíz de los resultados de los estudios de registro del flujo sanguíneo cerebral (FSC) (157; 423), o bien con la tomografía por emisión de positrones (TEP) (195; 235) y la tomografía por emisión de fotones (SPECT) (179; 331), en pacientes clínicamente diagnosticados de EH. Estos trabajos demuestran de forma consistente un hipometabolismo en el núcleo caudado, conservándose un metabolismo normal en el lóbulo frontal en condición de reposo. No obstante, durante la ejecución de tareas que implican el lóbulo frontal, tales como por ejemplo el test de Wisconsin, se ha observado un relativo hipometabolismo en el FSC en estos pacientes respecto a los sujetos normales en el núcleo caudado, el cual está en relación a la cantidad de atrofia de dicho núcleo observable mediante la tomografía

computadorizada (TC), con un hipermetabolismo a nivel prefrontal (157; 423), poniendo de manifiesto una posible disfunción del sistema frontoestriado (214).

5.10. Diferencias en el Patrón de Deterioro Neuropsicológico entre la Enfermedad de Huntington y la Enfermedad de Alzheimer.

Diversos estudios han confirmado que los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) y los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) manifiestan patrones de alteración cognitiva significativamente distintos (61; 98; 165; 194; 286; 323), desde los estadios iniciales de la enfermedad (194) (Ver tablas 12 y 13). La EH se considera como el prototipo de la demencia subcortical, mientras que la EA como el trastorno más significativo de demencia cortical. Específicamente, la demencia de la EH, un trastorno transmitido genéticamente que da lugar a una pérdida neuronal progresiva en el neocórtex (63; 417), se caracteriza por la presencia de una disfunción del sistema extrapiramidal (movimientos coreiformes y disartria) (424), un enlentecimiento motor, déficits motores primarios con ausencia de apraxia, bradifrenia, alteraciones de la función mnésica, dificultades en manipular de forma activa un estímulo nuevo, pérdida de la eficacia para acceder al conocimiento previamente almacenado, alteración de la atención y concentración, alteración de las funciones visoespaciales, déficits de las funciones frontales y cambios emocionales (tales como depresión y apatía) (224; 258; 323). Este patrón de alteraciones es bastante distinto del observado en los pacientes con EA, un trastorno neurodegenerativo progresivo que resulta principalmente de una alteración del hipocampo y de las áreas corticales de asociación (200; 403), caracterizado por una prominente amnesia y desorientación temporal en los estadios iniciales de la enfermedad, asociada con trastornos lingüísticos (afasia), alexia y agrafia, anomia, alteración del razonamiento abstracto verbal y visual, alteración del movimiento voluntario (apraxia), alteración de la integración perceptiva (agnosia visual), funciones visoespaciales y graves déficits visoconstructivos, especialmente a medida que el trastorno progresa (35; 61; 98; 194; 214; 323).

Los pacientes con EH en los estadios iniciales e intermedios del trastorno (75) presentan un patrón de déficits cognitivos específicos de determinadas funciones lingüísticas, de las funciones visoperceptivas y visoespaciales y de la capacidad de

cálculo (59; 71; 77; 208; 256) y que son cualitativamente diferentes de la EA.

Los déficits lingüísticos se centran en problemas de articulación, leves déficits de denominación, posiblemente debido a sus problemas de recuperación en ausencia de una marcada anomia (32; 69; 208), una leve alteración de la repetición, una disminución de su lenguaje narrativo escrito y una disminución de su fluencia verbal. Sin embargo, el conjunto de estos déficits son cualitativamente diferentes de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), en la medida en que no hay evidencia de errores parafásicos ni tampoco de un verdadero trastorno afásico (75). En los estadios iniciales y de moderado deterioro cognitivo de la EH, se observa la presencia de alteraciones del procesamiento visoespacial general, de la integración perceptivo motora, de la manipulación de la información espacial y de la rotación mental espacial (74; 208; 279), con una preservación del juicio visoespacial (270) y una menor afectación de las funciones visoconstructivas (59). En el procesamiento espacial, Brouwers y colaboradores (1984) comprobaron que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) tienen un déficit selectivo en la percepción de sus relaciones del espacio extrapersonal mientras que los pacientes con EH presentan un déficit selectivo en la percepción de su espacio egocéntrico y de las funciones visoconstructivas. A diferencia de los pacientes con EA, los pacientes con EH no presentan alteraciones práxicas y la apraxia constructiva aparece en los estadios más avanzados de la enfermedad, si bien en ambos trastornos se observa cierto grado de falta de conciencia de la enfermedad (anosognosia) (ver tabla 12) (214). La presencia de alteraciones de algunas de las funciones lingüísticas, del cálculo y de las funciones visoperceptivas, visoespaciales, en los pacientes con EH, indican una sutil pero existente alteración de algunas funciones corticales presentes ya en los estadios iniciales e intermedios de su enfermedad (59; 75; 77; 208).

Del conjunto de alteraciones de las funciones cognitivas de la enfermedad de Huntington (EH) las que probablemente han recibido mayor atención han sido, sin duda, las funciones mnésicas, en la medida en que son prominentes ya en los estadios iniciales del trastorno (69; 75; 142; 208) y pueden ser un marcador precoz de la EH en los sujetos de riesgo (111; 248; 429).

Tabla 12. Comparación del patrón de deterioro cognitivo entre la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer, en los estadios iniciales e intermedios del trastorno.

FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA	HUNTINGTON	ALZHEIMER
Funciones Intelectivas (WAIS)		
Información	Relativ. Preservada	Alterada
Vocabulario	Relativ. Preservada	Normal
Semejanzas	Normal	Alterada
Aritmética	Alterada	Alterada
Dígitos	Alterada	Normal
Cubos	Relativ. Preservada	Alterada
Claves	Alterada	Normal
Funciones Lingüísticas		
Articulación	Alterada	Normal
Repetición	Moder. Alterada	Alterada
Denominación	Normal	Alterada
Vocabulario	Normal	Alterada
Comprensión	Normal	Alterada
Escritura	Relativ. Preservada	Alterada
Lectura	Relativ. Preservada	Alterada
Funciones Mnésicas		
Orientación	Normal	Alterada
Memoria semántica	Alterada	Alterada
Memoria episódica	Alterada	Alterada
Memoria retrógrada	Alterada	Alterada
Memoria inmediata	Alterada	Normal
Reconocimiento	Relativ. Preservada	Alterada
Aprendizaje procedimental	Alterada	Normal
Memoria implícita (Priming)	Normal	Alterada
Codificación	Relativ. Preservada	Alterada
Funciones Visoespaciales		
Relaciones visoespaciales	Alterada	Alterada
Discriminación Visoespacial	Alterada	Relativ. Preservada
Razonamiento Visoespacial	Alterada	Alterada
Relaciones Espaciales Extrapersonales	Normal	Alterada
Localización Egocéntrica	Alterada	Normal
Funciones Visoconstructivas	Relativ. Preservada	Alterada
Coordinación Visomotora	Alterada	Alterada
Praxis		
Praxis Constructiva	Normal	Alterada
Praxis Ideomotriz	Normal	Alterada
Funciones Frontales		
Fluencia Fonética	Alterada	Relativ. Preservada
Fluencia Semántica	Alterada	Alterada
Cálculo Mental	Alterada	Alterada
Perseveración	Presente	Presente
Alternancias motoras	Alterada	Normal

Los numerosos trabajos de Butters y sus colaboradores han demostrado que los pacientes con EH y los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) pueden diferenciarse considerablemente por la naturaleza y el patrón de sus respectivos déficits mnésicos (187; 347). La distinción entre ambas demencias, respecto a las funciones mnésicas, se centra en la dicotomía de almacenaje-recuperación de la información (68). Por un lado los pacientes de Huntington muestran una incapacidad para iniciar la construcción de estrategias de recuperación o bien para mantener una búsqueda sistemática de la memoria semántica (70:71; 77), mientras que en los pacientes de Alzheimer pueden presentar una alteración en el proceso de codificación (258) que afecta a la consolidación de la información en la memoria a largo plazo y, adicionalmente, queda interferida por los problemas lingüísticos asociados y el incremento de la sensibilidad a la interferencia proactiva, poniéndose de manifiesto una alteración en la estructura de la memoria semántica (66; 68; 347; 426).

Las alteraciones de la enfermedad de Huntington de las funciones mnésicas incluyen (EH) un déficit severo en la memoria inmediata y del *span* verbal y visual (303); moderadas alteraciones de la memoria secundaria y de la capacidad de aprendizaje (68; 258); déficits en la utilización de una estrategia de aprendizaje mediante patrones semánticos (258); una normal vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva (32; 165; 258); una marcada alteración de la retención visual (323); y un elevado número de errores de intrusión en tareas de recuerdo y normal en tareas de reconocimiento (258). Los déficits mnésicos de los pacientes con EH se han asociado a una alteración de las estrategias de recuperación sistemática en tareas de evocación libre, tanto para la memoria episódica como semántica (66; 70; 71), combinados con la afectación de la concentración y de la adquisición de la información (56; 323; 346), y no por la presencia de una interferencia proactiva o de alteraciones lingüísticas (66; 68). Por otro lado, los déficits de recuperación de los pacientes con EH se caracterizan por un índice de olvido relativamente preservado en pruebas de memoria episódica (257; 258), una moderada alteración de la memoria remota que afecta a todas las décadas del sujeto por igual (1; 54), y la capacidad de utilizar mediadores verbales para mejorar el recuerdo (64; 256).

Tabla 13. Patrón de deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington en comparación a la enfermedad de Alzheimer según el momento en que aparece el déficit neuropsicológico de acuerdo al estadio evolutivo del trastorno.

FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA	HUNTINGTON	ALZHEIMER
Orientación	Tardío	Temprano
Amnesia anterógrada	Temprano	Temprano
Amnesia retrógrada	Temprano	Temprano
Aprendizaje procedimental	Temprano	Tardío
Atención	Temprano	Tardío
Acalculia	Temprano	Temprano
Anomia	Moder. tardío	Temprano
Alteración repetición	Moder. temprano	Moder. tardío
Déficit de comprensión	Moder. tardío	Moder. Temprano
Déficit fluencia verbal	Temprano	Temprano
Parafasias	Tardío	Moder. Temprano
Paragramatismos	Moder. tardío	Moder. Temprano
Alexia	Moder. tardío	Moder. Temprano
Agrafía	Moder. tardío	Moder. Temprano
Apraxia constructiva	Tardío	Temprano
Agnosia visual	Tardío	Temprano
Anosognosia	Temprano	Temprano
Razonamiento verbal	Tardío	Temprano
Razonamiento espacial	Temprano	Temprano
Conducta	Inflexible y con rutinas	Despreocupada

Los pacientes con EA evidencian una importante alteración de la memoria episódica caracterizada por una consolidación inadecuada de la información expuesta (165), una severa alteración del recuerdo inmediato (258), un rápido índice de olvido (258; 286), una marcada susceptibilidad a la interferencia proactiva (64; 66), un elevado índice de errores de intrusión, particularmente en los ensayos de recuerdo demorado (66; 233), y una grave alteración de la amnesia remota, con gradiente temporal (33; 342). La capacidad de reconocimiento de los pacientes con EA está tan gravemente afectada como su capacidad de recuerdo libre, mientras que los pacientes con EH muestran una mejora desproporcionada en las pruebas de reconocimiento (70; 71; 258). A diferencia de los pacientes con EH, los pacientes con EA no se benefician de las ayudas mnésicas proporcionadas para mejorar su codificación (64; 165).

Un nuevo dato a favor de la dicotomía del patrón de deterioro cognitivo en relación a la memoria semántica, entre ambas demencias, se centra en el rendimiento en tareas de fluencia verbal. Diversos estudios confirman que los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) presentan un deterioro sistemático en la fluidez verbal con consigna fonética y semántica, mientras que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), ya en los estadios iniciales de la enfermedad, tienen una alteración de la fluencia semántica con una relativa preservación de la fluidez fonética (66; 330). Tröster y colaboradores (1989) compararon el rendimiento de pacientes con EH respecto a pacientes con EA, con leve (EAL) a moderado (EAM) deterioro cognitivo, en una tarea de fluidez verbal con consigna semántica. Los autores sugirieron que si los pacientes con EA tienen una alteración del conocimiento semántico, estos pacientes no sólo debían producir menos ejemplares de una determinada categoría semántica, sino que deberían verbalizar más nombres de categorías particulares dentro de una misma categoría semántica general (i.e.: de la categoría supermercado dijeran bebidas, carnes, frutas, vegetales, en vez de ejemplos específicos de cada una de ellas). Los resultados del estudio confirman que los pacientes de EA tienen no sólo una tendencia a producir un número reducido de ejemplos de una categoría semántica general, sino que presentan una mayor propensión a producir un mayor número de categorías particulares. Este fenómeno se produjo tanto en los estadios de leve a moderada afectación de la EA. Por contra, los pacientes con EH presentaron un reducido número de ejemplos de la categoría dada, pero no diferían de su grupo control en cuanto al número de categorías producidas en la categoría general, si bien cuando el grado de afectación de la enfermedad era más acusada, el número de estas categorías parciales se incrementaba.

De hecho, se presupone que la fluidez semántica precisa de una recuperación sistemática de la información organizada jerárquicamente, mientras que la fluidez fonética puede ser fácilmente ejecutada a través de un patrón léxico o fonético que guíe el proceso de recuperación (66). Esta diferenciación entre ambos tests de fluidez verbal puede explicar por qué los pacientes con EA muestran un significativo deterioro en el test de fluidez semántica y no en la fonética, en el curso de su enfermedad (193). En la medida en que el conocimiento semántico está gravemente

afectado en los pacientes con EA (426), el deterioro rápido en las tareas de fluidez semántica puede sugerir un progresivo deterioro en el conocimiento semántico, aparente desde los estadios iniciales de la EA (68; 408). Por contra, los pacientes con EH, el progresivo deterioro en el rendimiento de pruebas con fluidez fonética reflejaría el deterioro de los procesos de recuperación (193).

En los últimos años, los estudios neuropsicológicos sobre las funciones mnésicas han focalizado su atención sobre el aprendizaje de habilidades motoras y de procedimientos, así como acerca de la memoria implícita. Los resultados de estos estudios han sugerido una nueva disociación entre la enfermedad de Huntington (EH) y la enfermedad de Alzheimer (EA). Los pacientes con EA tienen una preservación de la capacidad para adquirir y retener las habilidades motoras (68; 109), aunque presentan una alteración del *priming* verbal, semántico (347) y léxico (346; 363), y visual (187). En contraste, los pacientes con EH, que son más lentos en iniciar y completar las tareas, parecen tener una limitación en su capacidad para aprender habilidades motoras o de aprendizaje procedimental (71; 73; 186; 256), con un rendimiento normal en las tareas de *priming* verbal y visual (187; 347; 363; 369), lo que hace, nuevamente, sugerir que la estructura y la organización de la memoria semántica, en los pacientes con EH, está relativamente preservada (193; 346; 369).

El déficit en las funciones frontales en la enfermedad de Huntington (EH) puede determinarse por las descripciones clínicas, obtenidas a través de los familiares, acerca de los cambios conductuales observados y mediante exploración neuropsicológica. Los familiares, normalmente, refieren rigidez para cambiar rutinas o conductas habituales, irritabilidad, o baja conciencia de su enfermedad. La exploración neuropsicológica pone de manifiesto alteraciones de las funciones frontales, tales como disminución de la fluencia verbal y series de gráficos (323), alteración del cálculo mental (57; 208; 215), incapacidad para poder planificar o programar conductas (76; 77; 133) y carencia de flexibilidad cognitiva y conductual (142; 208; 304; 371). Los signos frontales de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) se han relacionado con el sistema orbitofrontal (150), caracterizada por la presencia de la perseveración en una prueba de alternancia de objetos. Otros signos frontales que se han asociado a la EA son la disminución de la fluencia verbal (66; 330), dificultades en el cálculo mental, cambios en el comportamiento social y adinamia (214).

Brandt y colaboradores (1988) consideraron que el patrón distintivo de la alteración cognitiva y mnésica de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y de Huntington (EH) son suficientemente robustos como para poder ser puestos de manifiesto en una prueba, relativamente simple, de evaluación del estado cognitivo del sujeto: el Mini-Mental de Folstein (MMF) (144). Estos autores, en un intento para discriminar las diferencias cognitivas entre ambos tipos de demencia y apoyar la diferencia conceptual entre demencia subcortical y cortical, aplicaron a una extensísima muestra de pacientes con EA (n=145) y de pacientes con EH (n=84) el Mini Mental de Folstein (MMF). Comprobaron que había diferencias levemente significativas entre ambos grupos de pacientes cuando los valores del MMF se situaban entre 20 y 24 puntos, si bien éstas carecen de valor práctico. Analizando los diferentes ítems, comprobaron que los pacientes con EH tenían una alteración significativa en la sustracción seriada, mientras que los pacientes con EA tienen dificultades significativas en la orientación temporal y en el recuerdo de tres palabras tras un corto período de demora. No se observaron diferencias significativas para las pruebas lingüísticas. Finalmente, llevaron a cabo un análisis discriminante y comprobaron que el MMF clasificó correctamente al 83% de los pacientes con EA y al 84% de los pacientes con EH. Para corroborar que el MMF podía discriminar y clasificar correctamente a otros pacientes como demencia cortical o subcortical, se aplicó el MMF a 8 pacientes con probable demencia de Pick y a 8 pacientes con un diagnóstico de Parkinson idiopático. Se observó que siete de los enfermos de Pick fueron correctamente clasificados en el grupo de EA y 6 de los pacientes de Parkinson fueron clasificados en el grupo de pacientes con la EH. No obstante, debe matizarse que la MMF no es una prueba para poner de manifiesto las diferencias entre la demencia cortical y la subcortical, puesto que es un test de mínima exploración de las funciones cognitivas que no define, ni mucho menos, el patrón de la demencia subcortical.

Salmon y colaboradores (1989) realizaron un estudio con la *Dementia Rating Scale* (DRS), una escala estandarizada que explora el estado cognitivo del sujeto a partir de cinco capacidades: la atención, conductas de iniciación y perseveración, construcción, conceptualización y memoria, durante un breve tiempo de 30 a 40 minutos. Los autores querían determinar las diferencias cualitativas entre los

pacientes con EH y EA confirmando los resultados de Brandt y colaboradores (1988), en la medida en que con una breve escala de exploración cognitiva se pueden determinar diferencias del patrón de alteración cognitiva asociado con dos patologías, neuropatológica y etiológicamente distintas. Constataron que los pacientes con EH tenían un rendimiento significativamente peor, que los pacientes con EA, en las pruebas de inicio de una conducta, particularmente en tareas de repetición y de alternancia de movimientos, y en pruebas de atención. Por contra, los pacientes con EA tenían una mayor alteración en pruebas de memoria (particularmente en pruebas de orientación y recuerdo libre). Estos últimos datos son consistentes con los resultados de diferentes estudios que sugieren que los pacientes con EH o con EA difieren en los mecanismos que subyacen en sus respectivos trastornos mnésicos (déficits de consolidación versus recuperación) (6; 70; 71). La relativa preservación de la habilidad de los pacientes con EH para consolidar la información indica que éstos pueden beneficiarse más que los pacientes con EA en tareas de reconocimiento (70). Tras realizar un análisis discriminante, se concluyó que la DRS clasificaba correctamente el 82% de los pacientes con EA y el 91% de los pacientes con EH, y que las dificultades para poder clasificar a los pacientes en uno u otro grupo se debían a la implicación de regiones corticales y subcorticales en los estadios más avanzados de la enfermedad en ambos trastornos.

En consecuencia, la diferencia del patrón de deterioro cognitivo entre ambas patologías refleja los diferentes cambios neuropatológicos que acontecen en estos trastornos, en los estadios iniciales e intermedios de su curso evolutivo. Por un lado la alteración cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) es el resultado de una degeneración del hipocampo, córtex entorhinal y áreas corticales de asociación (200; 403). Por contra, las alteraciones cognitivas de los pacientes con enfermedad de Huntington (EH) reflejan una degeneración del neocórtex y de las conexiones fronto-estriadas. Consecuentemente, si bien algunos han cuestionado la validez del concepto de demencia subcortical desde una perspectiva neuropatológica (431) y neuropsicológica (61), la distinción entre demencia cortical y subcortical está justificada desde la perspectiva neuropsicológica como procedimiento para diferenciar ambas neuropatologías (61; 98; 258; 346).

5.11. *Detección Presintomática de la Enfermedad de Huntington.*

Cada descendiente de un persona que padece la enfermedad de Huntington tiene un 50% de probabilidades de haber heredado el defecto genético y, consecuentemente, de poder desarrollar la enfermedad (54; 199; 248). Durante años, muchos investigadores han centrado sus esfuerzos en la posibilidad de diseñar un test de diagnóstico preclínico suficientemente válido para poder utilizarse en las personas de riesgo y determinar quién desarrollará la enfermedad (53; 387). En general, se han diseñado tres tipos de estudios. Por un lado, algunos investigadores han focalizado sus esfuerzos en intentar determinar la expresión del gen antes del inicio de los síntomas y signos evidentes del desarrollo del trastorno, en base a alteraciones de los reflejos oculomotores (130; 340) o la presencia de sutiles déficits neuropsicológicos (11; 248). Otros investigadores han estudiado la posibilidad de poder detectar a los sujetos portadores del gen de la enfermedad de Huntington, intentado identificar alteraciones estructurales (22), fisiológicas (209), del metabolismo cerebral (180; 264; 265; 384; 440), o de la respuesta a la administración de levodopa (180; 223), antes de que se manifiesten los signos clínicos de la enfermedad (222). Finalmente, los estudios de marcaje genético (170; 180; 181; 404) son los que han aportado los datos más relevantes para la detección presintomática de la enfermedad de Huntington.

Diversos estudios han sugerido que algunos sujetos de riesgo para la enfermedad de Huntington (EH), en comparación a un grupo control normal, presentan sutiles alteraciones del funcionamiento cognitivo y de la conducta que pueden considerarse como rasgos presintomáticos al desarrollo del trastorno (53; 54; 202; 111; 387). En consecuencia, se han estudiado una variedad de funciones neuropsicológicas para intentar perfilar los indicadores premórbidos de la enfermedad en sujetos de riesgo (222; 387). Fundamentalmente, a partir de estudios transversales y longitudinales llevados a cabo en pacientes de riesgo, se han descrito déficits en tareas visoespaciales (208) y el sentido de la dirección (133; 387), en tareas de memoria visual (248; 429) pero no de la memoria verbal (206), en tareas de coordinación visomotriz (298), en algunas tareas del lóbulo frontal, como el test de Wisconsin o el Stroop, que valoran la denominada función ejecutiva (54; 429) y en tareas de percepción y codificación de los estímulos (429).

Lyle y Gottesman (1977) llevaron un estudio longitudinal de 88 sujetos de riesgo durante un periodo de 15 a 20 años después de la exploración neuropsicológica inicial. De estos 88 sujetos, 11 habían desarrollado el trastorno dos años después de la exploración inicial y 17 entre 6 a 18 años después de la exploración. Observaron que tanto en el test Gestáltico de Bender, como la escala de Shipley-Harford y la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS), los sujetos de riesgo que más tarde habían desarrollado la enfermedad obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores en la primera exploración que los sujetos de riesgo que no desarrollaron el trastorno. Por contra, estos resultados no se pudieron ampliar ni confirmar en las pruebas de personalidad, las cuales son más difíciles de detectar y objetivar. Otras investigaciones han utilizado la técnica de los potenciales evocados para evaluar su relación con el funcionamiento neuropsicológico. En esta línea de estudio, Josiassen y colaboradores (1986) encontraron que un subgrupo de sujetos de riesgo con leves déficits en determinados tests neuropsicológicos (*Tactual Performance test*, *Trail Making test*, subtest de Dígitos del WAIS) también producían amplitudes de onda anormalmente bajas en potenciales evocados somatosensoriales, visuales y auditivos. A raíz de tales resultados, estos autores sugirieron que la combinación de medidas electrofisiológicas y neuropsicológicas pueden ayudar a identificar aquellos sujetos de riesgo que probablemente poseen el halotipo genético de la enfermedad de Huntington.

En la medida en que los estudios con la escala de inteligencia de Wechsler han podido constatar la existencia de un definido patrón de alteración cognitiva que ya puede detectarse en los estadios iniciales del trastorno (54; 77), se ha considerado la posibilidad de que los sujetos de riesgo puedan mostrar un mayor grado de variabilidad en el rendimiento de las diferentes pruebas del WAIS y esto podría utilizarse como información predictiva sobre qué sujetos son portadores del gen que causa la enfermedad (53). Josiassen y colaboradores (1982) estudiaron en una muestra de 46 sujetos de riesgo, respecto a un grupo control, la variancia de las puntuaciones para los diferentes subtests del WAIS y sus correlaciones. Observaron que el grado de variabilidad en los sujetos de riesgo era mayor que en el grupo control y, además, las intercorrelaciones eran menores en los sujetos de riesgo.

Straus y Brandt (1985) replicaron el trabajo de Josiassen y colaboradores (1982), corrigiendo algunos errores metodológicos de este último estudio. Compararon la

variabilidad de la ejecución en los diferentes subtests del WAIS en una muestra de 38 sujetos de riesgo y 43 sujetos normales. Los resultados fueron contrarios a los de Josiassen y colaboradores (1982), al no encontrar una mayor variabilidad entre los sujetos de riesgo, ni en términos de variancia entre los grupos de estudio, para cada subtest, ni en la magnitud de las intercorrelaciones entre los diferentes subtests del WAIS. Strauss y Brandt (1986) llevaron a cabo un análisis discriminante y un análisis de 'cluster', en 38 sujetos de riesgo, para poder determinar la utilidad de los patrones de rendimiento de estos sujetos en la identificación presintomática de la enfermedad de Huntington. Observaron que el 45% de los sujetos de riesgo se clasificaron en el grupo de pacientes con enfermedad de Huntington y el 55% en el grupo control normal. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias clínicas entre los sujetos de riesgo clasificados en el grupo de Huntington con los clasificados en el grupo control. Este conjunto de resultados pone de manifiesto que si bien los pacientes con enfermedad de Huntington tienen un claro patrón de deterioro en el WAIS, esta prueba parece tener un valor limitado para la identificación presintomática de la enfermedad (53).

Trabajos recientes han sugerido que la utilización de los estudios con tomografía por emisión de positrones (TEP), utilizando la fluorodeoxiglucosa, puede ser útil como método de detección presintomática de la enfermedad de Huntington, en la medida en que han demostrado un hipometabolismo bilateral en el núcleo caudado, en algunos sujetos de riesgo, previo al desarrollo de los síntomas clínicos de menos de 5 años o de los cambios estructurales detectados en la tomografía computadorizada (TC) o la resonancia magnética (RM) (264; 264; 384). Mazziota y colaboradores (1987) sometieron a 58 sujetos de riesgo a un estudio de TEP con [18F]fluorodeoxiglucosa, encontrando un hipometabolismo bilateral en el núcleo caudado en el 31% de los casos (18 sujetos). Sin embargo, Young y colaboradores (1987) encontraron resultados contrapuestos a estos estudios previos. Observaron que ninguno de los 29 sujetos de riesgo tenían alteración del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado. Estos autores, a raíz de sus resultados, consideran que el hipometabolismo del núcleo caudado está presente tan sólo cuando coincide con la manifestación clínica de la enfermedad y, en consecuencia, los estudios con TEP no son suficientemente sensibles como marcadores presintomáticos del trastorno.

Posiblemente, esta discrepancia de los resultados puede ser debida, en parte, a diferencias metodológicas entre ambos estudios (180), como la definición del estatus de sujetos de riesgo asintomáticos (53).

A pesar de todos estos esfuerzos, parece deducirse que los resultados de estos estudios no han proporcionado medidas suficientemente válidas para poder predecir el posterior desarrollo de la enfermedad en los sujetos de riesgo (222; 388), ni tampoco la posibilidad de mejorar significativamente el índice de predicción del desarrollo del trastorno (248). El descubrimiento de un marcador de ADN polimórfico en 1983 por Gusella y colaboradores abrió nuevas posibilidades. Por un lado, durante mucho tiempo las pruebas de marcador genético de ADN se han considerado como un método directo para la identificación preclínica, en sujetos de riesgo, de la enfermedad de Huntington, si bien no han podido proporcionar información útil en todos los casos de riesgo (173). En segundo lugar, han permitido el diseño de nuevos estudios neuropsicológicos y de neuroimagen funcional en los que se comparan sujetos de riesgo con resultados positivos del análisis del marcador de ADN respecto a sujetos con resultados negativos en dicho análisis, potenciando así la posibilidad de determinar un patrón de deterioro neuropsicológico o del metabolismo cerebral presintomático.

En esta línea, Jason y colaboradores (1988) compararon el nivel de funcionamiento cognitivo entre 7 sujetos de alta probabilidad con 3 sujetos de baja probabilidad de haber heredado el halotipo genético de la enfermedad de Huntington, según un análisis previo del marcador de ADN mediante el D4S10. A ambos grupos se les administró una amplia batería de pruebas neuropsicológicas que estudios previos habían descrito como posiblemente alteradas en los sujetos de riesgo. Los resultados constataron la presencia de diferencias significativas entre ambos grupos en funciones visoespaciales, en particular la memoria visoespacial, y en algunas funciones frontales (el test de Wisconsin). Sin embargo, estos resultados deben considerarse con varias reservas. En primer lugar, la muestra estudiada era muy reducida. En segundo lugar, existe un importante grado de parentesco entre los sujetos de la muestra, en la medida en que los 10 sujetos pertenecían a tan sólo tres familias. En consecuencia, las diferencias encontradas entre ambos grupos podrían ser causada de las influencias genéticas familiares. Finalmente, y en tercer lugar, se realizó un considerable número de comparaciones sin aplicar los criterios adecuados

de corrección estadística.

Straus y Brandt (1990) replicaron los resultados del estudio de Jason y colaboradores (1988), paliando los defectos metodológicos de estos últimos. Administraron una amplia batería de pruebas neuropsicológicas a una extensa muestra de sujetos de riesgo. Compararon 12 sujetos que tenían una alta probabilidad de tener el gen mutante de la enfermedad de Huntington con 15 sujetos con baja probabilidad de tener el halotipo genético de la enfermedad de Huntington, según los resultados de los análisis de marcadores genéticos de ADN (D4510, D4543 y D4595). Los autores no encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa del funcionamiento cognitivo y afectivo entre ambos grupos. En un reciente estudio, y siguiendo en esta nueva línea de investigación, Rothlind y colaboradores (1993) compararon una muestra de sujetos de alto riesgo (habían heredado el halotipo genético) con sujetos de bajo riesgo (no habían heredado el halotipo genético) de desarrollar la enfermedad, a partir de los resultados del estudio del marcador de ADN, en pruebas de aprendizaje y reconocimiento verbal, así como de reflejos oculomotores. Los resultados no pusieron de manifiesto diferencias significativas en las pruebas de aprendizaje verbal ni de reconocimiento, ni en los tests de movimiento ocular entre ambas muestras de estudio. Estos resultados sugieren que es todavía prematuro concluir la existencia de alteraciones presintomáticas del funcionamiento cognitivo en sujetos de riesgo con alta probabilidad de desarrollar la enfermedad de Huntington (387).

En esta misma línea de estudio, Hayden y colaboradores (1987) intentaron determinar si las alteraciones del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado pueden estar presentes en los sujetos de riesgo que han heredado el halotipo que segrega el gen de la EH, antes del inicio de la sintomatología de la enfermedad de Huntington. Estudiaron a 23 sujetos de riesgo para la enfermedad de Huntington (EH). Se les sometió a un estudio de tomografía por emisión de positrones (TEP) y a un análisis genético utilizando el marcado polimórfico de ADN D4S10. Determinaron que 13 sujetos tenían una alta probabilidad de haber heredado el gen de la EH. A 8 de estos sujetos se les encontró un importante hipometabolismo bilateral en el núcleo caudado y en los 5 restantes el estudio de la TEP fue normal.

Cinco personas de riesgo tenían una baja probabilidad de haber heredado el halotipo genético de la EH, de los cuales cuatro tenían una TEP normal y tan sólo un sujeto presentó una reducción bilateral significativa del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado. Estos resultados fueron similares a los encontrados por Stoessel y colaboradores (1986). Según Hayden y colaboradores (1987), el hecho de que los resultados de la TEP y de los estudios del ADN polimórfico no sean del todo coincidentes puede reflejar el hecho de que el hipometabolismo de la glucosa en el neoestriado aparezca muy cerca del momento en que puedan manifestarse los signos clínicos de la enfermedad. Por otro lado, según los propios autores, resulta plausible postular que los estudios con TEP pueden ayudar a confirmar los resultados de los estudios de ADN en algunos sujetos de riesgo y también podrían detectar cuándo los resultados del análisis de ADN son incorrectos debido a la recombinación entre el marcador unido y el gen de la enfermedad de Huntington.

De lo expuesto, puede deducirse que los múltiples índices de detección que se han estudiado no han resultado suficientemente precisos o fiables como indicadores premórbidos de la enfermedad. Los estudios de genética molecular han aportado, quizá, los datos más fiables e importantes para la identificación de los sujetos de riesgo presintomáticos, desde que se iniciaron con el descubrimiento de un marcador de ADN polimórfico por Gusella y colaboradores (1983). Estos estudios de biología molecular han visto colmados sus esfuerzos con el reciente descubrimiento del gen defectuoso de la enfermedad de Huntington, tras un cuidadoso mapeo del segmento 4p16.3 (404). Este importantísimo hallazgo ha posibilitado el establecimiento de un nuevo método genético de predicción y ha aumentado la resolución del diagnóstico presintomático y prenatal en los sujetos de riesgo.

6. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN PACIENTES CON LESIONES VASCULARES UNILATERALES EN EL NÚCLEO CAUDADO.

El núcleo caudado es parte constituyente de los ganglios basales, estructuras que tradicionalmente se han asociado con funciones motoras, y se le atribuye cierta implicación en la mediación de funciones cognitivas y conductuales (80; 327; 104) (tabla 14). Gran parte del conocimiento de las funciones de este núcleo basal en el hombre proviene de los estudios con la enfermedad de Huntington (EH) (104; 273), neuropatología que afecta fundamentalmente al núcleo caudado (417). Sin embargo, algunos autores consideran que a pesar del prominente proceso degenerativo de este núcleo basal, las alteraciones cognitivas y neuropsicológicas presentes en la EH no son exclusivamente debidas a la disfunción del núcleo caudado en la medida en que en esta patología subcortical se implican otras estructuras como el putamen, el tálamo y la corteza (7; 255), si bien se constata que el deterioro cognitivo puede estar causado por la propia degeneración del caudado en la medida en que se observa un hipometabolismo circunscrito en esta estructura en los pacientes con EH (235). Complementariamente, se han realizado una serie de trabajos sistemáticos de pacientes con lesiones vasculares unilaterales, hemorrágicas o isquémicas, circunscritas en el núcleo caudado y, si bien son escasos (380), han ayudado a complementar y clarificar la implicación de esta estructura en el funcionamiento cognitivo (80; 273).

En general, se acepta la presencia de alteraciones sensitivo-motoras contralaterales generalmente de carácter leve, si bien también puede haber una hemiparesia y pérdida hemisensorial moderada que normalmente no suele persistir en el tiempo (80; 104; 116; 136; 273; 309; 381; 427). Cuando los signos motores están presentes la lesión suele afectar a la cápsula interna y putamen, es decir, no se limita exclusivamente al caudado y define una lesión estriocapsular (80; 116; 309; 381). No obstante, también se ha descrito la presencia de hemicorea por lesiones isquémicas que afectan al núcleo caudado (158; 218). En la fase aguda de una lesión vascular hemorrágica, se pueden observar dolores de cabeza, vómitos, rigidez de cuello y disminución del nivel de consciencia, síntomas similares a los producidos por una

hemorragia subaracnoidea (309; 381).

Tabla 14. Descripción de las alteraciones neuropsicológicas por lesiones vasculares focales en el núcleo caudado de acuerdo a diferentes estudios. Se especifica la lateralidad de la lesión, así como el tipo de infarto.

FUNCIONES	LATERALIDAD	TIPO LESIÓN	REFERENCIA
Alteraciones de Conducta			
Depresión	Izquierda	Isq/Hemorrágica	380
Abulia, apatía	Izq/Der	Hemorrágica	309; 381
	Izq/Der	Isquémica	80; 104
Impulsividad	Izq/Der	Hemorrágica	273
Funciones Ejecutivas Frontales			
Test de Wisconsin	Izq/Der	Hemorrágica	273
Fluencia Verbal	Izq/Der	Hemorrágica	273
	Izquierda	Isquémica	116
Aprendizaje y Memoria			
Capacidad de Aprendizaje	Izq/Der	Isquémica	104
	Izquierda	Isquémica	116
Memoria Inmediata	Izq/Der	Hemorrágica	273
Memoria Verbal	Izquierda	Isquémica	116
	Izq/Der	Hemorrágica	273
Memoria Visual	Izq/Der	Isquémica	104
	Izq/Der	Hemorrágica	273
Aprendizaje Procedimental	Izq/Der	Hemorrágica	273
Atención			
	Izq/Der	Hemorrágica	273
	Izq/Der	Isquémica	104
Negligencia			
	Derecha	Isquémica	80; 104;140
Trastornos del Lenguaje			
Dificultad para encontrar palabras	Izquierda	Isquémica	80
Síndrome Afásico	Izquierda	Isquémica	270
		Hemorrágica	309; 327; 381
	Izquierda	Isq/Hemorrágica	380
Disartria	Izq/Der	Isquémica	80; 104
Funciones Motoras			
Hiperactividad	Izq/Der	Isquémica	80
Apraxia Constructiva/Vestirse	Derecha	Hemorrágica	309; 381
		Isquémica	80
Anosognosia			
	Derecha	Hemorrágica	381
Funciones Visoperceptivas y Visoconstructivas			
	Derecha	Isquémica	80; 104
		Isq/Hemorrágica	116
		Hemorrágica	309
Alucinaciones Auditivo-Visuales			
	Derecha	Hemorrágica	136

El papel neuropsicológico del núcleo caudado está anatómica y funcionalmente relacionado con la corteza prefrontal (7; 48; 114; 220) y se ha demostrado, apoyado por el estudio con animales experimentales, que tiene una especial heterogeneidad funcional (88; 114; 437). En consecuencia, no debe sorprender que las lesiones en este núcleo produzcan, frecuentemente, alteraciones cognitivas similares a las que se observan por lesiones en el lóbulo prefrontal (273).

Específicamente, se han descrito cambios de personalidad centrados en abulia, impulsividad y depresión (80; 104; 273; 309; 380; 381); enlentecimiento motor e hiperactividad (80; 273); alteración en la capacidad de solución de problemas y de la fluencia verbal (116; 273); desorientación (136; 381) y alucinaciones visuales y auditivas (136); disartria (80; 104); dificultad para encontrar palabras sin otros signos afásicos (80); un síndrome afásico con preservación de la comprensión y repetición, pero con presencia de errores semánticos, intrusiones y perseveración (270) o bien con la alteración de la fluencia y expresión verbal y leve a moderado déficit de comprensión (309; 327; 380); alteración del aprendizaje y memoria (80; 104; 116; 273; 309; 320; 332; 381) con mejor capacidad de reconocimiento (273; 327); déficit de atención (273; 104; 381); alteración de las funciones visoespaciales y constructivas (80; 104; 273; 309); apraxia constructiva o del vestirse (80; 309; 381); anosognosia (218; 381); negligencia (80; 104; 116; 140; 309) e inhibición de conductas espontáneas (273).

Las alteraciones cognitivas, y frecuentemente las motoras, que se manifiestan en la fase aguda tienden a mejorar, fundamentalmente los infartos hemorrágicos (80; 104; 116; 136; 140; 309; 381) si bien, en la fase crónica, persisten algunas de las alteraciones cognitivas que impiden una recuperación total del nivel premórbido (273). La recuperación depende del estatus clínico previo del paciente (309).

De los resultados de los diferentes estudios sobre las alteraciones neuropsicológicas de la patología del núcleo caudado, se deduce que éste juega un importante papel no sólo en el control motor sino también en las funciones cognitivas (80; 104; 273). Estas funciones están íntimamente relacionadas con las funciones del lóbulo frontal (80; 104). Más específicamente se puede establecer un circuito dorsolateral frontal conectado topográficamente al caudado dorsolateral y un circuito

que conecta el caudado ventromedial con el córtex orbitofrontal del lóbulo frontal (48; 273; 309). De esta forma, el núcleo caudado tiene un papel fundamental en las funciones cognitivas y conductuales en relación al procesamiento de información relacionada específicamente con las regiones prefrontales y probablemente en la integración de la información (48; 80; 273; 309).

7. CALCIFICACIONES BILATERALES EN LOS GANGLIOS BASALES.

Los depósitos calcáreos intracerebrales se encuentran en diversas localizaciones y se asocian a diversas patologías (50; 244). Las calcificaciones no arterioescleróticas de vasos cerebrales bilaterales de la corteza, pálido, estriado, centro semioval y núcleo dentado constituyen una entidad distinta por su particular distribución, por su detección en el examen anatomopatológico, la posibilidad de asociación con un síndrome clínico definido y por la ocasional relación con una alteración del metabolismo fosfocálcico (227; 244). Sin embargo, el término calcificaciones debe utilizarse con precaución (50) puesto que todavía no está claro que el calcio esté de forma exclusiva en estas lesiones, ya que pueden estar presentes otros metales tales como el hierro o el zinc, magnesio, plomo o aluminio (244; 280; 329), si bien es cierto que, en general, son particularmente predominantes el calcio y el fósforo (244).

La presencia de calcificaciones en los ganglios basales (CGB) se conoce como entidad radiológica desde 1935 y como entidad patológica desde hace más de un siglo, cuando se determinaban mediante el examen postmortem (90; 329). Generalmente suelen ser bilaterales y simétricas y pueden asociarse con la calcificación del núcleo dentado, globo pálido y núcleo caudado (52; 134; 146; 227) y en una menor proporción de casos en el tálamo (146; 219). Cuando estas calcificaciones son idiopáticas a esta entidad se le ha denominado Enfermedad de Fahr quien la describió por primera vez en 1930 (52), si bien todavía su etiología es desconocida (336). Más recientemente, la enfermedad de Fahr ha sido descrita como calcinosis estriopaliodentada bilateral (250).

La patofisiología de las calcificaciones de los ganglios basales todavía no se conoce (227) y raramente está definida (52). En general, los autores han asociado la calcificación de los ganglios basales a una gran variedad de enfermedades y cuadros clínicos, cuales son: hipoparatiroidismo idiopático, hipoparatiroidismo secundario, pseudohipoparatiroidismo, pseudopseudo-hipoparatiroidismo, anoxia cerebral, intoxicación por monóxido de carbono, intoxicación por plomo, síndrome de Cokayne, radioterapia intracraneal, tratamiento con metrotexate, miopatías mitocondriales y calcificaciones idiopáticas familiares o no (90; 175; 244; 285). En un

reciente estudio se ha identificado que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) puede causar CGB, particularmente en pacientes adultos jóvenes (134).

Una de las entidades que con más frecuencia se ha asociado a las calcificaciones de los ganglios basales es la alteración del metabolismo del calcio (52; 134), de manera que se observa un trastorno del metabolismo fosfocálcico por un trastorno paratiroideo tratable (175), generalmente a causa de un hipoparatiroidismo idiopático o postquirúrgico (50; 285; 329; 341), entre un 40% (244) a un 93% de los casos (341). No obstante, esta postura resulta un tanto simplificada en la medida en que se han observado calcificaciones bilaterales en los ganglios basales sin deficiencias en el metabolismo del calcio (90; 227; 244; 329), y especialmente en pacientes en la década de los sesenta años (227; 329). La anoxia y la intoxicación por CO y Pb también se han descrito como otras de las causas más frecuentes de calcificación en los ganglios basales (227; 240; 351). Brannan y colaboradores (1980) sugieren la interrelación de tres factores, sean la alteración del metabolismo del calcio unido a las alteraciones del riego sanguíneo, generalmente por aterosclerosis, y a una hiperactividad regional de la fosfatasa alcalina, si bien recientemente se ha sugerido que en determinados casos debe añadirse la presencia del SIDA, fundamentalmente en adultos jóvenes (134).

Otros trabajos proponen que el tratamiento cronificado de anticonvulsivos junto con el hipoparatiroidismo y los cambios post-irradiación pueden influir en el metabolismo del calcio y en la actividad de la fosfatasa alcalina causando la calcificación de los ganglios basales (52; 244; 341). Sin embargo, todavía no hay evidencias claras de que la terapia anticonvulsiva 'per se' cause calcificaciones (175), si bien existen numerosos trabajos que documentan la existencia de un incremento significativo de hipocalcemia, signos radiológicos de raquitismo o disminución de la densidad ósea y evidencia histológica de osteomalacia en pacientes tratados de forma crónica con anticonvulsivos (50; 90; 360).

Un grupo de trabajos han descrito calcificaciones bilaterales estriatopalidodentadas familiares, o también denominado síndrome de Fahr, como una entidad diagnóstica distinta (175; 219; 250; 285), aunque su prevalencia es baja (50; 280). Su vía de transmisión suele ser autosómica dominante (50; 219; 280; 285; 299), si bien, en un número menor de casos, puede ser transmitido de forma recesiva

(50; 285; 299). Se consideran calcificaciones idiopáticas no arterioescleróticas, que afectan a los vasos sanguíneos cerebrales (219; 250), en la medida en que no se evidencia una alteración del metabolismo del calcio u otros parámetros endocrinológicos relacionados (50; 172; 250; 285; 360). El inicio de la sintomatología suele ser entre la cuarta y sexta década de la vida (50; 219; 250). Las calcificaciones suelen ser bilaterales afectando básicamente a los ganglios basales, especialmente el pálido, si bien se extienden hacia el centro semioval, el cerebelo, el tálamo y la sustancia blanca (172; 219; 250; 336). Este síndrome se acompaña de una afectación neurológica característica y lentamente progresiva, definida, básicamente, por la presencia de signos extrapiramidales y piramidales, disartria, crisis epilépticas, alteración cognitiva que puede desarrollar una demencia y alteraciones de conducta (50; 172; 219; 250; 285; 336; 360). Sin embargo, también se han descrito familias con miembros descritos asintomáticos a pesar de que presentan CGB en la TC craneal (122; 219; 250). Finalmente, se especifica que el término de calcificaciones fisiológicas, como las observadas en los plexos coroideos, debe aplicarse en los casos en que no se observa ningún síndrome clínico (227), ninguna alteración de los niveles de calcio y fosfato (134) y se detectan incidentalmente, mediante la radiografía de cráneo, la TC o la RM, en sujetos mayores de 40 años (90).

La incidencia de las CGB en las autopsias de rutina es de un 40% a un 70%, mientras que la incidencia de este hallazgo en la práctica de radiografías de cráneo y las tomografías computadorizadas (TC) varía según los distintos estudios, incrementándose considerablemente con la utilización de la TC (134; 299; 329). Si bien la radiografía craneal permite determinar la presencia o ausencia de calcificaciones (227; 329), no permite obtener una información tan exacta y sensible como la TC para precisar su ubicación y determinar su presencia (52; 179; 219; 227; 329), e incluso se considera que la imagen de la TC tiene un valor diagnóstico radiológico superior al de la resonancia magnética (RM) (250). Mediante la RM también se pueden visualizar las CGB como áreas hipointensas, particularmente en T2 (189), debido a su baja densidad protónica de calcio u otros minerales y sin el enlace de proteínas (189; 280; 360).

Los estudios de las CGB detectadas mediante la TC muestran una incidencia

que oscila entre 0,32% y un 1,5% en la población de pacientes (52; 90; 146; 175; 219; 227; 299; 329) y más recientemente se ha establecido hasta un 2% (134), incrementándose la frecuencia de aparición a medida que se incrementa la edad (90; 146; 299). Se constata que el globo pálido es el lugar de ubicación más frecuente de las calcificaciones, de forma bilateral y simétrica (52; 90; 134; 175; 146; 219; 227; 329; 341), pudiéndose verificar posteriormente mediante estudios neuropatológicos (52; 90; 134; 227; 329; 341). Más recientemente, se ha asociado una mayor dilatación ventricular (135; 146; 219) y atrofia cortical difusa en la CGB (146) respecto a un grupo de pacientes neurológicos o psiquiátricos sin calcificaciones.

Así mismo, la CGB puede ser difusa extendiéndose a los demás ganglios de la base, núcleos dentados, sustancia blanca y otras áreas cerebrales (90; 146; 219; 244; 250). Este tipo 'difuso' de calcificaciones en los ganglios basales se suele encontrar asociado al hipoparatiroidismo (85; 219), o en los raros casos de calcificaciones familiares o esporádica (122; 250). Por otra parte, se considera que las calcificaciones del globo pálido constituyen una entidad radiográfica, para algunos de carácter fisiológico (227), cuya distribución topográfica típica se diferencia de otras calcificaciones intracraneales (227; 329). Las calcificaciones unilaterales de los ganglios basales son raras (224) y tan sólo se ha informado de la existencia de unos pocos casos (52; 90; 134; 135; 146).

Las manifestaciones clínicas más comunes de las CGB no idiopáticas suelen ser los trastornos estrapiramidales, alteraciones psicopatológicas, ataques epilépticos, deterioro cognitivo, retraso mental, y las alteraciones de las funciones cerebelosas y ataxia, siendo las crisis epilépticas el síntoma más frecuente (224; 329; 341). Este síndrome no aparece siempre ni de forma completa. Los trastornos del movimiento, corea, atetosis o parkinsonismo, se estima que están presentes entre un 20% y un 30% de los pacientes con calcificaciones de los ganglios basales (329). La aparición de los signos neurológicos alrededor de la cuarta década de vida podría coincidir con un punto crítico en el cual las calcificaciones están interfiriendo con el funcionamiento neuronal (50). Sin embargo, también se ha informado de la posibilidad de que dichas calcificaciones sean asintomáticas y cuando los signos neurológicos están presentes son transitorios (52; 134; 175; 224; 227).

Respecto a las manifestaciones neuropsicológicas, no existen estudios

sistemáticos prospectivos sino más bien descripciones individuales que hacen referencia a alteraciones de memoria y otros procesos cognitivos tanto en calcificaciones no idiopáticas (227; 240; 351) como en las idiopáticas (280), o bien se plantea la posibilidad de que estos pacientes presenten un deterioro similar al que se observa en otros trastornos que afectan a la sustancia gris subcortical como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la Parálisis Supranuclear progresiva (341).

De la misma manera que la intoxicación de disulfiram produce una lesión en el globo pálido y ésta a su vez produce una alteración motora y disfunción de los ganglios basales (240), podría esperarse que alguna alteración neuropsicológica estuviera presenta a causa de las calcificaciones de los ganglios basales. Laplane y colaboradores (1989) describen un caso, de los ocho estudiados, en que la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) revelaron la presencia de calcificaciones no idiopáticas bilaterales en el globo pálido, como consecuencia de una intoxicación accidental por monóxido de carbono. Los resultados demostraron la presencia de acinesia, rigidez extrapiramidal, micrografía, con preservación de las funciones intelectivas y de memoria en general, si bien con un marcado enlentecimiento en su ejecución. No obstante, se observó una reducción de la fluencia verbal, de la prueba del Wisconsin, de las alternancias gráficas y una leve afectación de la memoria visual de la figura compleja de Rey, cuya reproducción se centró en la presencia de detalles, y pérdida de iniciativa.

Más recientemente, Sawle y colaboradores (1991) llevaron a cabo un estudio neuropsicológico y del metabolismo cerebral mediante la tomografía por emisión de positrones (TEP) en 6 pacientes diagnosticados de degeneración corticobasal. En dos de estos pacientes se constató la presencia de calcificaciones no idiopáticas bilaterales del cuerpo estriado, si bien también se observó una leve atrofia cortical difusa. Ambos pacientes presentaban un síndrome de asimetría rígido-acinética en las extremidades superiores. Los resultados de la exploración neuropsicológica evidenciaron la presencia de una moderada alteración de la memoria de reconocimiento visual y de la memoria verbal, así como una alteración de la fluencia verbal, de la interpretación de proverbios y de la estimación cognitiva sugiriendo una

disfunción frontal. Uno de ellos presentó, además, el signo de utilización de la conducta. Los resultados de la TEP evidenciaron un hipometabolismo del estriado y en menor grado de la corteza frontal medial.

Rosenberg y colaboradores (1991) describen el estudio de un único caso que diagnostican de síndrome de Fahr o de calcificación idiopática en los ganglios basales (CIGB). Observaron la presencia de alteraciones psicopatológicas, de características psicóticas, una afectación de la atención, de la memoria inmediata, reciente y remota, una alteración de la articulación, del cálculo y de la abstracción y la presencia de apraxia constructiva. Consideraron que el sujeto estaba desarrollando un cuadro de demencia por el cuadro de CIGB. No obstante, el presente caso tenía una historia de alcoholismo y de varios años de tratamiento con neurolépticos por diversos episodios psicóticos. De hecho, Fernández-Bouzas y colaboradores (1990) detectaron, mediante la TC, en 3 pacientes esquizofrénicos, calcificaciones bilaterales en el globo pálido y unilaterales en el globo pálido derecho, en 4 pacientes, de una muestra de 45 enfermos esquizofrénicos. En ninguno de ellos se constató una alteración del metabolismo del calcio u otra condición conocida que pueda causar calcificaciones en los ganglios basales. Más recientemente, Morlán y colaboradores (1993) describen el estudio de un paciente con calcificaciones estriopalidodentadas idiopáticas o enfermedad de Fahr en el que se evidenciaron alteraciones neuropsicológicas. Se observó una marcada disartria de características pseudobulbar, pérdida de memoria remota, labilidad emocional, tendencia a la inactividad y presencia de un estado disfórico. La puntuación del minimal de Folstein fue de 20, es decir, indicativo de demencia. Además, se observó un leve déficit de la memoria inmediata y reciente, así como de la praxis ideomotriz y constructiva.

APARTADO EXPERIMENTAL

1. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS

Los psicólogos empezaron a estudiar la **función mnésica** a mediados del siglo pasado siendo Ebbinghaus quien publicó en 1885 la primera monografía sobre el tema. Sin embargo, el primer estudio neuropsicológico de la memoria no se remonta hasta 1915, cuando Lashley intentó identificar las localizaciones nerviosas de los hábitos aprendidos, concluyendo que la memoria se encuentra amplia e igualmente distribuida a lo largo de distintas regiones cerebrales (226), teoría que posteriormente fue refutada (107; 362). Si aceptamos el presupuesto de que **la memoria es un complejo proceso cognitivo**, no es de extrañar que la red de sistemas neuronales implicada en la memoria sea asimismo compleja. De hecho, los mecanismos mnésicos implican no sólo la presencia de sucesivos cambios a nivel neuronal y de la morfología sináptica, sino también la **organización de la memoria en áreas cerebrales específicas que establecen conexiones entre sí** y constituyen un complejo circuito neuronal (282; 373).

La estrategia que ha posibilitado un mejor conocimiento acerca de la organización cerebral de la memoria en el ser humano, unida a los resultados de los trabajos con animales experimentales, se ha basado, comúnmente, en el **estudio de la patología amnésica humana debida a lesión cerebral** (362; 368). Durante los últimos cien años los neuropsicólogos han realizado lentos pero continuos progresos en la descripción y asociación de específicas alteraciones cognitivas y conductuales en procesos neuropatológicos bien definidos (76) y, tradicionalmente, las alteraciones de la memoria se han asociado a **lesiones bilaterales del lóbulo temporal y estructuras diencefálicas**, siendo Bekhterev quien proporcionó en 1900 la primera evidencia de que los lóbulos temporales tenían un papel esencial en la memoria (368). Sin embargo, el paciente H.M. sea quizá el caso mejor conocido como ejemplo prototípico de '**síndrome amnésico**', caracterizado por un deterioro relativamente selectivo de amnesia anterógrada, a consecuencia de la escisión bilateral de la región temporo-medial, incluyendo el giro hipocámpico, la amígdala y las dos terceras partes anteriores del hipocampo (443). La selectividad y gravedad de la amnesia de H.M. proporcionó una fuerte evidencia para postular la **modularidad y dicotomía** de las funciones mnésicas (362).

Los investigadores de las pasadas décadas han apoyado la existencia de al

menos dos procesos mnésicos disociables que pueden ser evaluados mediante diferentes tipos de pruebas. Un tipo de tarea requiere que los sujetos recuerden un episodio particular con el fin de extraer la información apropiada para completar una tarea, como en las pruebas de evocación libre, reglas para el recuerdo o reconocimiento. Otro tipo de tarea demuestra el aprendizaje sin que el sujeto precise de un recuerdo consciente o intencional del episodio en el cual la información ha sido codificada (51). Si bien existe un consenso en cuanto a la existencia de tales fenómenos mnésicos y en cuanto a que pueden estar disociados, existe un debate acerca de cómo clasificarlas conceptualmente, especialmente en base a su sustrato biológico. Los esquemas teóricos incluyen los términos de memoria explícita versus implícita, o memoria declarativa versus memoria procedimental, por poner algunos ejemplos.

De hecho, existen distintos sistemas segregados en la memoria cuyas denominaciones han incluido, entre otras, las siguientes dicotomías conceptuales: la memoria a corto plazo versus la memoria a largo plazo (23; 107; 151; 362); la amnesia retrógrada respecto la amnesia anterógrada (12; 65; 107; 151; 373); la memoria remota versus la memoria reciente (23; 95; 107; 151); la memoria declarativa respecto la memoria procedimental (90; 282; 320; 373); la memoria episódica frente a la memoria semántica (373; 442); la memoria implícita versus la explícita (161); el aprendizaje incidental como proceso automático respecto el aprendizaje que requiere un esfuerzo o intención (178); y la codificación versus la recuperación (64; 65; 68; 77; 95).

Se ha propuesto que para cada una de estas modalidades mnésicas están implicadas diferentes estructuras cerebrales y, además, se han asociado a perfiles mnésicos distintos según la población neurológica seleccionada (17; 320; 343; 344; 373; 426). En general, se ha asumido que las alteraciones de la función mnésica se asocian, principalmente en relación a la memoria retrógrada y anterógrada, con la lesión en cinco regiones neuroanatómicas relativamente específicas (282). Concretamente, la neocorteza antero-inferior temporal (217), los lóbulos temporo-mediales (368; 373; 374; 376) el núcleo talámico medial (162), el córtex retroespenial (410) y el cerebro basal anterior (282).

Sin embargo, desde 1980, diferentes investigaciones han hecho hincapié en el

hecho de que la función mnésica, en los pacientes con alteraciones de la memoria, puede estar marcadamente influenciada por dos estructuras encefálicas adicionales a las tradicionalmente implicadas en esta función: los **lóbulos frontales** (151; 201; 212; 317; 354; 394; 395) y los **ganglios basales** (95; 343).

El papel del **lóbulo frontal en la memoria** parece, hasta el momento, tener cierto soporte teórico-experimental, si bien la literatura neuropsicológica ha descrito que las lesiones restringidas al lóbulo frontal no producen un síndrome amnésico completo (395), sino una serie de perturbaciones específicas de la función mnésica que difieren de las características de la amnesia bitemporal (354) y que algunos autores han definido como '**pérdida del recuerdo**' (394; 395). La evidencia de la implicación de los lóbulos frontales en las funciones mnésicas parte de la investigación con animales en la ejecución de tareas que requieren respuestas demoradas, en las que se consideraba que los déficits observados tras la extirpación de dichos lóbulos eran consecuencia de un deterioro de la memoria a corto plazo (17; 395). No obstante, estudios posteriores que parten de datos observados en pacientes que tienen lesiones en los lóbulos frontales, indican la posibilidad de un deterioro básico de la atención dirigida como responsable de los supuestos déficits mnésicos (17; 294). Asimismo, se ha sugerido que los pacientes, con lesiones en el córtex frontal, no tendrían una pérdida real de memoria sino una falta de habilidad para utilizar la información previamente almacenada (395) y una incapacidad para poder asociar la información en la memoria del contexto en el cual se adquirió dicha información (201; 213).

La consideración de que los **ganglios basales** están implicados en los procesos mnésicos es un fenómeno relativamente reciente y está fuertemente interrelacionado con el concepto de demencia subcortical (95). Los ganglios basales comprenden un grupo de estructuras profundas de sustancia gris, a los que generalmente se les ha atribuido la modulación y facilitación de varios programas cognitivos y motores, si bien los mecanismos por los cuales realizan dichas actividades todavía no es del todo conocida (332; 397; 438). Estudios recientes, neuroanatómicos y neurofisiológicos, han proporcionado datos suficientes para formular el principio de que los ganglios basales envían y reciben información de áreas específicas del lóbulo frontal, influenciando

activamente en el procesamiento de la información llevada a cabo por el córtex frontal, mediante las vías tálamo-corticales-ganglios basales (4; 6; 7; 21). La existencia de estos circuitos justifica que la lesión en dichas estructuras subcorticales, especialmente en el neostriado, se acompañe de déficits cognitivos y conductuales específicos (6), al verse implicados los circuitos fronto-estriados (7; 343; 402), específicamente los circuitos prefrontal, en especial el córtex dorsolateral, y límbico (6).

Sin embargo, las contribuciones del papel del neostriado en las funciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria, todavía son enigmáticas (252; 401; 343). Las evidencias más recientes que implican a los ganglios basales en los procesos mnésicos provienen de los estudios con pacientes afectados de la **enfermedad de Huntington** (1; 49; 65; 66; 69; 71; 76; 77; 78; 133).

Este conjunto de investigaciones ha considerado a la **memoria procedimental**, y algunos aspectos de la **memoria implícita** (*'priming'*) como procesos mnésicos **relacionados con la fisiología del neostriado** o, más específicamente, con el sistema fronto-estriado. Diversos estudios han utilizado modelos en los que se incluyen pacientes con el síndrome de Korsakoff en comparación con los pacientes de Huntington (65; 66) para apoyar la disociación entre el rendimiento de la memoria explícita y la implícita (354). Otro conjunto de estudios neuropsicológicos han comparado la enfermedad de Huntington, como modelo de demencia subcortical (2; 98), con la enfermedad de Alzheimer, utilizada como modelo de demencia cortical (61; 98) en las diversas taxonomías mnésicas (64; 66; 68; 165; 258; 408). Finalmente, una serie de trabajos neuropsicológicos han incluido en sus artículos referencias sobre el estado de la memoria en pacientes con **lesiones vasculares subcorticales** circunscritas en el núcleo caudado (80; 104; 116; 140; 273) proporcionando nuevos datos de interés sobre la implicación del neostriado en la memoria (95).

La función del lóbulo frontal y de los ganglios basales, así como de los circuitos que relacionan ambas estructuras, en los procesos cognitivos y en la memoria está siendo gradualmente definido y todavía no se pueden contestar ciertas cuestiones específicas. No obstante, hay algunos datos con un importante soporte experimental. Así, los resultados de diversos estudios sobre la **memoria**

procedimental sugieren una **dependencia del sistema prefrontal-neoestriado** (320; 343; 344). Contrariamente, la **memoria implícita**, tomando como referente el modelo de efecto *priming* (51; 95; 110), parece **depender de estructuras neocorticales** que presuntamente almacenan el conocimiento semántico (110; 224; 345). En relación a la distinción taxonómica del aprendizaje incidental versus el intencional, éste ha sido un constructo dentro del marco teórico sin claras demostraciones empíricas de sistemas selectivamente alterados en determinadas patologías (330). No obstante, algunos autores han hipotetizado que el **aprendizaje incidental**, como un tipo de memoria implícita, podría depender de **estructuras neocorticales intactas**, mientras que el aprendizaje intencional puede depender de estructuras subcorticales tales como el hipocampo (163). Nosotros postulamos que el aprendizaje incidental depende de la integridad del sistema fronto-estriado.

La utilización de síndromes neurológicos cuyo diagnóstico neuropatológico aparece, al menos inicialmente, **circunscrito** puede ayudar a establecer el tipo de deterioro neuropsicológico y relacionarlo con la/s estructuras afectadas (76). Así, en la medida en que la patología de los ganglios basales está fuertemente relacionada con el concepto de demencia subcortical y en la medida en que se toma la enfermedad de Huntington como el prototipo más puro de esta demencia, hemos considerado el estudio de estos pacientes como modelo para investigar el papel de los ganglios basales en el aprendizaje incidental. De hecho, la enfermedad de Huntington es el centro de atención en la investigación neuropsicológica para el establecimiento de relaciones entre estructura-función (53) en referencia al papel de las estructuras subcorticales en la cognición. Particularmente, ello se debe a que:

1. La **neuropatología** de la enfermedad de Huntington se encuentra **relativamente circunscrita en el neoestriado** (231; 234; 255; 417) y resulta bastante consistente con los resultados de los estudios del metabolismo cerebral que demuestran un hipometabolismo selectivo en el estriado (157; 195; 234; 235; 331).

2. El síndrome cognitivo parece ser mucho más **selectivo** que en otros procesos degenerativos o demencias, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer (49; 53; 69; 77; 210; 422; 429) y, en consecuencia, puede ayudar a definir mejor las regiones

cerebrales que contribuyen en determinadas funciones mnésicas (362).

3. A diferencia de otras enfermedades, tales como la enfermedad de Alzheimer o la demencia multinfarto, la enfermedad de Huntington tiene un **comienzo típico en la etapa media de la vida**, antes del característico declive de las funciones cognitivas (53; 199; 224; 255).

4. El diagnóstico **no suele presentar un excesivo problema** respecto a su conformidad, siempre y cuando se conozca la historia familiar y el estudio neuropsicológico y neurológico confirme el cuadro (53; 145).

5. En los pacientes con fase avanzada de la enfermedad de Huntington también hay una implicación de la degeneración de estructuras corticales, pero fundamentalmente implican al **córtex frontal**, siendo éste la primera parte de la neocorteza que neuropatológicamente sufre un proceso de degeneración neuronal, sin una afectación difusa de la corteza cerebral (185; 370; 371). En consecuencia, se ha hipotetizado que los déficits cognitivos de los pacientes con enfermedad de Huntington podrían ser consecuencia de una perturbación del flujo aferente de la actividad neuronal del sistema cortico-estriado, en particular del lóbulo frontal y del neostriado.

Diversos estudios neuropsicológicos han podido delimitar la disociación del funcionamiento cognitivo y de la memoria entre la enfermedad de Huntington y otras condiciones neuropatológicas. Algunas de estas disociaciones han servido para proporcionar un cierto grado de conocimiento sobre el funcionamiento del cuerpo estriado y las estructuras relacionadas con éste. En esta línea, la **comparación** de pacientes con diferentes **procesos neurodegenerativos** pueden proporcionar datos importantes acerca de la posible base neuroanatómica de diversos sistemas segregados de memoria (51), especialmente entre la **enfermedad de Alzheimer** y la **enfermedad de Huntington** (59; 165).

En los pacientes con enfermedad de Huntington, durante los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad, la neocorteza y las estructuras límbicas están preservadas, mientras que la lesión se circunscribe a nivel del neostriado (417).

Contrariamente, en la enfermedad de Alzheimer, el cuerpo estriado está preservado en los pacientes sin sintomatología extrapiramidal, mientras que la neocorteza y la estructuras límbicas están implicadas en el proceso neurodegenerativo (8; 61; 98; 102). En consecuencia, los rasgos neuropatológicos distintivos asociados con la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer posibilitan el estudio de la relación de la lesión en estructuras específicas del encéfalo con medidas del aprendizaje incidental, del aprendizaje procedimental y de la memoria implícita, respecto a tareas que implican al aprendizaje intencional, a la memoria declarativa y a la memoria explícita.

No obstante, es esencial considerar dos aspectos básicos. Por un lado, en estadios avanzados de la enfermedad de Huntington o de Alzheimer, las pruebas neuropsicológicas no pueden diferenciar de forma exacta ambas demencias, debido a una generalización del proceso degenerativo y, consecuentemente, no permiten delimitar las distintas afectaciones de la memoria. Por ello, se deben seleccionar pacientes de Huntington en **estadios iniciales** e intermedios de la enfermedad y pacientes de Alzheimer en los primeros estadios del proceso degenerativo. En segundo lugar, para poder realizar la comparación entre ambos trastornos neurodegenerativos los pacientes que se incluyan en la muestra de estudio deben **cumplir estrictamente los criterios diagnósticos** y deben poder ser **comparables** en cuanto al **grado de demencia** (61).

Si bien la enfermedad de Huntington implica una degeneración relativamente selectiva del neostriado (231; 255; 334; 417), algunos autores han considerado que puede resultar difícil precisar la contribución del núcleo caudado en los procesos cognitivos puesto que a medida que progresa la enfermedad otras estructuras neuroanatómicas están implicadas en dicho trastorno degenerativo (42; 53; 254; 255; 334). Por ello el estudio de **lesiones focales**, especialmente de **etiología vascular**, pueden resultar muy útiles para contribuir a **ampliar el conocimiento** de la participación del caudado en los procesos cognitivos (80). Con esta finalidad, en la muestra de pacientes de la presente tesis se han incluido sujetos que han sufrido un accidente vascular cerebral, isquémico o hemorrágico, en un estadio crónico de la lesión vascular, la cual queda circunscrita unilateralmente en el estriado, implicando

fundamentalmente al núcleo caudado.

No obstante, las lesiones unilaterales del estriado pueden no producir el deterioro cognitivo frontal (332) . En consecuencia, para poder precisar la implicación de los ganglios basales en el aprendizaje incidental y procedimental debería utilizarse una muestra de pacientes con **lesiones bilaterales circunscritas en el cuerpo estriado**. Con este propósito se ha considerado oportuno incluir en la muestra de pacientes a sujetos quienes se les había detectado, mediante la tomografía computadorizada (TC), calcificaciones bilaterales, idiopáticas y no idiopáticas, en los ganglios basales.

En resumen, un amplio cuerpo de investigaciones previas han posibilitado la consideración de los lóbulos frontales y de los ganglios basales como estructuras neuroanatómicas relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Sus conexiones anatómicas son evidentes y a la vez parece que cada una de ellas tiene un papel destacado en alguna función cognitiva específica. No obstante, todavía se ha de especificar en qué medida pueden estar implicadas en determinados tipos de memoria, específicamente en el aprendizaje incidental.

Nuestro objetivo es estudiar qué tipo de déficit mnésico presentan los pacientes con afectación de los circuitos fronto-subcorticales, en relación al aprendizaje incidental, procedimental y memoria declarativa o explícita, y si tales alteraciones pueden ser debidas a lesiones estructurales o funcionales bilateral o unilateralmente localizadas.

Nosotros hipotetizamos que en la medida en que el aprendizaje de atributos bajo un paradigma incidental puede considerarse como un **proceso mnésico automático**, puesto que puede llegar a ser procesado sin una intención consciente, estarán implicados los **ganglios basales** o bien el **circuito fronto-neoestriado**, en base a las numerosas conexiones entre el lóbulo frontal y el estriado. Ello parece plausible y lógico puesto que a estas estructuras subcorticales, fundamentalmente de forma bilateral, se las ha implicado en el control motor automático y, en consecuencia, también podrían controlar la adquisición o aprendizaje no consciente de atributos de un estímulo dado. Asimismo, se ha supuesto que los ganglios basales están

implicados en la recuperación de sucesos vividos o de información previamente presentada, ya sea codificada automática o intencionadamente. Así, la presente tesis propone que el **aprendizaje incidental depende** fundamentalmente de la **integridad bilateral de un circuito prefrontal-neoestriado** y que los pacientes con enfermedad de Huntington, como modelo de afectación selectiva de dicho circuito, tendrán una afectación significativa de este tipo de función mnésica con una mejor preservación de la memoria declarativa. Más específicamente las hipótesis de estudio son las siguientes:

1. El aprendizaje incidental estará alterado en pacientes con lesiones bilaterales en el estriado debido a la disfunción del circuito fronto-neoestriado. Las lesiones necróticas bilaterales que afecten al neoestriado producirán un mayor déficit de estas funciones mnésicas que aquéllas que afecten fisiológicamente y fundamentalmente al globo pálido. Las lesiones necróticas unilaterales no deberían producir necesariamente una afectación significativa de estos aprendizajes, aunque podrían producir una afectación del conocimiento declarativo.
2. Las alteraciones del aprendizaje incidental, en los pacientes con enfermedad de Huntington y de Alzheimer, serán relativamente independientes de las alteraciones observadas en el conocimiento declarativo. Estas alteraciones, además, ya se podrán observar en los estadios iniciales de la enfermedad de Huntington, con un progresivo empeoramiento a medida que avanza el trastorno.
3. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentarán déficits en el aprendizaje incidental, si bien no serán tan marcados, en relación a la memoria declarativa, como los déficits que se puedan observar en los pacientes con enfermedad de Huntington.
4. El aprendizaje incidental dependerá de la integridad bilateral del neoestriado.

5. La alteración del aprendizaje incidental estará relacionada con otras disfunciones del lóbulo frontal.

Para poder contestar estas hipótesis experimentales se ha seleccionado estrictamente una amplia muestra de pacientes afectos de la enfermedad de Huntington, pacientes con enfermedad de Alzheimer, pacientes con lesiones vasculares unilaterales en el neoestriado y pacientes con calcificaciones bilaterales en el cuerpo estriado y sus respectivos grupos control de sujetos sanos. Asimismo, para demostrar la **especificidad** de la función del estriado en el aprendizaje incidental, respecto a la memoria declarativa, se ha comparado el rendimiento de los pacientes de Huntington en relación a los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Además, para delimitar el **grado** o **forma** de implicación del estriado en el aprendizaje incidental se ha comparado la ejecución de los pacientes de Huntington, en este tipo de memoria, con la presentada por los pacientes con una lesión vascular unilateral en el estriado y pacientes con calcificaciones de los ganglios basales.

Por otra parte, para demostrar la **independencia** de la afectación del aprendizaje incidental en los pacientes con enfermedad de Huntington se han evaluado, paralelamente, un conjunto de funciones cognitivas que se han supuesto pudieran estar relacionadas con dicho aprendizaje, determinando y controlando el grado de covariación de dichas funciones neuropsicológicas con este tipo de memoria.

Finalmente, para demostrar la **relación** del aprendizaje incidental con otras funciones frontales se ha administrado a la muestra en estudio pruebas neuropsicológicas que determinan la presencia o ausencia de disfunciones del lóbulo frontal.