

PROGRESS IN MIND

PLATAFORMA DIGITAL DE RECURSOS ESPECIALIZADOS EN NEUROCIENCIAS

EN ESTE NÚMERO CONOZCA ...

Progress
in Mind

LATAM
Noticias sobre
psiquiatría y neurología

Evaluación de los **RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

UN LLAMADO PARA ABORDAR LA CRECIENTE CARGA GLOBAL DE LA DEPRESIÓN -
Comisión Lancet y Asociación Mundial de Psiquiatría

Nuevos conocimientos sobre las relaciones entre diferentes **DOMINIOS DE LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA**

LA NEUROPATOLOGÍA TAU EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER y otras enfermedades neurodegenerativas

El modelo de **GLUTAMATO EN LA PSICOSIS**

ESTIGMA ASOCIADO CON LAS ENFERMEDADES MENTALES; sus consecuencias adversas y estrategias para resolverlo

¡Ya disponible el e-book "Lundbeck Latam Summit"!
Encuéntrelo para descargar en el interior de esta revista.

Conozca lo nuevo que tenemos para usted en PIM TV

Escanee con su celular para entrar a PIM:



 latam.progress.im/es | [#progressinmindLATAM](https://twitter.com/progressinmindLATAM)





Bienvenido a PROGRESS IN MIND LATAM

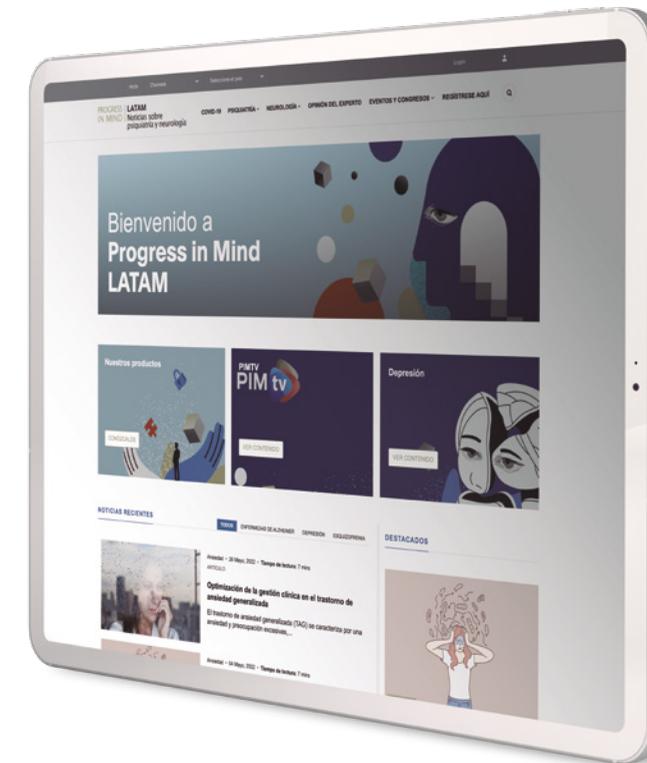
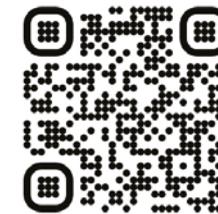
Para Lundbeck, mantener abierto un canal de comunicación con los Profesionales de la Salud es fundamental para lograr los objetivos terapéuticos esperados para los pacientes que viven con alguna condición de salud mental.

En esta ocasión, le compartimos contenido sobre la Enfermedad de Alzheimer y sus implicaciones clínicas, el glutamato y su relación con la psicosis, y estrategias para erradicar el estigma que enfrentan las personas que viven con enfermedades mentales, entre otros contenidos.

También encontrará nuestro portafolio de productos, además de contenido exclusivo sobre salud mental en PIM TV.

Progress in Mind Latam es el punto de encuentro donde los Profesionales de la Salud Mental encuentran los recursos científicos en favor de los pacientes.

**Regístrese
gratuitamente
en Progress In
Mind LATAM**





Evaluación de los resultados clínicos de la enfermedad de Alzheimer



Los resultados clínicos son vitales para la evaluación de una persona con la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's Disease*) y para monitorear su progreso. En este simposio, celebrado en el 8.º Congreso de la Academia Europea de Neurología, Viena, del 24 al 28 de junio de 2022, el Dr. John Harrison (Centro de Alzheimer de la VUmc, Amsterdam, Países Bajos), discutió cómo la escala clínica de la demencia (*Clinical Dementia Rating Scale*) es una evaluación integral de la demencia, pero la validez de su contenido puede ser variable. La Dra. Temitope Farombi (Jefa del Centro Geriátrico Tony Anenih, *University College Hospital*, en Ibadan, Nigeria), discutió el uso del Mini-Examen del Estado Mental, de rápida aplicación, y destacó cómo la medida de Identificación e Intervención de la Demencia para Ancianos Africanos puede resultar más adecuada

en personas con bajos niveles de educación formal. El Dr. Rui Araújo (Centro Hospitalar Universitário, São João, Porto, Portugal) habló sobre la Evaluación Cognitiva de Montreal, la cual se utiliza como prueba de detección. Si bien las ventajas incluyen la sensibilidad a la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer, existen altas tasas de falsos positivos en poblaciones culturalmente diversas. Finalmente, el profesor Ramin Nilforooshan (Instituto para la Investigación de la Demencia, *Imperial College*, Londres, Reino Unido) destacó el uso de biomarcadores digitales para rastrear los cambios en la salud de las personas con la enfermedad de Alzheimer y cómo se pueden usar en el futuro para alertar a las personas sobre problemas de salud tempranos en este ámbito.

La Escala de Clasificación Clínica de la Demencia

La escala de Clasificación Clínica de la Demencia (CDR, *Clinical Dementia Rating*) es una entrevista semi estructurada de una hora de duración con el paciente y un cuidador. Incluye una evaluación en seis dominios: memoria; juicio y resolución de problemas; orientación; hogar y pasatiempos; cuidado personal y asuntos comunitarios, además de tener una puntuación global. Las puntuaciones en estos dominios, de 0 a 3 de normal a grave, con una puntuación de 0.5 para 'cuestionable', son independientes entre sí, y el nivel de deterioro puede diferir entre cada dominio.

La escala de Clasificación Clínica de la Demencia es una entrevista integral, semiestructurada

Aunque útil, la CDR rara vez se aplica en la práctica clínica, informó el Dr. Harrison, y se han encontrado discrepancias entre evaluados inexpertos y experimentados con respecto a la gravedad de la demencia. En general, el Dr. Harrison concluyó que, si bien puede ser útil, la CDR, en su opinión, tiene validez de contenido variable, confiabilidad variable y sensibilidad moderada.

El Mini-Examen del Estado Mental y la medida de Identificación e Intervención de la Demencia en Ancianos Africanos

La Dra. Farombi habló sobre el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), que a menudo es usado como una prueba rápida en la clínica ya que toma alrededor de 5 a 10 minutos administrarlo, y como criterio de valoración secundario en ensayos clínicos. El MMSE evalúa cuantitativamente la gravedad del deterioro

cognitivo y se puede utilizar para clasificar las etapas moderadas de la demencia. Las evaluaciones incluyen orientación, atención o cálculo, registro, memoria, lenguaje, comprensión y habilidades motoras. Las puntuaciones totales posibles oscilan entre 0 y 30 con una puntuación ≤ 23 como indicador de demencia.

El MMSE es fácil y rápido de aplicar y su puntuación es sencilla; sin embargo, no evalúa el funcionamiento ejecutivo y puede no ser sensible a cambios cognitivos sutiles en pacientes con demencia temprana o deterioro cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*). Es importante, subrayó la Dra. Farombi, que los resultados del rendimiento de MMSE se ven afectados por el nivel educativo, y existen pocas traducciones a idiomas locales.

La Identificación e Intervención de la Demencia en Ancianos Africanos es útil para personas con bajos niveles de educación formal

La Identificación e Intervención de la Demencia para Ancianos Africanos (IDEA, del inglés *Identification and Intervention for Dementia in Elderly Africans*) es un instrumento de 10 a 15 minutos de duración y tres dominios: denominación, lenguaje y pensamiento abstracto; orientación y memoria y praxis. La puntuación total es 15 con una puntuación ≤ 7 que indica un deterioro cognitivo importante. IDEA está actualmente validada en Tanzania y Nigeria, muestra una buena confiabilidad entre evaluadores, buena consistencia interna, y se desempeña bien en comparación con pruebas similares en poblaciones con bajos niveles de educación formal.

Con estos resultados en mente, la Dra. Farombi preguntó: "¿Deberíamos continuar utilizando el MMSE de forma exclusiva o mirarlo de manera integral y combinar diferentes sesgos culturales y antecedentes ambientales y educativos para hacer un diseño de ensayo clínico que sea inclusivo?"



La Evaluación Cognitiva de Montreal

La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA, del inglés *Montreal Cognitive Assessment*) es una prueba de detección que dura de 10 a 15 minutos y que está disponible en muchos idiomas. Esta prueba de 30 puntos investiga la concentración, la orientación, el enfoque y la conciencia espacial, el lenguaje y la memoria, e incluye la prueba de dibujo del reloj. Una puntuación ≤ 25 indica riesgo de demencia. La MoCA se utiliza como criterio de valoración secundario en ensayos clínicos, pero con menos frecuencia en la práctica clínica, ya que puede ser más desafiante para los pacientes y requiere de capacitación y certificación para su uso.

La Evaluación Cognitiva de Montreal es una prueba de detección rápida para evaluar el riesgo de demencia

De acuerdo al Dr. Araújo, la MoCA no sólo es un instrumento de cabecera útil y relativamente completo, sino que también es útil para descubrir deficiencias cognitivas 'ocultas' y para pacientes con copatologías. Las ventajas del MoCA incluyen que su administración es rápida y, comparado con el MMSE, cubre dominios cognitivos adicionales y es más sensible a las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. Sin embargo, no evalúa algunos dominios cognitivos relevantes para la enfermedad de Alzheimer, tales como la apraxia, sólo puede ser aplicado por un personal de salud capacitado y existen altas tasas de falsos positivos en poblaciones culturalmente diversas.

Biomarcadores digitales

Los biomarcadores digitales incluyen dispositivos móviles y usables, y aplicaciones que pueden recopilar datos de salud de forma activa y pasiva.

Dichos dispositivos pueden monitorear cambios en dominios que pueden ser relevantes para la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Dado que estos dispositivos son cada vez más utilizados por la población general, podrían resultar útiles para registrar y reconocer los cambios cognitivos, conductuales, sensoriales y motores años antes de que el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer leve sean notados por otros medios.

Sin embargo, destacó el profesor Nilforooshan, es necesario abordar una serie de problemas antes de que los biomarcadores digitales puedan usarse ampliamente. Por ejemplo, qué tan precisos y rentables son los dispositivos, cómo se deben integrar los datos digitales a los datos clínicos y quién debe tener acceso a ellos.

Los biomarcadores digitales pueden utilizarse en el futuro para alertar sobre los cambios tempranos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. La iniciativa 'Hogar Saludable', que se lleva a cabo en el Instituto de Investigación de la Demencia en la *Imperial College* de Londres, Reino Unido, brinda a los pacientes dispositivos biométricos simples que pueden medir, por ejemplo, la presión arterial, la temperatura, forma de andar y velocidad al caminar. Los dispositivos muestran cambios en las medidas biométricas de un individuo para que puedan ser contactados si algo cambia negativamente. Esto, dijo el profesor Nilforooshan, significa que se puede ver a un paciente en una clínica cuando sea necesario, en lugar de tener que someterse a chequeos programados regulares que pueden estar demasiado próximos o demasiado espaciados para las necesidades de cada persona.

Para uso exclusivo para el profesional de la salud.

Los puntos destacados del simposio por nuestro corresponsal pretenden ser una representación fiel del contenido científico presentado. Los puntos de vista y opiniones expresados en esta página no reflejan necesariamente los de Lundbeck.



Un llamado para abordar la creciente carga global de la depresión - **Comisión Lancet y Asociación Mundial de Psiquiatría**



Una comisión conjunta sobre depresión entre Lancet y la Asociación Mundial de Psiquiatría llama a una acción conjunta entre los profesionales de la salud, los encargados de las políticas públicas, los investigadores y la población general, incluidas las personas con experiencia vivida con depresión, a reducir la aflicción global de la depresión. Tres expertos que desempeñaron roles conductores en la Comisión presentaron una descripción general de los mensajes y recomendaciones clave en el Congreso Mundial de Psiquiatría 2022.

Una crisis de salud mundial desatendida

La carga de la discapacidad causada por la depresión es mayor en los adultos jóvenes y en los países de ingresos bajos y medios. La carga de la discapacidad causada por la depresión es mayor en los adultos jóvenes en su segunda y tercera décadas de vida y en países con ingresos bajos y medios, dijo la profesora Helen Herrman, del Centro para la Salud Mental Juvenil de la Universidad de Melbourne en Australia. Esta carga que afecta a los adultos jóvenes conduce a un deterioro del rendimiento laboral, de los ingresos y de las relaciones personales.

La carga de la depresión en términos de años de vida con discapacidad ajustados por edad/100 000 habitantes, se ha mantenido sin cambios durante los últimos 30 años. Esto contrasta con la notable reducción en la carga global de las enfermedades cardiovasculares durante el mismo periodo de tiempo.

En los países de ingresos altos y bajos, sólo el 14% y 6% de los pacientes, respectivamente, reciben la terapia farmacológica adecuada, y sólo el 17% y 8% de los pacientes, respectivamente, reciben la psicoterapia adecuada.

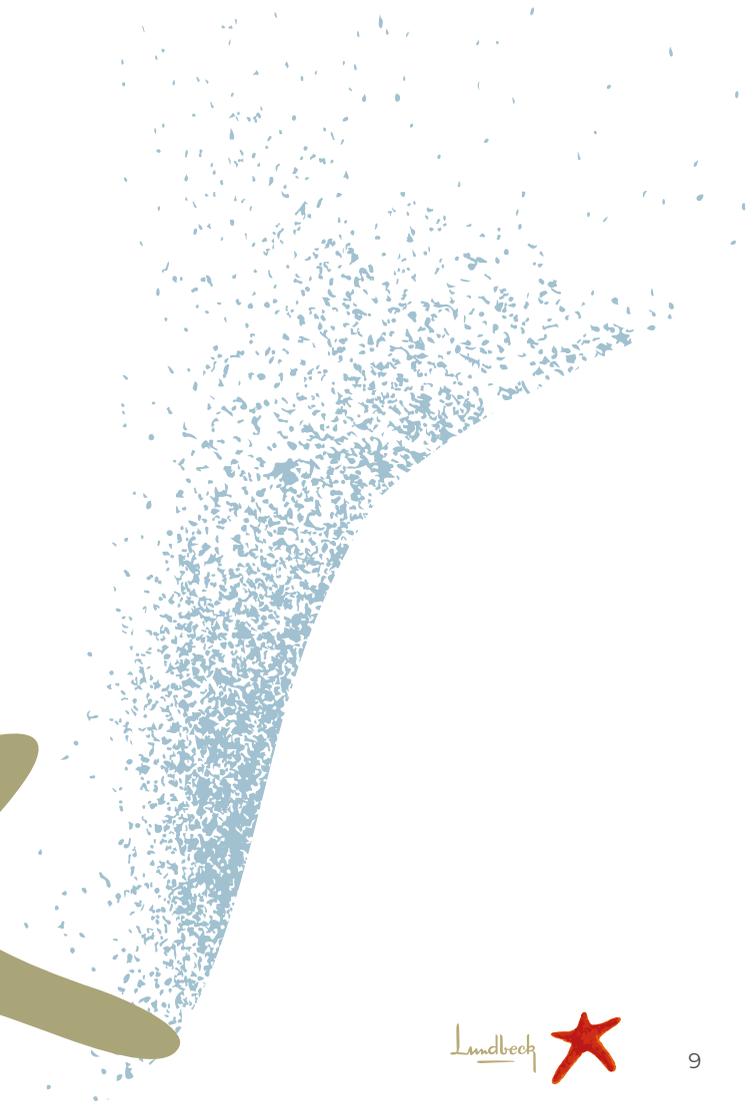
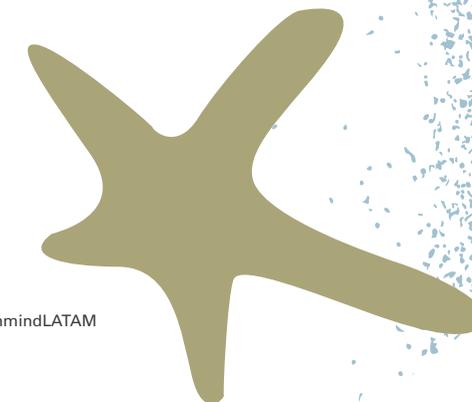
Sólo el 52% de los pacientes en países de ingresos altos y el 27% en países de ingresos bajos tienen algún tipo de contacto con los servicios adecuados, sólo el 14% y el 6%, respectivamente, reciben terapia farmacológica adecuada y sólo el 17% y 8%, respectivamente, reciben psicoterapia adecuada.

Se requiere de intervenciones en múltiples niveles para reducir la carga global de la depresión, dijo la profesora Herrman. Estas deben abordar la comprensión pública y la voluntad política para impulsar la prevención a nivel social e individual, y para permitir el acceso a una atención eficaz.

Mensajes clave sobre el diagnóstico y manejo

Cada paciente necesita un plan de manejo personalizado que aborde su combinación única de síntomas y experiencia.

La depresión es una afección común y heterogénea asociada a un conjunto de síntomas clínicamente reconocibles que causan angustia e interfieren con el desempeño normal de la vida cotidiana, dijo el profesor Mario Maj, del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Campania L. Vanvitelli en Nápoles, Italia. Ocurre en todo el mundo y los síntomas más prevalentes varían de región a región, lo cual es reflejo de la cultura y el contexto.





Cada individuo con depresión tiene su propia y única combinación personal de síntomas y experiencia, por lo que cada paciente necesita un plan de manejo personalizado. Este plan también necesita tomar en cuenta la etapa clínica de la depresión, ya sea que se encuentre en una etapa de intervención temprana, o recurrente y persistente, explicó el profesor Maj.

Se necesita de la participación de toda la sociedad para traducir el conocimiento actual a la práctica y a las políticas públicas.

La comisión aboga por modelos de prestación colaborativa de cuidado que involucren al equipo de atención primaria, al equipo de especialistas en salud mental, las familias, consejeros laicos y proveedores intersectoriales, dijo el profesor Maj. Adicionalmente, la comisión aboga por una mayor inversión con la participación de toda la sociedad, involucrando familias, escuelas, lugares de trabajo, barrios y servicios de salud para traducir el conocimiento actual a la práctica y a las políticas públicas y para promover la agenda científica.

Recomendaciones para la acción de las cuatro partes colaboradoras fundamentales

Se necesitan estrategias de prevención e inversión para abordar las inequidades.

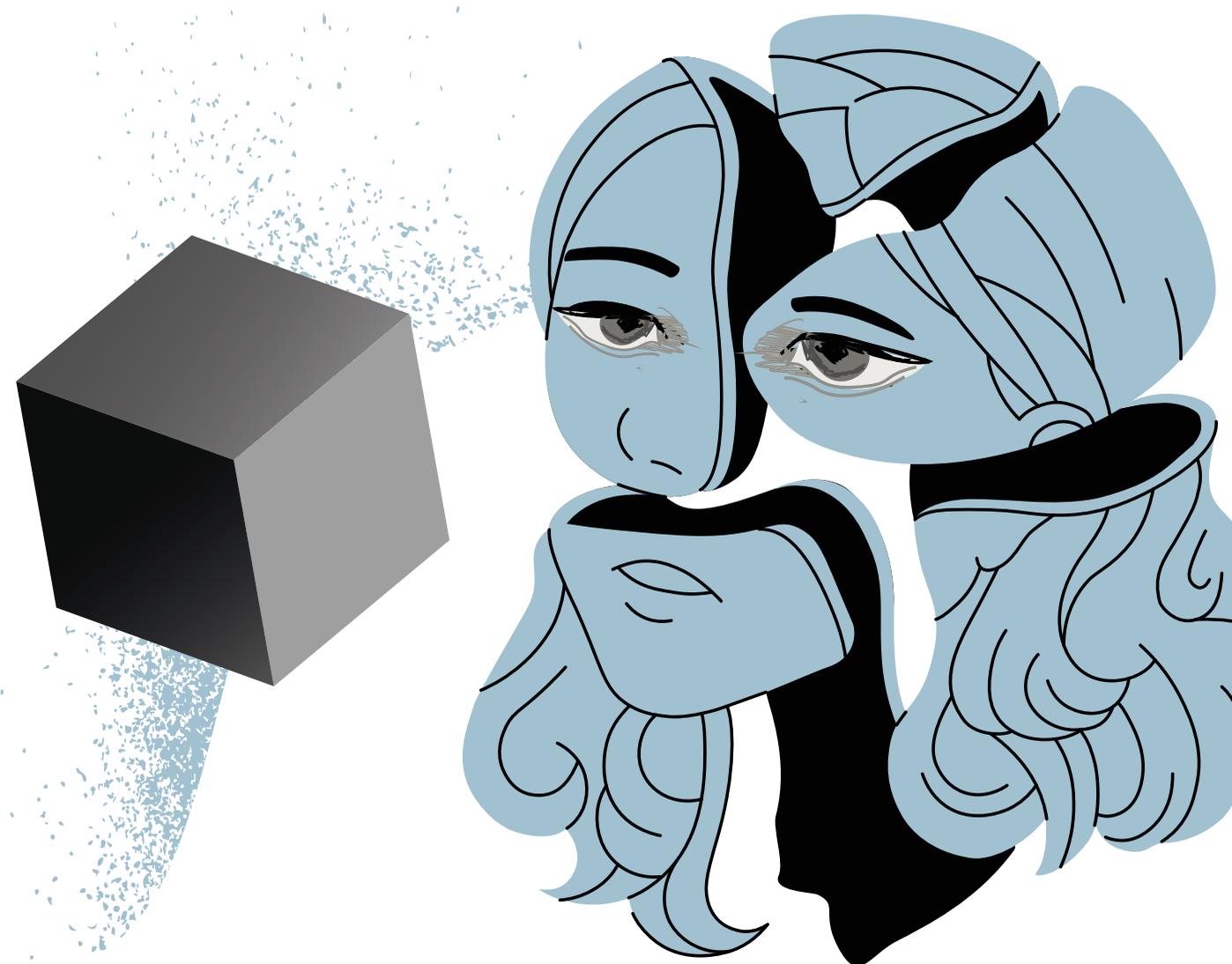
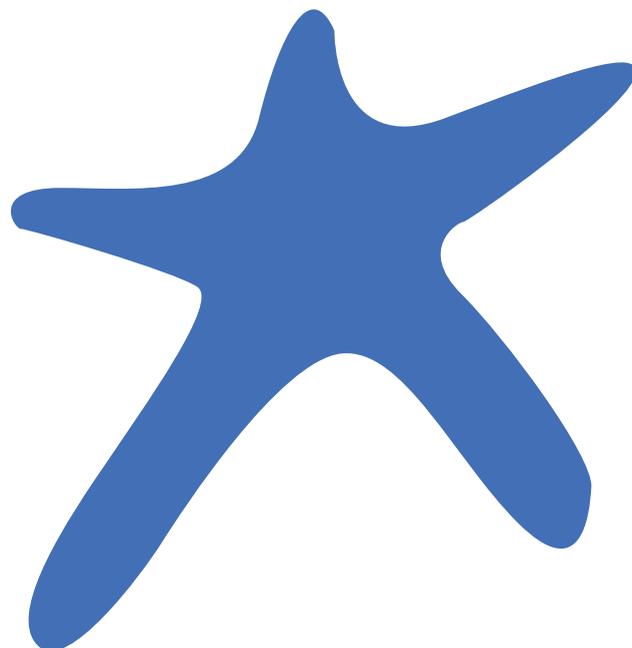
El profesor Vikram Patel, del Departamento de Salud Global y Medicina Social de la Escuela de Medicina de Harvard, en Boston, Massachusetts, proporcionó una descripción general de las recomendaciones de acción de la comisión a las cuatro partes colaboradoras fundamentales para reducir la carga causada por la depresión:

- Para los profesionales de la salud, especialmente aquellos en el nivel de atención primaria: incrementar su comprensión de las presentaciones diversas y heterogéneas de la depresión, manejar a la persona en su totalidad (no a su diagnóstico), y brindar atención personalizada mediante un modelo de atención colaborativa.

- Para los generadores de políticas públicas: responder a la evidencia e implementar estrategias de prevención e inversión para abordar las desigualdades a lo largo del curso de la vida, especialmente para aquellos en la segunda y tercera décadas de la vida.

La mayor parte de las personas con depresión podrán recuperarse con el apoyo y tratamiento adecuados

- Para investigadores: investigar a mayor profundidad la causalidad multifactorial de la depresión y quién responderá a qué tratamiento para proporcionar evidencia para el manejo de la medicina de precisión.
- Para la sociedad en general y las personas con experiencia vivida con depresión: reconocer la importancia de buscar ayuda de forma temprana para aumentar las oportunidades de recuperación y mantener la esperanza, porque la mayoría de las personas con depresión pueden recuperarse con el apoyo y tratamiento adecuados.



Para uso exclusivo para el profesional de la salud.

Los puntos destacados del simposio por nuestro corresponsal pretenden ser una representación fiel del contenido científico presentado. Los puntos de vista y opiniones expresados en esta página no reflejan necesariamente los de Lundbeck.

Referencias:

1. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Prevención, intervención y atención de la demencia: informe 2020 de la Comisión Lancet. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
2. Hafdi M, Hoevenaar-Blom MP, Richard E. Intervenciones multidominio para la prevención de la demencia y el deterioro cognitivo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013572.
3. Cummings J, Lee G, Nahed P, et al. Desarrollo de fármacos contra el Alzheimer: 2022. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12295.
4. Pereira JB, Janelidze S, Ossenkoppele R, et al. Desenredando la asociación de amiloide-β y tau con la pérdida sináptica y axonal en la enfermedad de Alzheimer. *Brain*. 2021;144(1):310-24.
5. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. Nuevos conocimientos sobre la etiología genética de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias afines. *Nat Genet*. 2022;54(4):412-36.
6. van Dyck CH. Anticuerpos monoclonales anti-amiloide-β para la enfermedad de Alzheimer: Escallos y promesas. *Biol Psychiatry*. 2018;83(4):311-19.
7. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide en 2 estudios de fase 3 que evalúan el aducanumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase inicial. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):13-21.



Nuevos conocimientos sobre las relaciones entre diferentes dominios de los síntomas de la esquizofrenia



¿Cuáles son las relaciones entre los diferentes dominios de los síntomas de la esquizofrenia en la esquizofrenia aguda y en la esquizofrenia con síntomas negativos predominantes? ¿Existe una relación entre los síntomas depresivos y los síntomas negativos, tales como el embotamiento afectivo, la apatía y anhedonia en la esquizofrenia? Los análisis sistémicos presentados por el profesor Christoph Correll en el Congreso Europeo de Psiquiatría (EPA, del inglés *European Congress of Psychiatry*) 2022 brindan nuevos conocimientos sobre estas relaciones.

Los síntomas negativos, cognitivos y afectivos, contribuyen a resultados funcionales deficientes en la esquizofrenia, dijo el profesor Christoph U. Correll, Berlín, Alemania.

Los análisis sistémicos que evalúan la relación entre los dominios de los síntomas pueden ayudar a identificar subgrupos de pacientes

Los análisis sistémicos que investigan la relación entre estos diferentes dominios de síntomas pueden ayudar a la identificación de subgrupos de pacientes, agregó el profesor Correll, quien describió los análisis sistémicos que ha llevado a cabo con sus colegas.

Estos análisis proporcionan nuevos conocimientos sobre la relación entre los dominios de los síntomas en la esquizofrenia aguda y la esquizofrenia con síntomas negativos predominantes, y sobre la relación entre los síntomas depresivos y los síntomas negativos.

¿Cuáles son las relaciones entre los dominios de los síntomas en la esquizofrenia aguda y en la esquizofrenia con síntomas negativos predominantes?

Los síntomas negativos se correlacionan con otros síntomas de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en pacientes con esquizofrenia aguda, pero no en pacientes con síntomas negativos predominantes.

Las estructuras sistémicas se estimaron para cada uno de los 30 ítems de la escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) utilizando datos de referencia de una población de 2,193 pacientes con esquizofrenia aguda y 460 pacientes con síntomas negativos predominantes, explicó el profesor Correll. Los objetivos eran:

- Visualizar las conexiones entre los elementos de la escala de Síndrome Positivo y Negativo
- Investigar qué tan bien el análisis sistémico respalda el modelo del factor de esquizofrenia Mohr-5, es decir, síntomas positivos, síntomas negativos, deterioro cognitivo, trastorno del estado de ánimo y hostilidad.
- Identificar los síntomas más centrales en las dos poblaciones.

Entre los pacientes con esquizofrenia aguda, los dos síntomas más fuertes fueron los delirios y la falta de cooperación.

Los análisis sistémicos revelaron que:

- Los síntomas negativos se correlacionan con otros síntomas de PANSS en pacientes con una exacerbación aguda de la esquizofrenia, pero no en pacientes con síntomas negativos predominantes.

- Los cinco factores de Mohr fueron bien respaldados por los análisis sistémicos para la población aguda, pero sólo tres (síntomas positivos, hostilidad y estado de ánimo) fueron respaldados por el análisis sistémico para la población con síntomas negativos predominantes.
- Los dos síntomas más fuertes basados en el número y la fuerza de las interacciones fueron delirios y falta de cooperación en la población aguda, y delirios y hostilidad en la población con síntomas negativos predominantes.

En la población con síntomas negativos predominantes los dos síntomas más fuertes fueron los delirios y la hostilidad.

¿Existe una relación entre los síntomas depresivos y los síntomas negativos en la esquizofrenia?

El profesor Correll también presentó un análisis sistémico de datos de 460 pacientes con esquizofrenia con síntomas negativos predominantes, diseñado para obtener información sobre la relación entre los síntomas depresivos y los síntomas de la esquizofrenia.

Los síntomas negativos son un grupo de síntomas independientes que se distinguen de los síntomas depresivos. Las conexiones más frecuentes e intensas fueron para la depresión medida por la PANSS, seguida por la depresión medida por la Escala para la Depresión de Calgary para la esquizofrenia, la ansiedad, la falta de juicio y perspicacia, y tensión, dijo el profesor Correll.

Los síntomas negativos fueron un grupo de síntomas independientes, diferenciado de los síntomas depresivos, y el modelo de factor Mohr-5 fue reconocido en el grupo general de síntomas.

Este simposio fue patrocinado por Gedeon Richter and Recordati.



La neuropatología Tau en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas



En este simposio titulado 'Neuropatología humana: Tau, una proteína clave en el cerebro humano', el Dr. Corey T. McMillan comenzó con una discusión sobre la estadificación y subtipificación de la proteinopatía de la proteína de unión al ADNTAR-43 (TDP-43), luego la Dra. Sònia Sirisi Dolcet presentó datos respecto a cómo en la enfermedad de Alzheimer (AD, del inglés *Alzheimer's disease*), la aparición de tau oligomérica sináptica puede ser un evento temprano. Más adelante la Dra. Jennifer S. Rabin discutió cómo puede surgir deterioro cognitivo a partir de las interacciones entre la angiopatía amiloide cerebral (AAC) y la beta amiloide parenquimatosa (A β) y la Dra. Frederique J. Hart de Ruyter presentó datos sobre la evaluación de la fosforilación de tau en la retina (p-tau) y A β en enfermedades neurodegenerativas. A continuación, la Dra. Jamie M. Walker discutió el uso de perfiles espaciales digitales de Nanostring (DSP) para detectar la expresión de proteínas en el hipocampo de personas con la enfermedad de Alzheimer, en comparación con las que no la tienen, y el simposio terminó con el Dr. Brian D. Hitt quien mostró datos de su trabajo en el desarrollo de anticuerpos para detectar la diseminación de tau en células *in vitro* y en el tejido cerebral.

Proteinopatías TDP-43: subtipificación y estadificación

Las proteinopatías TDP-43 tienen diferentes patrones de estadificación neuropatológica que, según el Dr. McMillan, no explican completamente la neuropatología mixta. El algoritmo para ayudar al modelado de progresión de la enfermedad, SuStaln (del inglés *Subtype and Stage Inference*) intenta identificar la propagación temporal y espacial del TDP-43 utilizando fotografías instantáneas de secciones transversales del cerebro a partir de los datos recopilados por imagenología. El estudio del Dr. McMillan comparó la

estadificación SuStaln utilizando clasificaciones neuropatológicas ordinales (0-3+) en 21 regiones anatómicas.

En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se identificó un patrón de estadificación mediante el cual la patología se desarrolla primero en la médula espinal, luego se propaga a la médula y a la corteza motora, para después propagarse a las cortezas frontal, angular y temporal. Hubo cierta incertidumbre con el modelo en las primeras etapas. En la degeneración lobar frontotemporal (DLFT), hubo más certeza del modelo, especialmente en las etapas intermedias de la enfermedad donde hubo un patrón generalizado de progresión. En la encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad de predominio límbico (LATE, del inglés *Limbic-predominant age-related*) \pm AD (*Alzheimer's disease*), en las primeras etapas hubo más certeza en el modelo. Aquí, la patología se mostró en la amígdala, que luego se extendió a través de los lóbulos temporales mediales, luego al cíngulo anterior, a la corteza orbitofrontal y luego a la corteza temporal lateral. Se encontraron similitudes y diferencias entre DLFT y LATE.

El algoritmo SuStaln puede contribuir a modelar la estadificación de la proteinopatía TDP-43

Los resultados de SuStaln relativos a los estándares neuropatológicos de la estadificación mostraron una buena correlación en general, excepto para ELA, donde hubo cierta incertidumbre. Mientras que, con algunos métodos de estadificación estándar, alrededor del 12% de los casos de DLFT no encajan en el patrón, con SuStaln la mayoría encaja. Además, se encontraron subtipos potenciales de ELA, DLFT y progresión de LATE homogénea.

La tau oligomérica sináptica temprana puede ocurrir en la enfermedad de Alzheimer

Se ha demostrado la acumulación de P-tau tanto de forma presináptica como postsináptica en personas con la enfermedad de Alzheimer. La Dra. Dolcet discutió cómo las semillas de tau generadas por

diferentes oligómeros fosforilados pueden preceder a la formación de ovillos y cuestionó si la tau oligomérica sináptica podría ser un evento temprano en la enfermedad de Alzheimer. Su trabajo utilizó tomografías de matriz en secciones seriadas de áreas visuales primarias y temporales en controles de salud (n=24; edad promedio 78.12) y personas con enfermedad de Alzheimer esporádica (n=29; edad promedio 83.69, estadios de Braak V-VI).

El cultivo de tau puede ocurrir prematuramente en la enfermedad de Alzheimer de forma tanto sináptica como postsináptica

Se encontró una disminución en la densidad sináptica excitatoria en personas con la enfermedad de Alzheimer en comparación con los controles, lo que se correlaciona con neuritas distróficas. Se descubrió que la P-tau y la P-tau oligomérica P22+ se colocan con la sinaptofisina en las sinapsis. Se encontraron formas de tau oligomérica P22+ en la sinapsis en casos de enfermedad de Alzheimer, incluidos oligómeros globulares en neuritas distróficas y fibrillas en las terminales sinápticas y postsinápticas. También se encontró tau oligomérica en regiones sin patología relevante para la enfermedad de Alzheimer. En la corteza temporal hubo una correlación positiva entre la tau oligomérica y los ovillos neurofibrilares; sin embargo, se descubrió que la tau oligomérica sináptica precede a la presencia de ovillos neurofibrilares. Aunque menos densa postsinápticamente, la presencia de tau oligomérica en estas regiones sugiere, dijo la Dra. Dolcet, que podría ser posible el cultivo de tau trans-sináptica. También concluyó que las formas patológicas de tau que aparecen de forma temprana en la enfermedad de Alzheimer pueden ser un futuro objetivo terapéutico.

Un vínculo potencial entre la carga vascular y la patología de la enfermedad de Alzheimer

La aparición de angiopatía amiloide cerebral (AAC), con una acumulación de amiloide en el sistema cerebrovascular, aumenta el riesgo de enfermedad



de Alzheimer. El estudio de la Dra. Rabin tuvo como objetivo examinar la relación entre la AAC, los depósitos de tau, el deterioro cognitivo y la carga de A β parenquimatosa y evaluar si la asociación entre la AAC y la disminución cognitiva está mediada por la carga de tau. La cohorte incluyó a participantes sin AAC o con AAC leve (n=1101; edad promedio al morir 89.9; 39.1% con demencia) o AAC de moderada a severa (n=621; edad promedio al morir 90.5; 56.0% con demencia). Antes de la muerte, la cognición se evaluó anualmente por una media de 8.8 años.

El deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer puede verse exacerbado tanto por la angiopatía amiloide cerebral como por la carga de A β

Se encontró una asociación positiva entre la AAC y la carga de placa neurítica, que disminuyó en los grupos con AAC severa, y entre la AAC y la carga tau. Cuando se estratificó por carga de A β , no hubo relación de la AAC en tau en casos de placa baja, pero sí en casos de placa alta. Se encontraron correlaciones entre la AAC, la carga de A β y el deterioro cognitivo, lo que, según la Dra. Rabin, sugiere que las dos primeras pueden promover al segundo. En los participantes con una alta carga de placa, se postuló que la asociación entre la AAC y el deterioro cognitivo está mediada por tau. Esto puede significar, comentó la Dra. Rabin, que la AAC acelera la carga de tau, que a su vez puede afectar la vasculatura, lo que requiere que ambas patologías sean un objetivo terapéutico.

¿Podrían las p-tau y A β retinales ser utilizadas en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas?

La Dra. Ruyter abordó la necesidad de contar con biomarcadores de fácil acceso, amigables con el paciente y de bajo costo para la enfermedad de Alzheimer. Las neuronas en la retina se pueden visualizar directamente de forma no invasiva y sus

estudios están dirigidos a evaluar la presencia de A β post mortem y de patología tau en la retina de personas con enfermedades neurodegenerativas (n=46; edad promedio 71.0) o controles cognitivos normales con (n=10, edad promedio 83.4) o sin (n=6; edad promedio 56.5) neuropatología de Braak. Las retinas se analizaron digitalmente para evaluar el área de superficie promedio con inmunorreactividad a los anticuerpos p-tau en las etapas tempranas y tardías de la enfermedad.

La p-tau retinal puede ayudar a predecir la carga de p-tau en el cerebro

Sólo en tres casos se detectó A β en la retina, incluido un caso con enfermedad de Alzheimer, sin observarse placas. Dependiendo del epitopo, la p-tau mostró una señal difusa en los casos de Alzheimer en comparación con ninguna en los controles. Hubo diferencias significativas en la cuantificación de la p-tau entre casos con la enfermedad de Alzheimer (n=17) y los controles y otras tauopatías (n=9) y controles. La p-tau sólo se encontró en la retina en las regiones de la periferia lejana y media, no en la región central. También se encontró que cuando la p-tau en la retina era baja, también lo era la p-tau en el cerebro. Sin embargo, esto no ocurre necesariamente a la inversa, lo que llevó a la Dra. Ruyter a concluir que la p-tau retiniana como marcador era específica, pero no sensible.

Uso de la proteómica espacial para determinar las diferencias en la neuropatología del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer, la tauopatía primaria relacionada con la edad y los individuos 'resistentes y resilientes'

La Dra. Walker habló sobre el DSP de Nanostring. Aquí, se examinó la expresión de proteínas con 73 anticuerpos oligoconjugados fotoescindibles por UV ('tecnología múltiple') en secciones del hipocampo (CA1, CA2, corteza entorrinal) con 18 regiones de interés por diapositiva, incluidas neuronas con o sin ovillos neurofibrilares y el microentorno neuronal inmediato. La expresión de proteínas se examinó en personas con la enfermedad de Alzheimer o tauopatía primaria relacionada con la edad, en comparación con las que no las tenían (cohortes 'resistentes' y 'resilientes').

Los niveles de expresión de proteínas difieren entre personas con o sin enfermedad de Alzheimer o tauopatía primaria relacionada con la edad

La Dra. Walker encontró una correlación entre los ovillos neurofibrilares en las neuronas y una mayor expresión de las proteínas de procesamiento Ab y proteínas ubicadas en el ovillo, las cuales, postuló, "refuerzan la suposición de que la patología del ovillo y de la placa pueden desarrollarse sinérgicamente en la enfermedad de Alzheimer". También se mostró una expresión significativamente mayor en los casos 'resistentes' y 'resilientes' de proteínas involucradas en la degradación de proteínas mal plegadas, el procesamiento de amiloide, el mantenimiento de la integridad neuronal y la eliminación del colesterol. En los casos de tauopatía primaria relacionada con la edad y 'resistentes' hubo niveles más altos de marcadores de microglía. La Dra. Walker concluyó que la 'resistencia' y la 'resiliencia' pueden estar relacionadas con una mayor expresión de proteínas protectoras e integridad neuronal.

Desarrollo de anticuerpos para detectar cultivos de tau en la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías

Investigación previa muestra que incluso los monómeros tau pueden ser semillas, siendo clave un dominio de horquilla dentro de la terminal final del dominio de repetición R2. El cultivo de tau ha sido detectado por el Dr. Hitt utilizando para su evaluación un biosensor de transferencia de energía de resonancia de Förster (FRET por sus siglas en inglés). Aquí, el dominio de repetición de tau se acopla a un biosensor de modo tal que se produzca una señal FRET cuando las semillas de tau ingresan a una célula *in vitro* y desencadenan la agregación. Esto se puede visualizar y cuantificar utilizando citometría de flujo. El Dr. Hitt pretendía producir

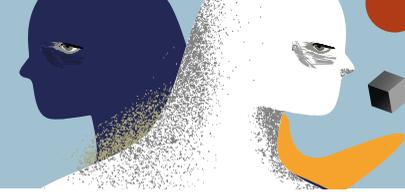
anticuerpos monoclonales para antígenos péptidos lineales en las transiciones R1-R2 y R1-R3 del dominio de repetición, sustituyendo en un residuo de prolina fluorada que favorece las confirmaciones de cultivo.

Después de la generación de anticuerpos, se seleccionaron las formas más sensibles y específicas para detectar tauopatías de la enfermedad de Alzheimer frente a las que no correspondían a la enfermedad, denominadas MD2.2 y MD3.1. Mientras que en los cerebros en control no hubo actividad de cultivo, en los cerebros con la enfermedad de Alzheimer, la mayor parte de la actividad de cultivo se encontró en el inmunoprecipitado, lo que muestra que los anticuerpos enlazan a las semillas de tau de manera eficiente. Esto fue similar en los cerebros con parálisis supranuclear progresiva, pero en los cerebros con degeneración corticobasal y cerebros con enfermedad de Pick, la mayor parte de la actividad de cultivo quedó en el sobrenadante, por lo que los anticuerpos no fueron tan sensibles a enlazar las semillas tau.

Los anticuerpos para las semillas tau pueden revelar diferencias neuropatológicas entre tauopatías

La tinción tisular mostró MD2.2/MD3.1 en los casos de enfermedad de Alzheimer en agregados granulares perinucleares sin fibrillas neuríticas, mostrándose una cantidad menor en los casos de parálisis supranuclear progresiva y poca tinción en los casos de la enfermedad de Pick o en la degeneración corticobasal. En conclusión, se demostró que los anticuerpos MD2.2 y MD2.1 son nuevos agentes anti tau cuyo blanco es la tau apta para cultivos, pero no la tau inerte, predominantemente en los casos de enfermedad de Alzheimer y parálisis supranuclear progresiva. Estos pueden ser útiles como herramientas para estudiar el cultivo de tau en el tejido.

Para uso exclusivo para el profesional de la salud.



El modelo de glutamato en la psicosis



En la sesión principal del 35.º Congreso del ECNP (Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología [*European College of Neuropsychopharmacology*]) en Viena, Austria (del 15 al 18 de octubre), la profesora Bitá Moghaddam (*Oregon Health and Science University, Portland, EE. UU.*) discutió cómo se pueden utilizar modelos animales para ayudar a comprender la patología cerebral subyacente de la esquizofrenia. El procesamiento cortical implica la neurotransmisión del glutamato con la identificación del papel de los receptores metabotrópicos Glu2/3 en la psicosis, lo cual conduce a ensayos farmacológicos dirigidos a este receptor. Si bien los estudios iniciales no tuvieron éxito de forma general, mejores resultados fueron obtenidos en pacientes con enfermedad temprana. El papel de los subtipos del receptor de glutamato de tipo ionotrópico N-metil-D aspartato (NMDA) en la esquizofrenia también es conocido. Una subunidad de los mismos, GluN2A, expresada desde una edad temprana, es propuesta por la profesora Moghaddam como una parte involucrada en el desarrollo de los primeros síntomas de la esquizofrenia. Cuando la expresión de GluN2A es removida en ratas durante la adolescencia temprana, sus estudios mostraron deficiencias en el comportamiento asociadas con anomalías en la organización perceptiva. Como tal, esto podría ser un modelo válido de uso cuando se investigan posibles terapias para personas con esquizofrenia.

El receptor de glutamato en pacientes con esquizofrenia

De acuerdo con la profesora Moghaddam, existe un estancamiento en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que aún hay un entendimiento limitado de su patología subyacente. El uso de modelos animales es una forma de ayudar a esta comprensión y de probar hipótesis mecanicistas específicas. Dichos modelos pueden ser usados para construir primero un panorama de la etiología, luego de la fisiopatología y luego de los síntomas específicos. Sin embargo, modelar la esquizofrenia en animales es complicado ya que las dinámicas temporales del padecimiento son difíciles de replicar.

El procesamiento cortical en pacientes con esquizofrenia está relacionado a una disfunción provocada por el glutamato

El procesamiento cortical, dominado por una neurotransmisión dirigida por el glutamato, es disfuncional en pacientes con esquizofrenia. La sinapsis del glutamato tiene un gran número de objetivos farmacológicos, y estudios electrofisiológicos en la corteza prefrontal de la rata luego de administrarle fenciclidina (PCP), ketamina, o MK801 encontraron que estos conducen a una profunda excitación. Esto ayudó al laboratorio de la profesora Moghaddam a identificar al receptor metabotrópico Glu2/3 (mGlu2/3) como un objetivo, y condujo a ensayos clínicos de fármacos activadores del receptor mGlu2/3. Los resultados mostraron que el tratamiento de 4 semanas condujo a una disminución del 32% en las puntuaciones totales de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo, PANSS (del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale*). Esto fue similar a la disminución del 40% con la olanzapina, pero el agonista mGlu2/3 no fue asociado con síntomas extrapiramidales, aumento de peso o elevación de la prolactina. Sin embargo, aunque en general los amplios ensayos de la Fase III no replicaron resultados, fueron exhibidas mejoras significativas en pacientes con enfermedad temprana, lo cual quiere decir, de acuerdo con la profesora Moghaddam, que

este puede ser el mejor momento para intervenir con un fármaco de este tipo.

Factores genéticos en la esquizofrenia

Los estudios también apuntan al papel de los subtipos de receptores ionotrópicos del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). Estudios genómicos a gran escala muestran la convergencia de asociaciones de variantes tanto comunes como raras, relacionadas con un puñado de genes en pacientes con esquizofrenia. Por ejemplo, se ha identificado que el gen GRIN2A, que codifica una subunidad del receptor NMDA llamada GluN2A, tiene un papel en el riesgo de enfermedad de moderado a sustancial, dependiendo de la variante. Aunque hay poca o ninguna expresión de GluN2A al nacer, esta evoluciona durante los primeros dos años de vida a niveles adultos. La profesora Moghaddam propuso, por lo tanto, que los síntomas de la esquizofrenia relacionados con la pérdida de la función de GRIN2A no evolucionarían sino hasta el período de pre adolescencia/ adolescencia, cuando los niveles adultos están siendo alcanzados. La profesora presentó un trabajo realizado en su laboratorio que mostró que en ratas, los niveles de GluN2A permanecieron estables durante el periodo de desarrollo adolescente (desde el día 21) en la corteza prefrontal medial, el hipocampo, el estriado dorsal y el núcleo accumbens (Kielhold y otros, sin publicar).

Los estudios genómicos mostraron una serie de genes relacionados con la esquizofrenia

Deficiencias del modelado de la esquizofrenia en animales

También se exhibe en la esquizofrenia la aparición de anomalías dopaminérgicas en la adolescencia, que se correlacionan con síntomas positivos y psicosis temprana. Las neuronas de dopamina están localizadas en la sustancia negra (SN) y en el área tegmental ventral (ATV). El trabajo de los colegas de la profesora Moghaddam encontró que, en contraste con



las regiones mencionadas anteriormente, en ratas, se experimentó una disminución significativa de GluN2A en desarrollo en estas áreas (Kielhold y otros, sin publicar). Esto puede explicar, postuló Moghaddam, porqué los síntomas positivos relacionados a la dopamina de la esquizofrenia no se manifiestan sino hasta la adolescencia tardía. Esto ha sido replicado en una rata laboratorio (*knockout rat* o KO) con el GRIN2A removido, en la que, durante la adolescencia temprana, atacar las neuronas de dopamina en el área tegmental ventral (VTA) y en la sustancia negra (SN), utilizando virus generados por tecnología CRISPR e impulsados por el sistema Cre, condujeron a la disminución de la expresión y pérdida de la función de GluN2A. En este modelo, no se encontraron grandes diferencias de comportamiento en la locomoción de referencia, y el aprendizaje simple guiado por recompensas no se vio afectado (Kielhold y otros, sin publicar); sin embargo, se presentaron otros comportamientos que pueden presentar anomalías en la organización perceptiva.



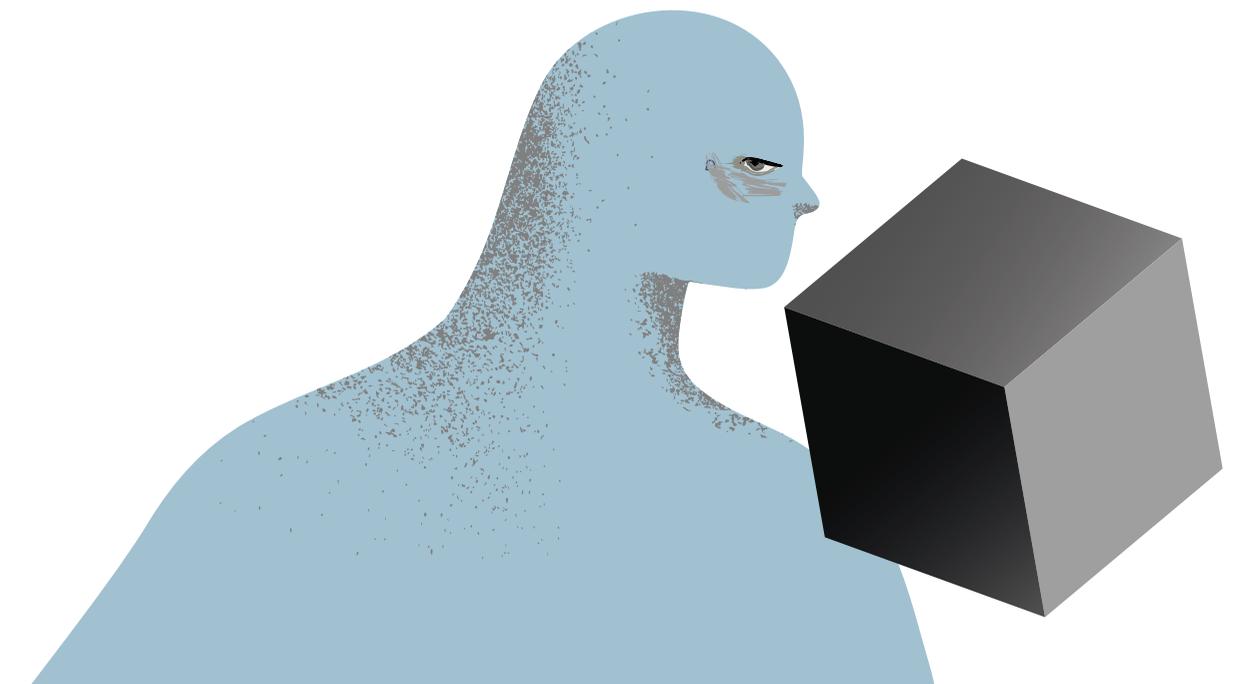
Los síntomas positivos de la esquizofrenia relacionados con la dopamina generalmente surgen en la adolescencia tardía

En la tarea de proporción progresiva, un animal tiene que responder a un estímulo con una acción, pero el número de veces necesarias para responder antes de obtener una recompensa aumenta progresivamente. Durante esta tarea, las ratas de tipo salvaje (WT, del inglés *wild-type*) exhiben una pausa posterior al refuerzo en la que se detienen durante periodos de tiempo más largos antes de obtener su recompensa, a medida que aumenta la proporción de exigencias. Se propone que este es un periodo en el que el animal evalúa si el esfuerzo vale la pena. Las ratas KO tienen una gran reducción en la pausa, lo que la profesora Moghaddam postuló se debe a una organización perceptiva alterada (Kielhold y otros, sin publicar). Esto podría deberse, dijo, a una menor influencia del contexto, problemas para optimizar la asignación de esfuerzos o una disminución en la capacidad para que su comportamiento sea influenciado por los estímulos negativos.

En una tarea pavloviana, un tono estaba asociado a una recompensa y una luz a una descarga. Una vez que una rata ha aprendido esto, las señales se cambian. En las ratas WT, cuando un estímulo comienza siendo adverso y cambia a gratificante, gradualmente buscan más recompensas, pero con vacilación en comparación con casos en que el estímulo inicial era gratificante. En las ratas KO, si bien aprenden a evitar el estímulo adverso, tan pronto como se convierte en recompensa, rápidamente aprenden a reaccionar a él, sin la vacilación observada en las ratas WT (Kielhold y otros, sin publicar). La profesora Moghaddam propone que esto se debe a deficiencias en la capacidad de usar retroalimentación o representación mental para guiar el comportamiento, o a inferencias defectuosas y acumulación de evidencia. Esto puede reflejar hallazgos en pacientes con esquizofrenia.

Actualmente se están investigando los moduladores alostéricos positivos de NMDA que contienen GluN2A. Si se demuestra que este tipo de medicamentos son seguros para el uso humano, la profesora Moghaddam postula que podrían usarse en versión animal para descubrir y evaluar tratamientos para síntomas positivos.

Para uso exclusivo para el profesional de la salud.





Estigma asociado con las enfermedades mentales; sus consecuencias adversas y estrategias para resolverlo



Ansiedad, Depresión, Bipolaridad, Esquizofrenia

Mucha gente que podría beneficiarse de los servicios de salud mental elige no hacerlo debido al estigma, particularmente ante el riesgo de desaprobación social o una autoestima disminuida — resolver el estigma que rodea a la salud mental mejoraría el uso de los servicios y sus resultados.

CONSECUENCIAS ADVERSAS DEL ESTIGMA

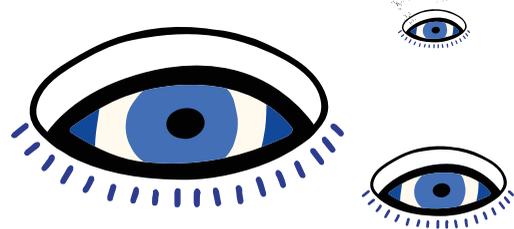
El estigma produce una variedad de efectos adversos en las personas con enfermedades mentales.

Una revisión sistemática de 45 artículos reveló una relación negativa entre el autoestigma y variables psicosociales, tales como la esperanza, autoestima y empoderamiento; el autoestigma fue también positivamente asociado con la severidad de los síntomas psiquiátricos y negativamente asociado con la adherencia al tratamiento.

Elusión de los servicios de salud mental

El **estigma es el mayor obstáculo** para buscar atención a la salud mental y un mejor estilo de vida para cientos de millones de personas alrededor del mundo.

ESTRATEGIAS PARA ABORDAR Y RESOLVER EL ESTIGMA

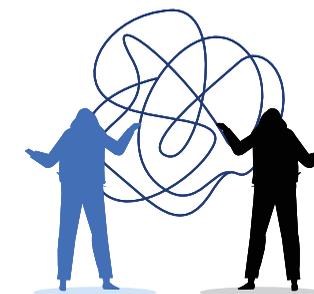
Estigma público

El estigma público es común dentro de todos los niveles de la sociedad, incluyendo los profesionales médicos, y es la reacción de la población general hacia las personas con enfermedades mentales basada en estereotipos (creencias), prejuicio y discriminación.



Autoestigma

El autoestigma corresponde a la internalización de la vergüenza, la culpa y de una pobre autoimagen que experimenta la población con enfermedades mentales y causado por la aceptación de estereotipos sociales, prejuicio y discriminación.



Involucrar a personas con experiencia vivida

Tradicionalmente, las campañas en contra del estigma han sido lideradas por organizaciones y profesionales de la salud mental, pero es cada vez más notable que son más efectivas cuando estas involucran también a personas con experiencia vivida.



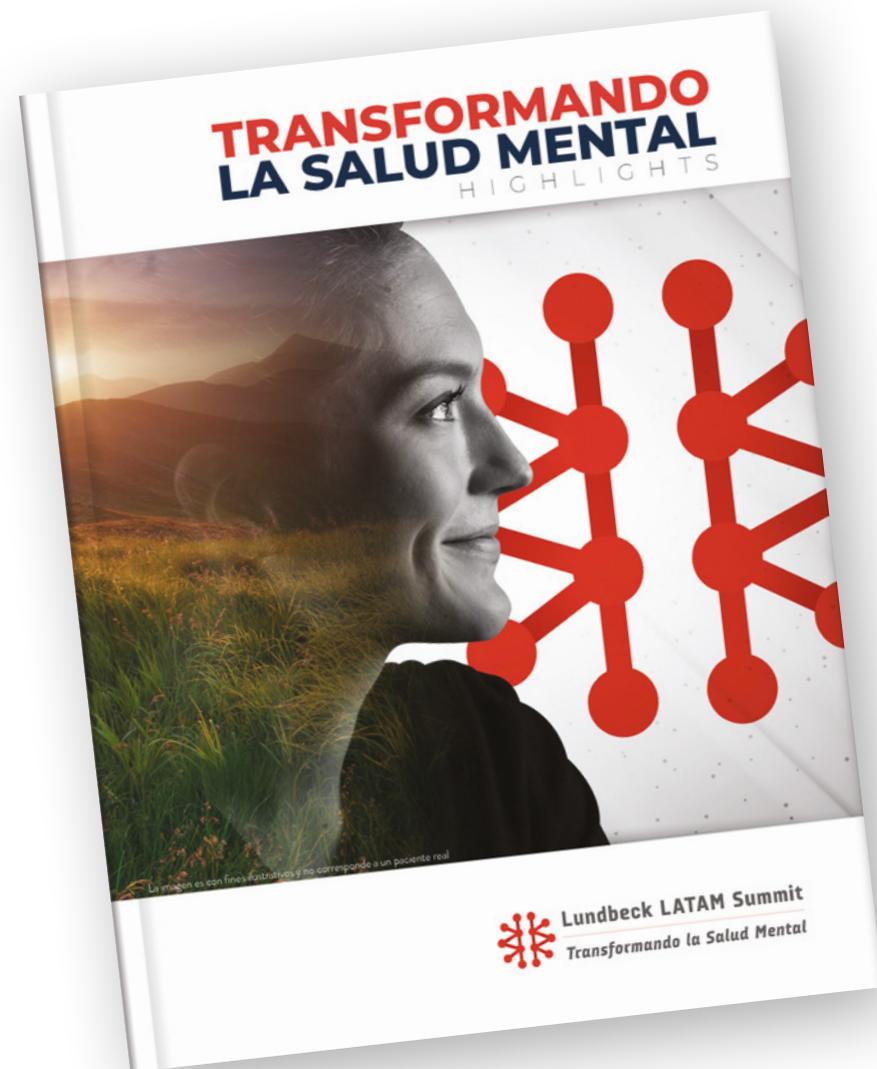
Crear conciencia sobre la salud mental

Las iniciativas de concientización contra el estigma para la población en general incluyen medios tradicionales y redes sociales que presentan documentales y programas de entrevistas (en lugar de dramas que podrían dar tonos sensacionalistas a las enfermedades mentales y reforzar caracterizaciones negativas) además de eventos populares masivos tales como maratones y festivales.

Para uso exclusivo para el profesional de la salud.



Consulte el e-book
“Lundbeck Latam Summit” y
manténgase actualizado en las estrategias y
perspectivas terapéuticas sobre la salud mental.



<https://latam.progress.im/es/eventos>

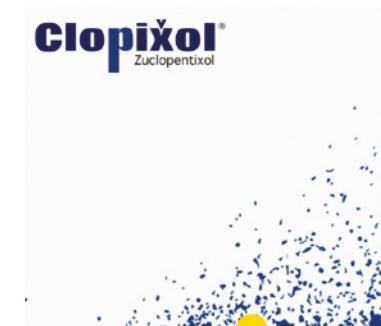


Nuestros Productos

DEPRESIÓN



ANTIPICÓTICOS



DEMENCIA





Descubra **nuevos contenidos** de interés clínico en PIM TV

Reviva nuestros Stand Alones:

- Neuroscience Selected Topics 7
- Lundbeck Latam Summit
- Experiencia e Innovación en Depresión
- Explorando la Mente y sus Desafíos



Nueva secciones

- **Lo original importa más que nunca**



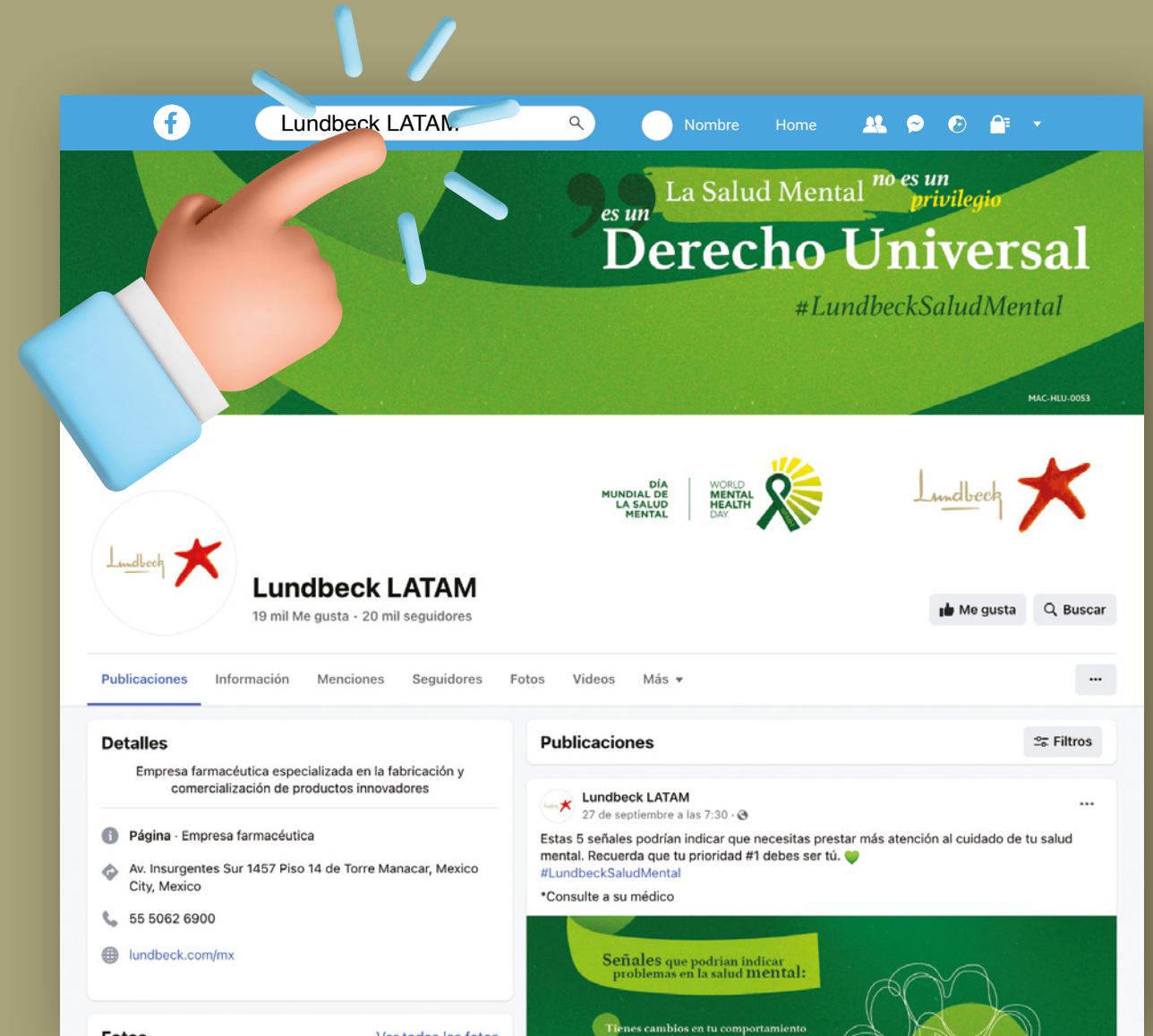
- **Brintellix Play**



Nuevos capítulos en Lexflix



Síguenos en Facebook y manténgase actualizado sobre contenido relacionado con la salud mental.



Forme parte de la comunidad Lundbeck en Facebook
<https://www.facebook.com/LundbeckLATAM>

Conozca cómo:

○ Registrarse en Progress In Mind



1. Encuentre el menú "Regístrate aquí"



2. Introduzca su correo electrónico



3. Establezca una contraseña



4. Llene el formulario



5. Acepte el aviso de privacidad
6. Valide su registro al correo electrónico enviado



7. ¡Ya es parte de Progress In Mind!

○ Recuperar contraseña



1. Dé clic en "Solicitar una nueva contraseña"



2. Escriba el correo electrónico con el cual se registró



3. Verifique en su bandeja de entrada para recuperar la contraseña



4. Siga las instrucciones para cambiar su contraseña



5. ¡Listo! El sistema validará los datos y pronto le dará acceso a Progress In Mind

○ Iniciar sesión



1. Localice el menú de inicio de sesión



2. Escriba sus datos y dé clic en el botón de inicio de sesión



3. ¡Listo! Ya tiene acceso al contenido médico y científico más completo en neurociencias