

DISFUCIÓN EJECUTIVA Y SU TRATAMIENTO MEDIANTE NEUROMODULACIÓN EN PACIENTES CON ICTUS FRONTAL O DE GANGLIOS BASALES.

Laura Amaya-Pascasio
Grupo 18 – Dra. Patricia Martínez Sánchez



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA



TORRECÁRDENAS
Hospital Universitario



ceinsa/UAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS

Servicio de Neurología

Patricia Martínez Sánchez (IP RICORS)

Laura Amaya Pascasio

Antonio J Rodríguez Sánchez (biólogo post-doc)

Cristina del Toro Pérez

Miguel Quesada López

Antonio Arjona Padillo

Francisco J. Fernández Pérez

Marina Blanco Ruiz

María Victoria Mejías Olmedo

Irene Andrade Andrade (enfermera)

Servicio de Psiquiatría

Miguel Soto Ontoso

Unidad de Investigación Biomédica

Juan Manuel García Torrecillas

Pedro David Urquiza Ortiz



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Psicología

CLÍNICA

Pilar Flores Cubos (IP)

José García Pinteño

Ana Sánchez Kuhn

Fernando Sanchez Santed

Pilar Fernández Martín

José Juan León Domene

Cristina Uceda Sánchez

BÁSICA

Margarita Moreno Montoya (IP)

Antonio José Rodríguez Sánchez

Natalia de la Heras

Elena Martín González

Facultad de Ciencias de la Salud

Tania Romacho Romero

CARACTERIZACIÓN CONDUCTUAL Y DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN PACIENTES CON ICTUS FRONTAL Y DE GANGLIOS BASALES.

Proyecto: Conceptualización transdiagnóstica del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y el Trastorno Obsesivo-Compulsivo desde los Criterios de investigación por dominios (TRANS-IMPULSE)

INTRODUCCIÓN. Funciones Ejecutivas

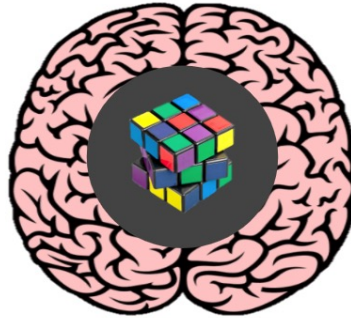
Procesos cognitivo que permiten autorregular y dirigir la conducta un objetivo.

INHIBICIÓN

**Cancelación/modulación
de respuestas automáticas**

MEMORIA DE TRABAJO

**Capacidad para almacenar y
manipular información de
forma temporal**



FLEXIBILIDAD COGNITIVA

**Habilidad para adaptarnos a
factores cambiantes**

TOMA DE DECISIONES:

Capacidad para elegir la opción más ventajosa

INTRODUCCIÓN. Funciones Ejecutivas

Entre 19-75% de pacientes con ictus presentan disfunción ejecutiva.

Alteración control
inhibición



CONDUCTA IMPULSIVA
(No adaptada a necesidades/consecuencias)

Déficit flexibilidad
cognitiva



CONDUCTA RÍGIDA
(No modulada en función de cambios del medio)

DIFICULTA ADAPTACIÓN SOCIO-LABORAL, FAMILAR TRAS EL ICTUS
↑ DISCAPACIDAD ↓ CALIDAD DE VIDA,

OBJETIVOS

- 1) Evaluar el funcionamiento ejecutivo de pacientes con ictus frontal o en ganglios basales comparados con sujetos sanos.
- 2) Específicamente, analizar la presencia de **toma de decisiones impulsiva e inflexibilidad cognitiva** en esta población de pacientes.
- 3) Analizar el patrón de **conectividad funcional de reposo** de los pacientes con ictus y compararlo con el grupo control.



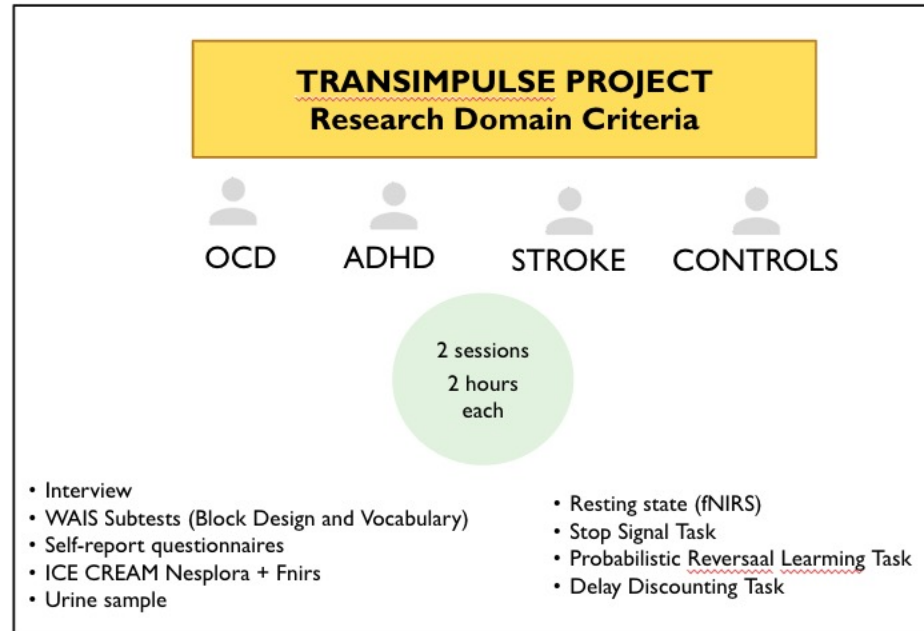
METODOLOGÍA

Estudio observacional Caso-Control. Edad: 18-55 años.

GRUPO 1: Sujetos con ictus frontal o ganglios basales > 6 meses (TC/RM craneal).

GRUPO 2: Sujetos pareados edad-sexo sin patología neurológica/psiquiátrica

Exclusión: Abuso de sustancias, afasia severa.



METODOLOGÍA

Inhibición motora

Stop Signal Task

Memoria de
trabajo

**Realidad virtual
(ICE CREAM)**

Flexibilidad
cognitiva

**Tarea de aprendizaje
inverso probabilístico
(PRLT)**

Toma decisiones
impulsivas

**Tarea de Descuento
Por Demora (DDT)**

Conectividad funcional:
a) Reposo
b) Tarea: Ice Cream

**Espectroscopia funcional
de infrarrojo cercano
(fNIRS)**



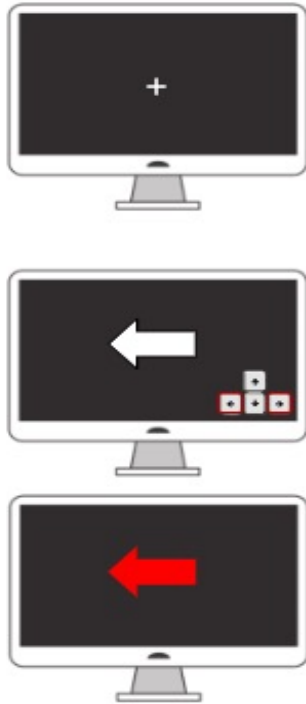
Stop Signal Task

Evalúa **inhibición motora**



Stop Signal Task

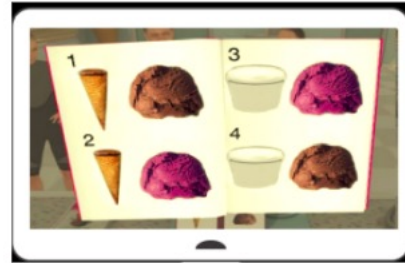
Evalúa **inhibición motora**



Verbruggen et al, 2019

ICE-CREAM

Evalúa **memoria de trabajo**



Climent Martínez et al, 2014

Tarea de aprendizaje inverso probabilístico (PRLT)

Evalúa flexibilidad:

Adaptar la respuesta a las contingencias cambiantes del medio.

Variable evaluada:

Número de respuestas correctas

2 bloques 80:20%

2 bloques 70:30%



“Cada figura le dará o le quitará puntos. A veces será correcta y a veces incorrecta (quitará puntos). Una de las figuras tenderá a ser más veces correcta que la otra. Averigüe cuál y elijala siempre. En algún momento puede que la figura correcta cambie”.

Tarea de Descuento por Demora (DDT)

Evalúa toma de decisiones impulsivas:

Rechazar recompensas demoradas de mayor valor frente a inmediatas de menor valor.

$$k = \frac{\frac{A}{V} - 1}{D}$$

k : parámetro robusto usado para medir la toma de decisiones impulsivas.

A más k, mayor descuento, mayor impulsividad.

* V = Recompensa pequeña e inmediata; A = cantidad grande y demorada; D = demora asociada a A .

MacKillop et al., 2011; Lawyer, & Reilly, 2010; Hurst et al., 2010.



Monetary Choice Questionnaire (MCQ). *Norbury, 2017*
Informatizado. 3 magnitudes de refuerzo / 6 demoras.

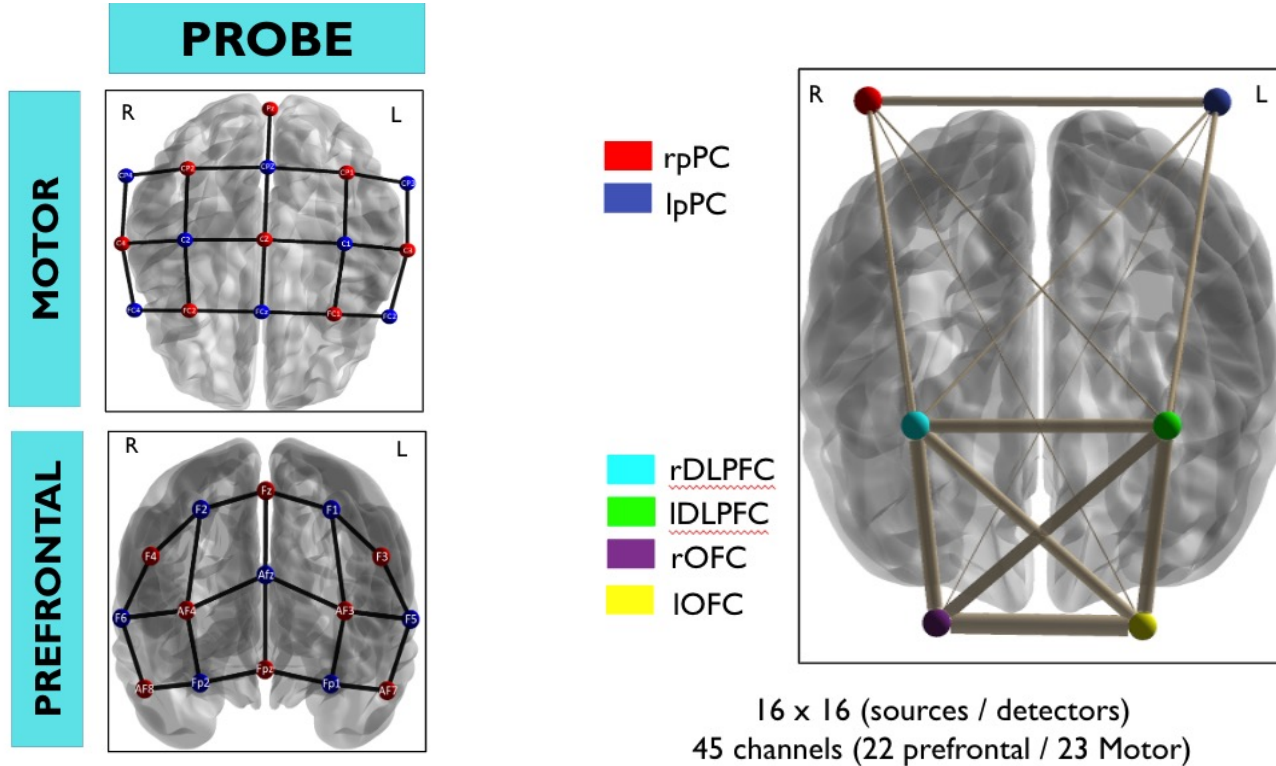
Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS)

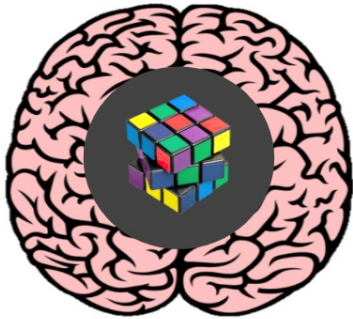
Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano

- Evalúa cambios en la oxigenación y volumen sanguíneo en relación con la actividad cerebral.
- Emisión de luz infrarroja que es absorbida por la sangre y refleja el espectro la hemoglobina con y sin oxígeno.
- Cambios en Oxi-Desoxi hemoglobina -> Grado de activación cortical cerebral.



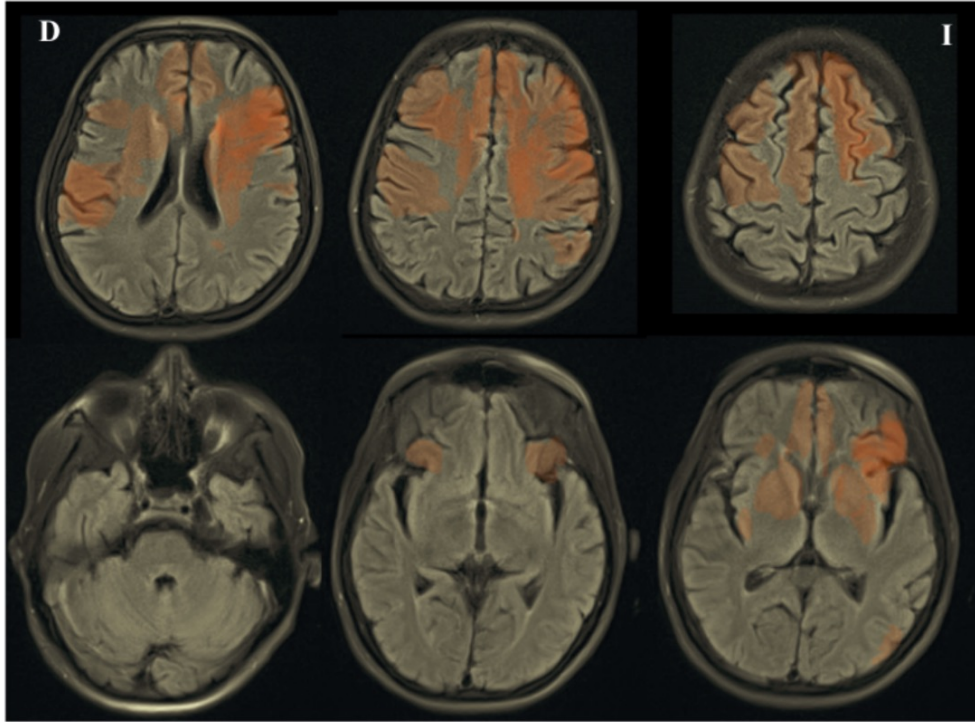
Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS)





RESULTADOS

CASOS



N = 18

Lado derecho: 5 (27,8%)

Bilateral: 3 (16,6%)

Subcortical: 2 (5,5%)

Isquémico: 13 (72,2%)

Volumen medio lesión 15,9 mL (DE 14,5)

Mediana rankin (RIQ): 2 (1-2)

Meses desde el ictus, media (DE): 26 (23,8)

PARTICIPANTES

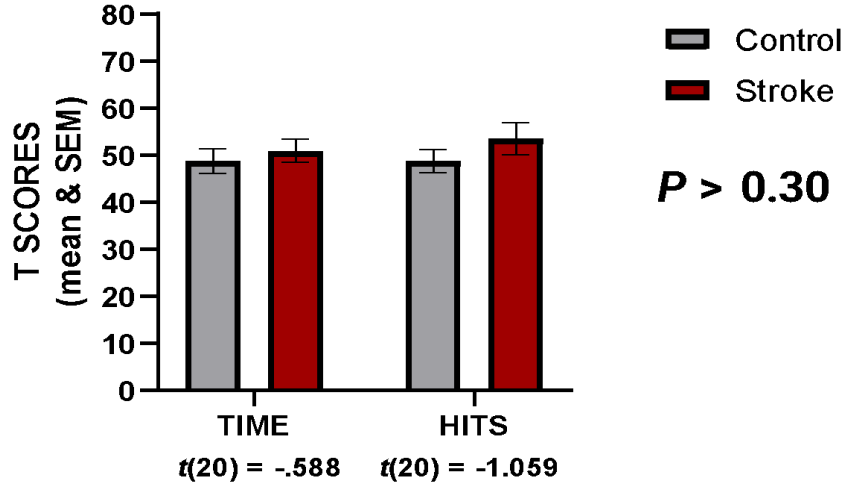
Incluidos 33 sujetos. Edad media: 48 (DE 4,6). Hombres: 19 (57,6%).

	CASOS: ICTUS N=18	CONTROLES: SANOS N= 15	<i>p</i>
Edad (media, DE)	49,3 (4,1)	46,5 (4,8)	0,08
Hombres (n,%)	7 (46,7%)	12 (66,7%)	0,28
Educación superior (n,%)	5 (27,7%)	10 (66.6%)*	0,03
Aciertos Memoria Trabajo (media, DE)	53,46 (3,36)	48,67 (2,45)	0,56
Reacción Stop Signal Task (media, DE)	283,8 (32,85)	220 (39,57)	0,08
K100	0,024 (0,029)	0,004 (0,006)*	0,02
K1000	0,018 (0,029)	0,001 (0,002)*	0,02
Depresión (media, DE)	58,5 (7,7)	55,9 (4,8)	0,49
Ansiedad (media, DE)	58,3 (5,9)	53,3 (3,4)*	0,01

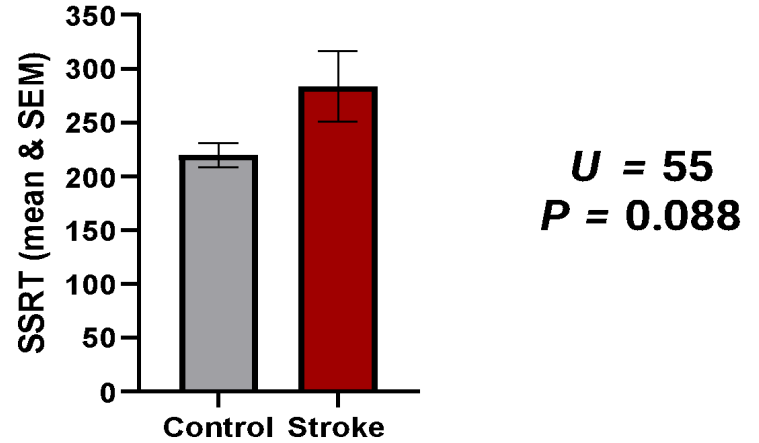
* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre grupos.

Resultados funciones ejecutivas

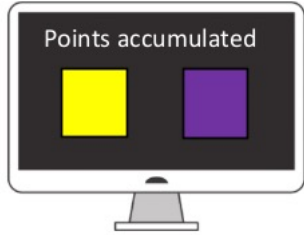
WORKING MEMORY



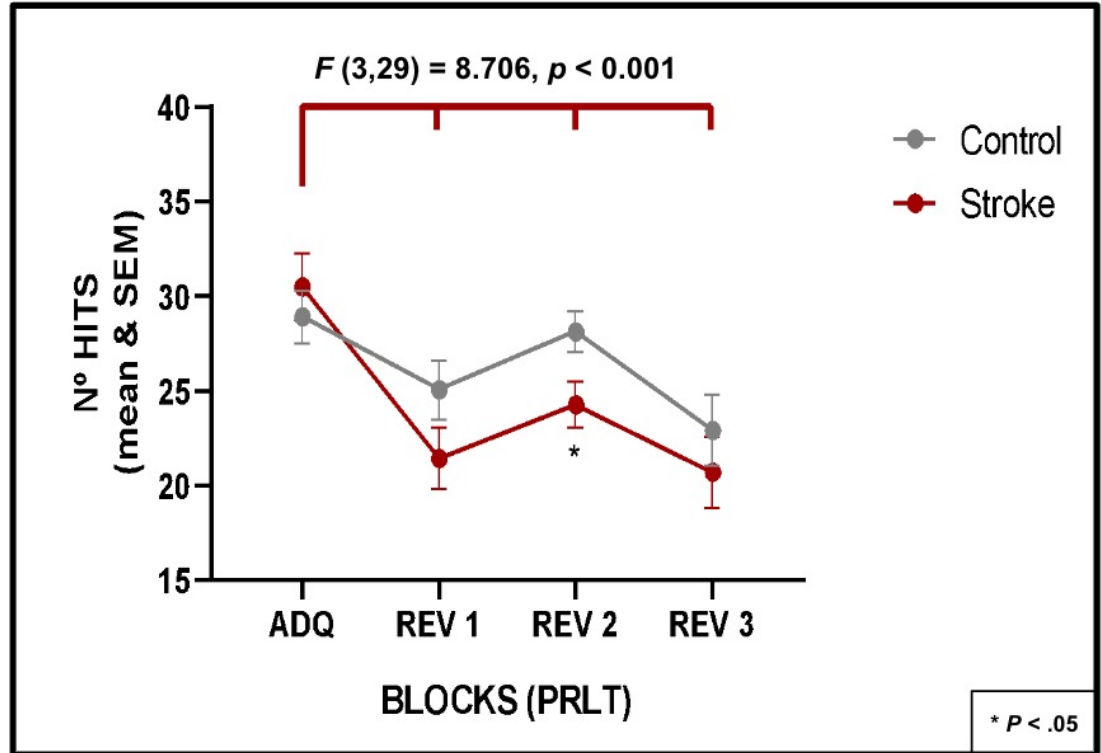
MOTOR INHIBITION



Resultados funciones ejecutivas

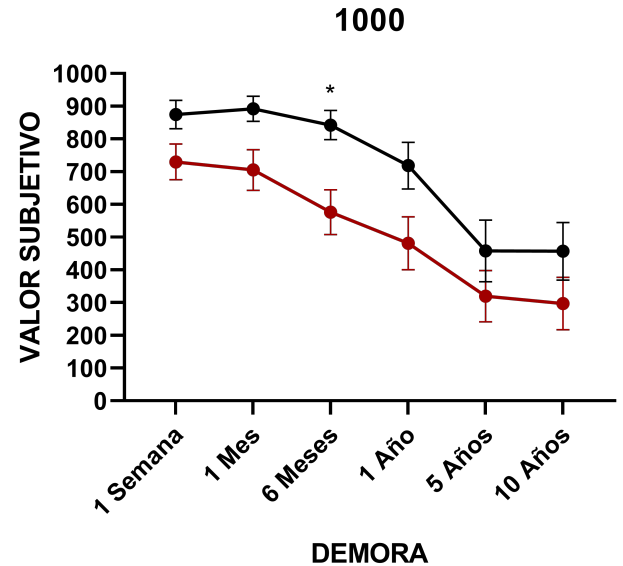
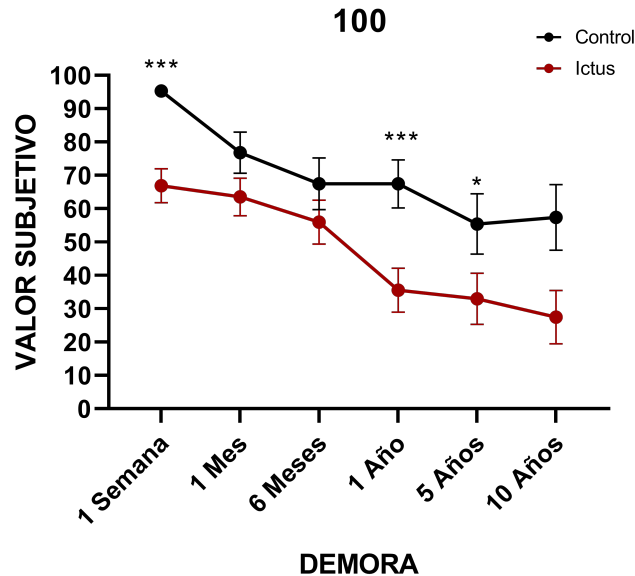
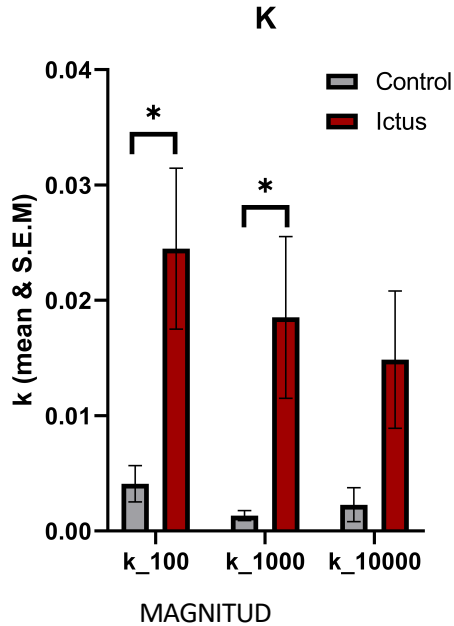
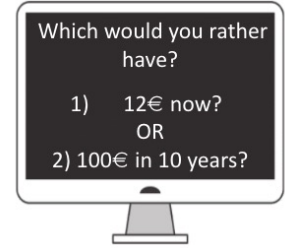


FLEXIBILIDAD COGNITIVA (Aprendizaje inverso probabilístico)

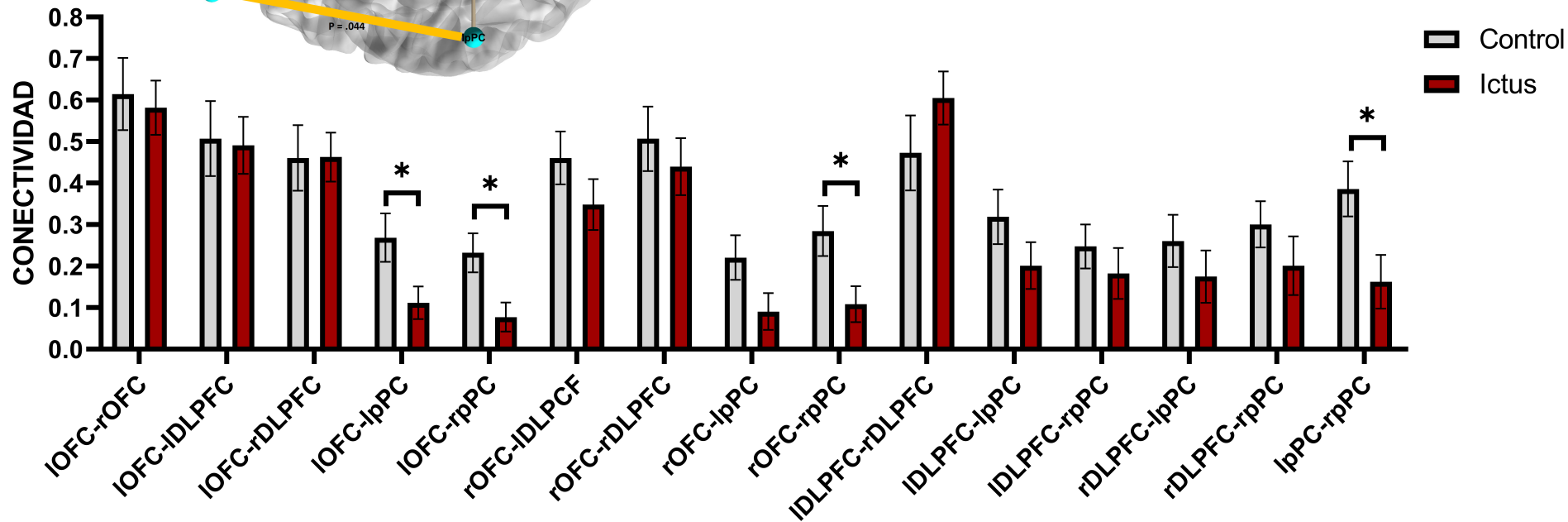
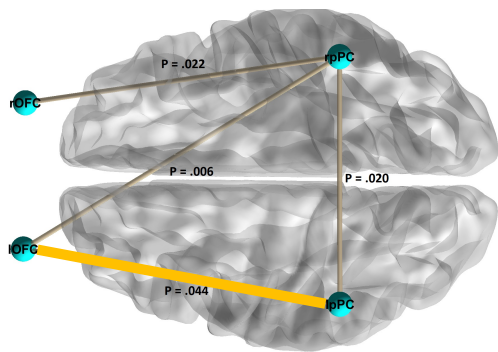


Resultados funciones ejecutivas

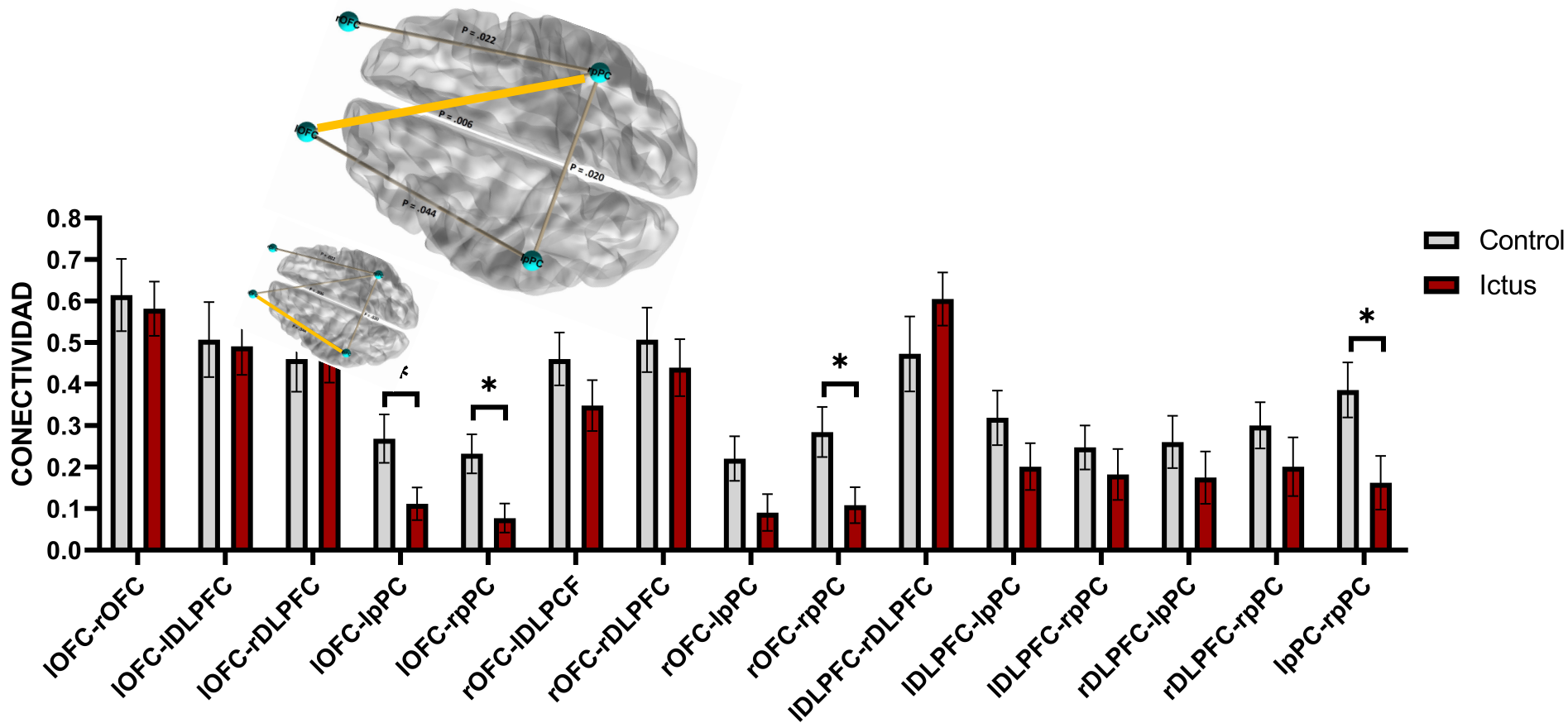
DECISIONES IMPULSIVAS (Descuento por demora)



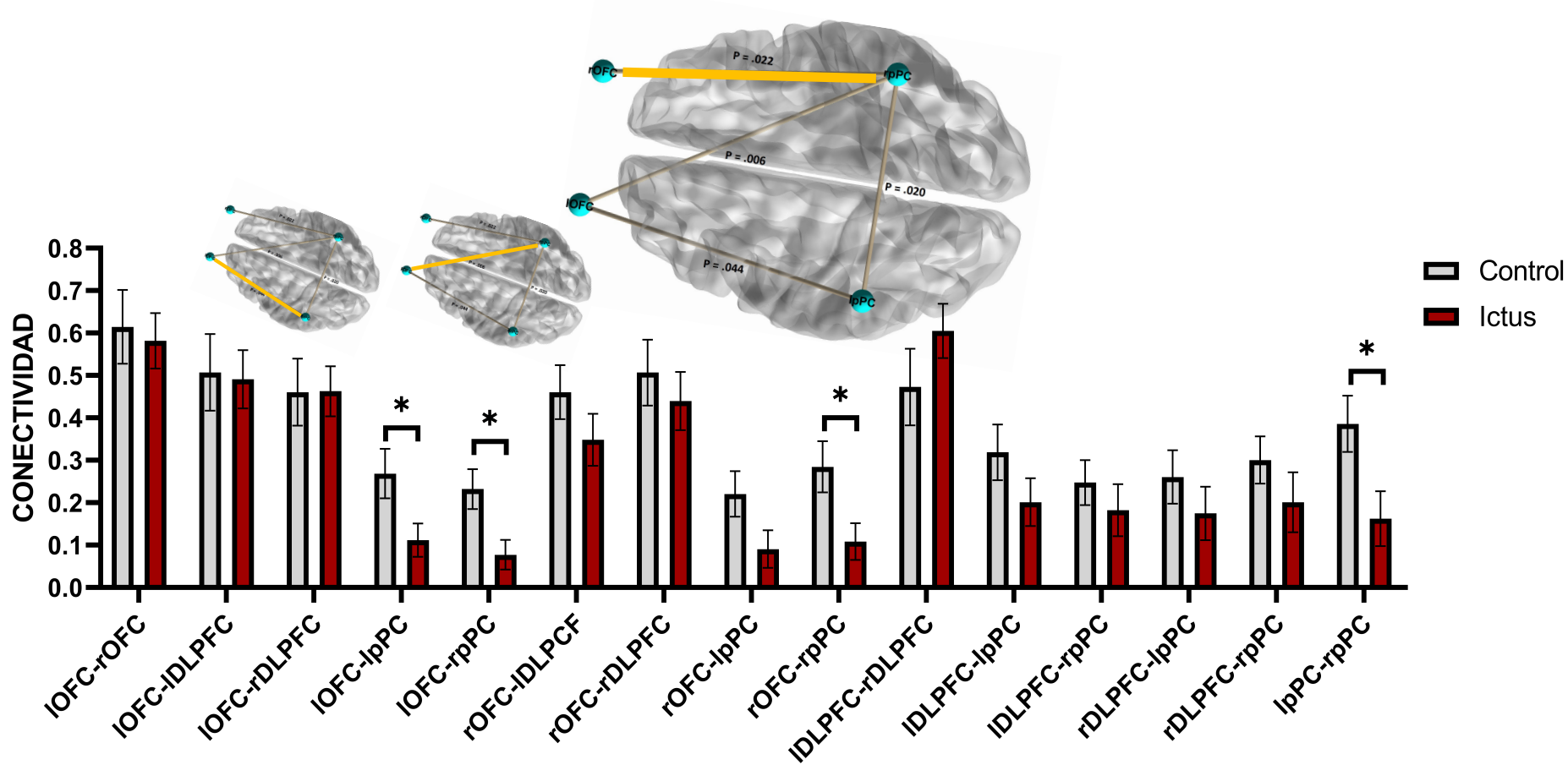
Conectividad funcional de reposo



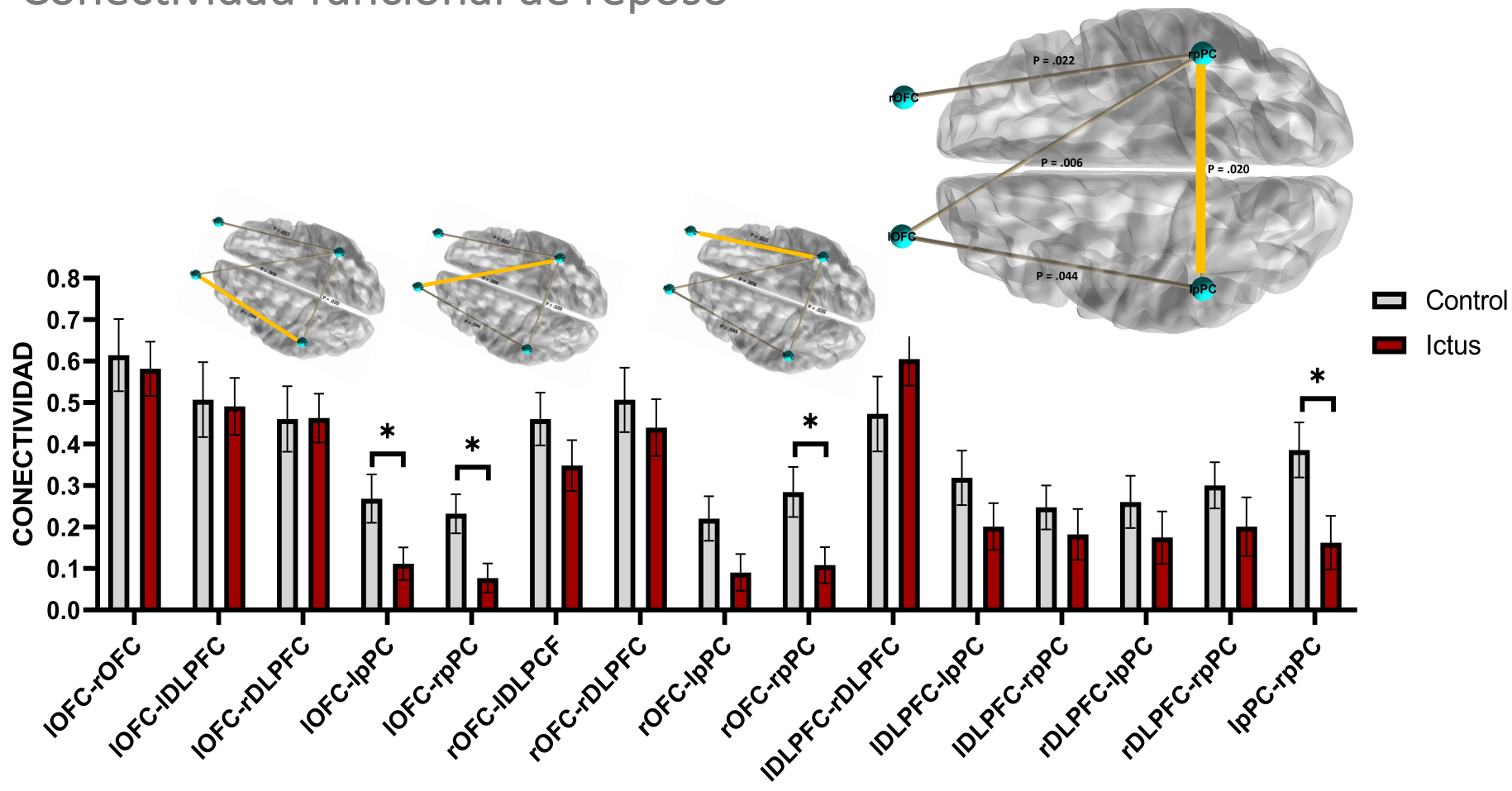
Conectividad funcional de reposo



Conectividad funcional de reposo



Conectividad funcional de reposo



DISCUSIÓN

Pacientes con ictus:

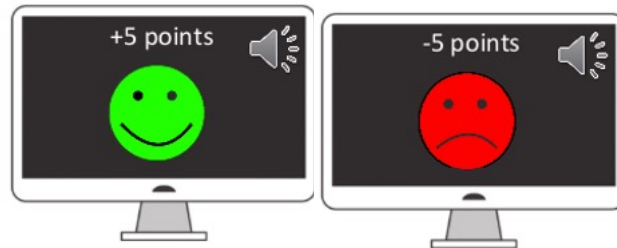
No síndrome disejecutivo. No diferencias en Memoria de trabajo, inhibición motora.

Mayor impulsividad en la toma de decisiones y una menor flexibilidad cognitiva

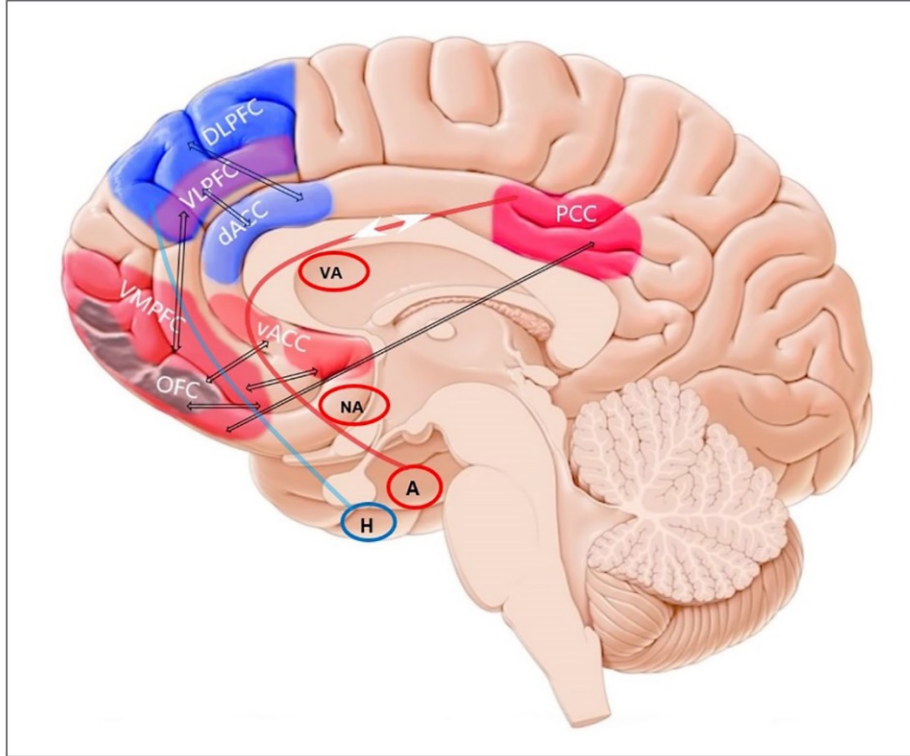
→ Mayor grado de dependencia, institucionalización más temprana (Laakso, 2019).



Tareas mediadas por recompensa: monetaria, puntos).



DISCUSIÓN: Funciones ejecutivas frías vs calientes

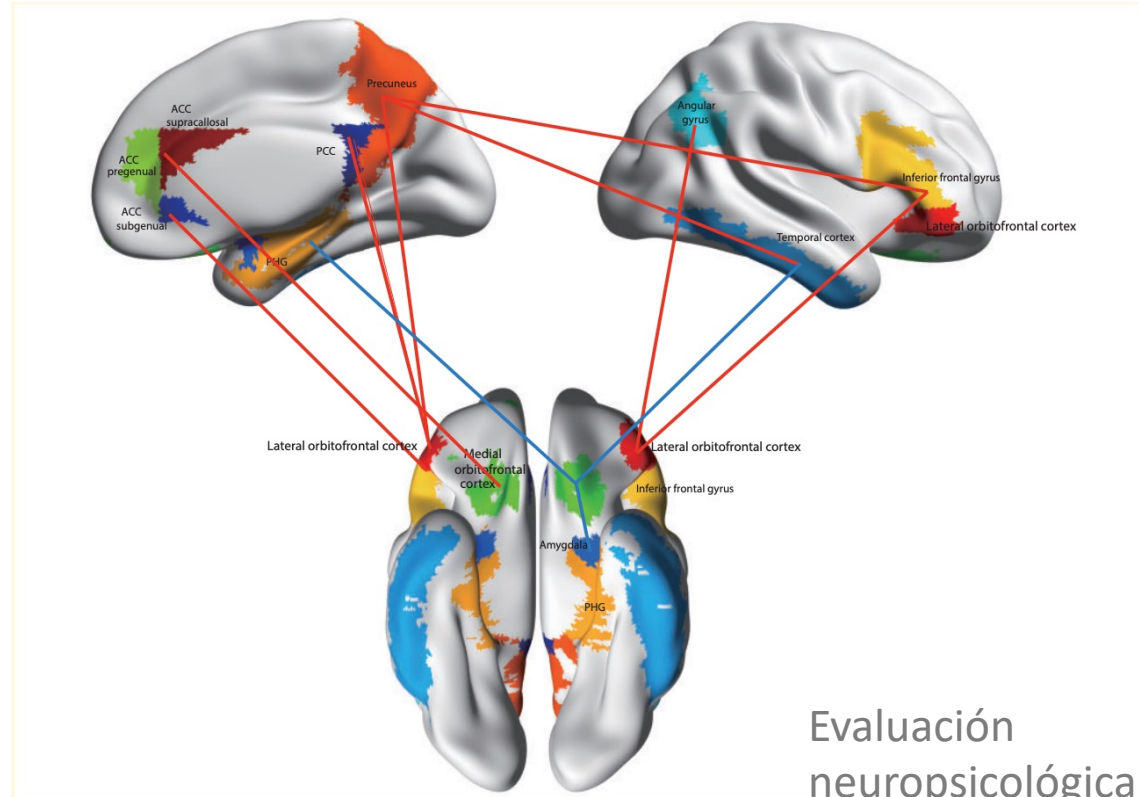
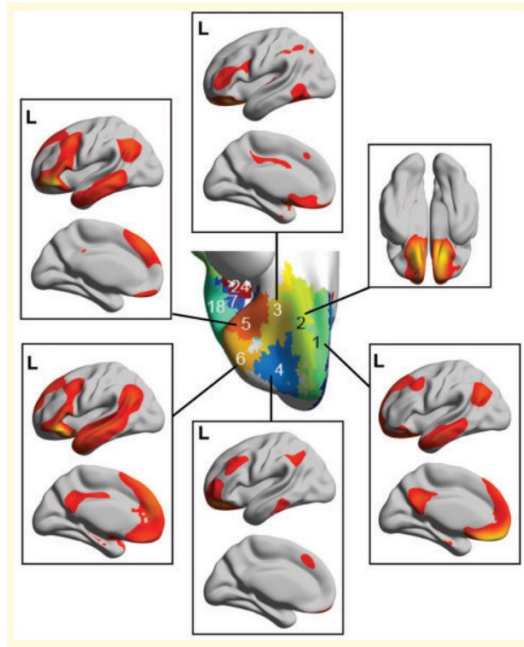


Cold executive functions			
major domains		major tasks	
working memory	set shifting	n-back / digit span	attention shifting
response inhibition	multi-tasking	Go/No-Go / SST	task-switching
attentional control	error detection	Stroop / AX-CPT	conflicting tasks
problem solving	performance monitoring	Tower of London	Stroop
cognitive flexibility	fluency	remote associate test	verbal fluency task
cortical		subcortical	
dorsolateral prefrontal cortex		hippocampus	
lateral prefrontal cortex		basal ganglia	
anterior cingulate cortex			
inferior frontal cortex			

Hot executive functions			
major domains		major tasks	
emotion regulation	self-referential	ERT	self attribution task
reward processing	social cognition	reward-based tasks	theory of mind
delay discounting	any cold executive function domain with emotional or motivational features	monetary decision	any cold executive function task with emotional or motivational features
risky decision making		lowa gambling task	
affektive decision		emotion tracking task	
cortical		subcortical	
medial prefrontal cortex		amygdala	
ventrolateral prefrontal cortex		insula	
orbitofrontal cortex		limbic system	
		striatum	

DISCUSIÓN: Córtex orbitofrontal

Conducta mediada por recompensa/no-recompensa



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Limitaciones:

Muestra pequeña, diferencias basales en nivel educativo.

Variabilidad “estado de reposo”.

Heterogeneidad de las lesiones: tamaño – hemisferio - subcortical

Próximos pasos:

Ampliar grupos de estudio -> Multicéntrico.

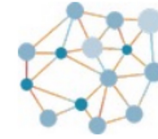
Caracterizar perfil conductual (descuento, perseveración).

Análisis subgrupos

Metabolómica



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA



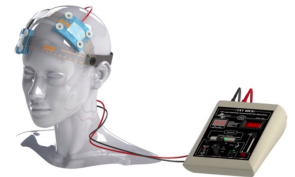
ceinsa/UAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

NEUROMODULACIÓN DE LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN PACIENTES CON DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO MEDIANTE ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL DE CORRIENTE DIRECTA (MODUL-EXE)

RICORS-ICTUS

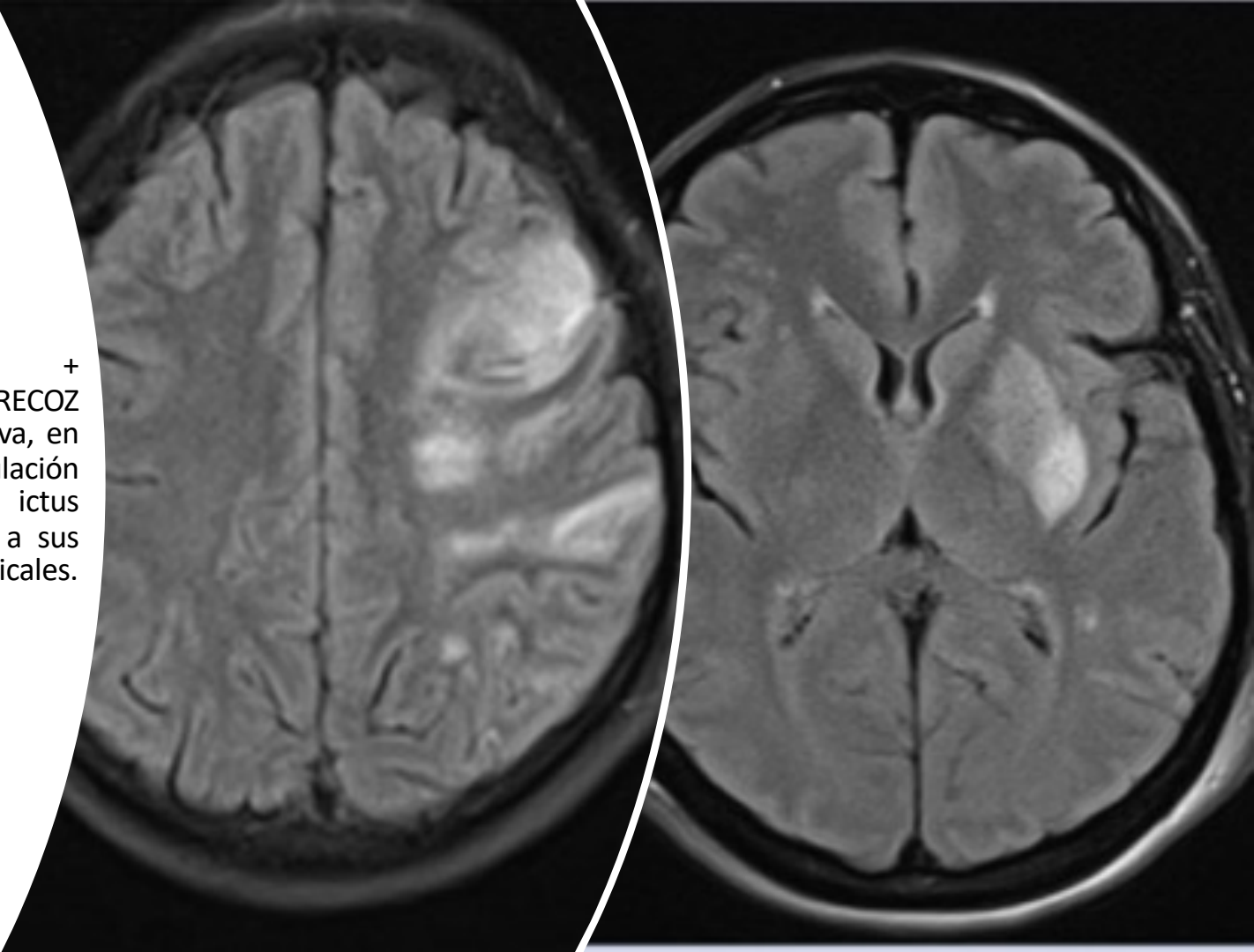


Instituto de Salud Carlos III



HIPÓTESIS

Neuromodulación tDCS +
entrenamiento cognitivo PRECOZ
mejorará la disfunción ejecutiva, en
comparación con la estimulación
simulada, en pacientes con ictus
prefrontal (CPF) o afectando a sus
principales conexiones subcorticales.

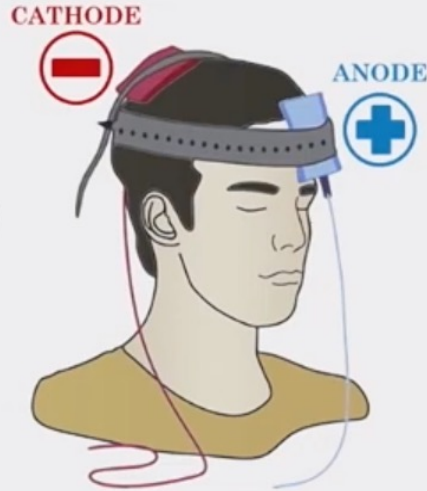
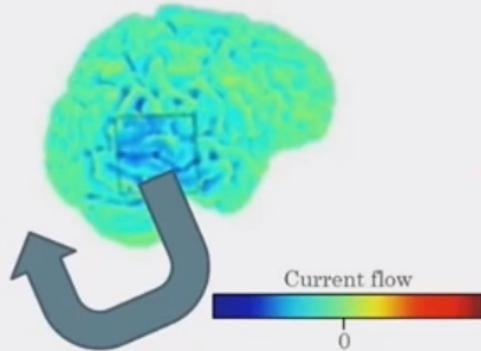


TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULACION (tDCS)

Corriente directa continua de baja intensidad: De/hiperpolarización tónica del potencial de reposo de membrana neuronal (No genera potenciales de acción).

“Cathodal stimulation”

Decrease function (neuronal activity)
Lowers plasticity (inhibitory)
i.e. Epilepsy

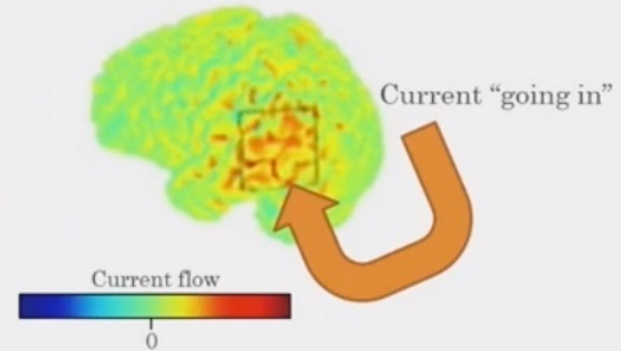


Brain impaired patient
(pathology, lesion, etc)

1-2 mA . T= 20-40 minutos
Electrodos 25-35 cm²
Densidad corriente 0.28-0.80 A/m².

“Anodal stimulation”

Increase function (neuronal activity)
Augments plasticity (excitatory)
i.e. Depression



MÉTODOS

Ensayo clínico piloto, unicéntrico, aleatorizado, triple ciego, controlado con estimulación simulada.

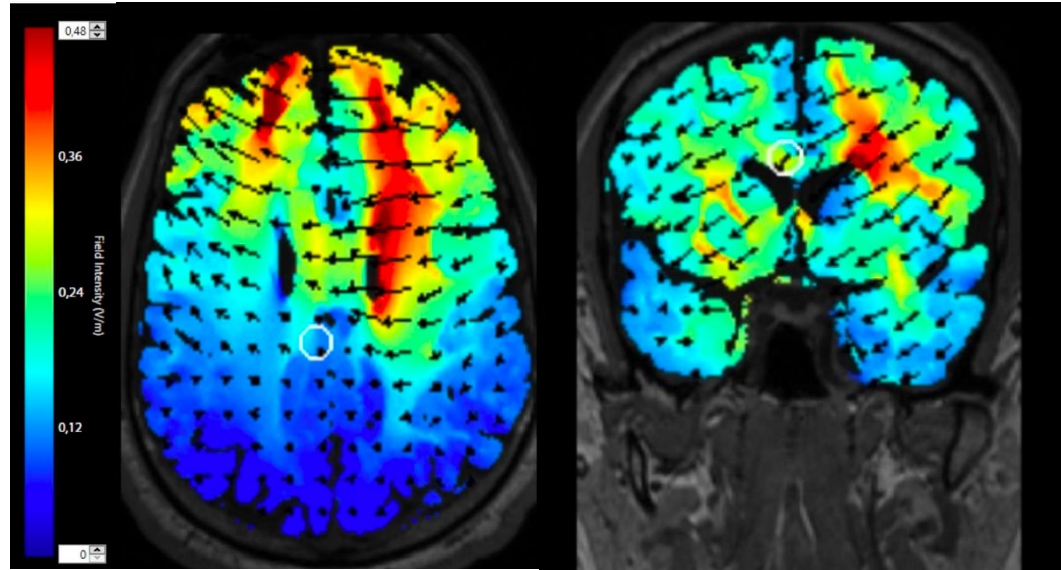
GRUPO EXPERIMENTAL:

- Pacientes con ictus de < 70 años edad y < 3 m de evolución
- Funcionamiento cognitivo subóptimo : <26 puntos en el test de MoCA
- Intervención: tDCS diario durante 2 semanas + entrenamiento cognitivo

GRUPO CONTROL: estimulación control o *sham* + entrenamiento cognitivo

INTERVENCIÓN

Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) anodal



Estimulación anodal: CPF dorsolateral izquierda (F3) (electrodo rojo).
Estimulación cátodo: CPF supraorbitaria derecha (Fp2) (electrodo azul).
20 minutos

INTERVENCIÓN

Entrenamiento cognitivo

- Tarea N-back
- Go/NoGo
- Aprendizaje de inversión probabilística
(20 min)



EVALUACIÓN PRE-POST INTERVENCIÓN

Fase 2.1. Evaluación de la actividad hemodinámica:

- Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS): para analizar la conectividad cerebral en reposo durante 9 minutos .

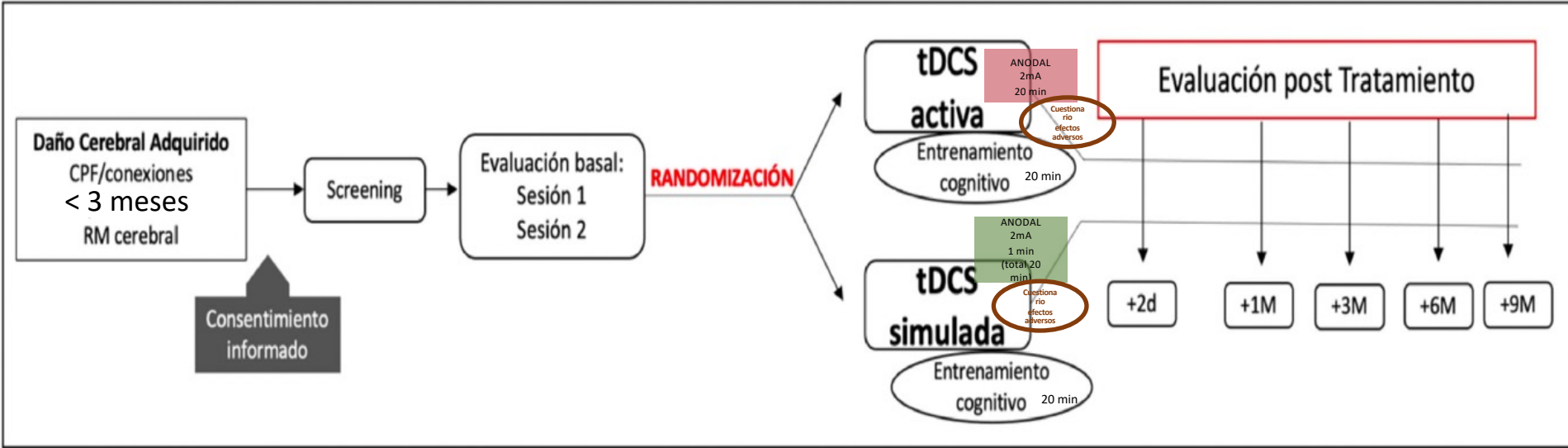
Fase 2.2. Evaluación cognitiva y motora:

Tareas cognitivas específicas de funciones ejecutivas:

- subescala de Dígitos de la Escala de inteligencia de Wechsler par adultos (WAIS-IV)
- El test de Stroop o de colores y palabras
- Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin – Modificado (M-WCST).
- Destreza motora de ambos miembros superiores mediante la prueba de las nueve clavijas y la marcha mediante el test de los 25 pies.
- Cuestionarios de apatía, depresión, calidad de vida.



DIAGRAMA DE FLUJO DEL ENSAYO CLÍNICO



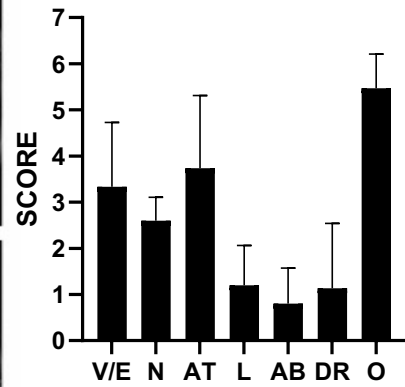
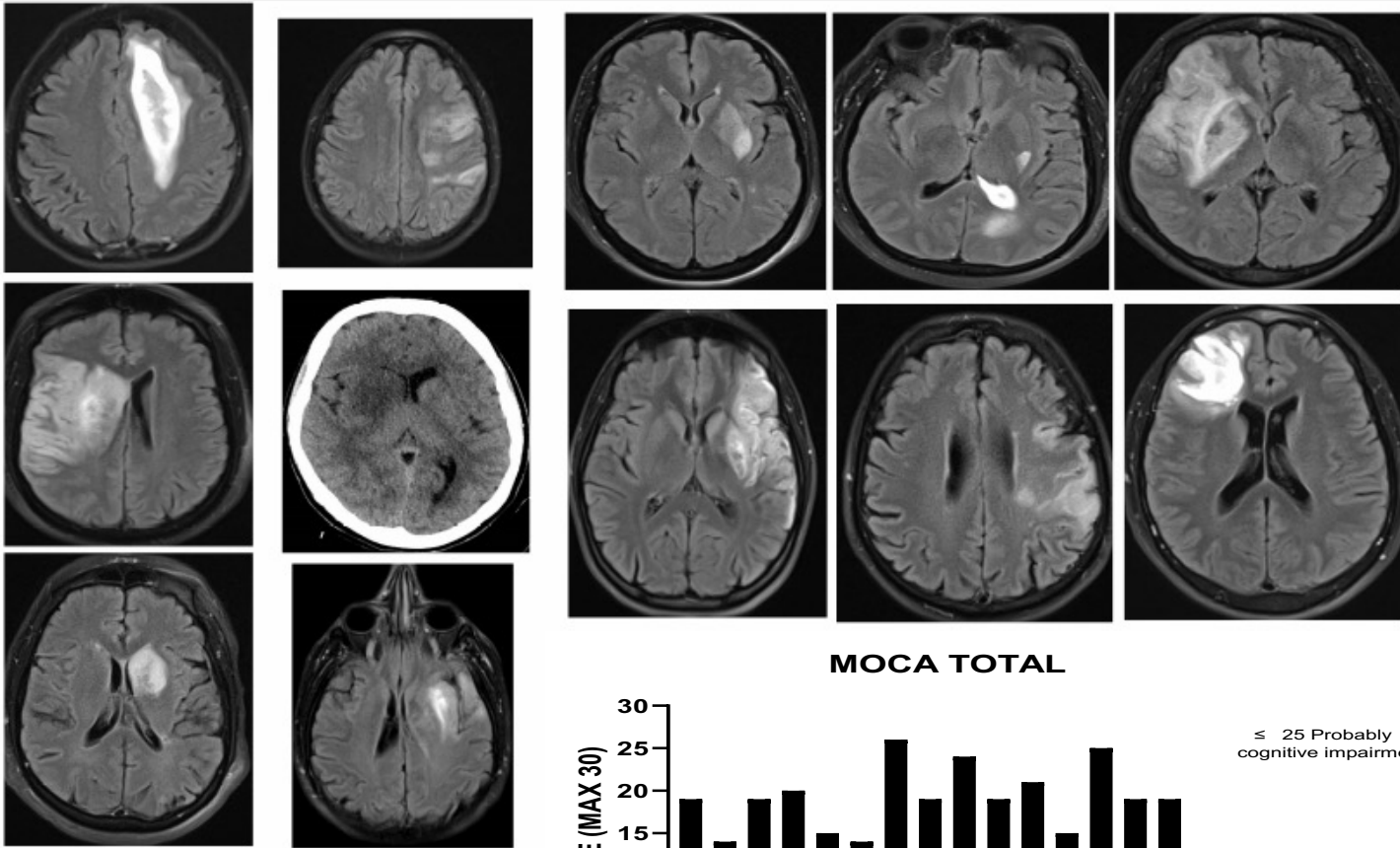
Biomarcadores
V0, V1

Conectividad
funcional de reposo
(fNIRS)

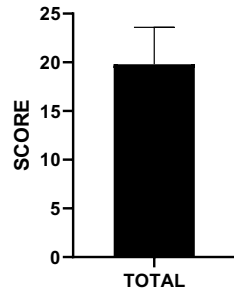
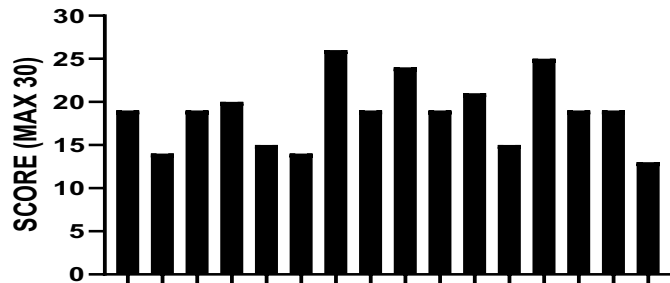
RESULTADOS: FASE 1. RECLUTAMIENTO

Se han incluido un total de 15 pacientes, 8 hombres y 7 mujeres

Variables	Pacientes (n = 15)
Datos demográficos	
Edad, media (DE)	50(13,5)
Sexo masculino, n (%)	8 (53%)
Comorbilidades y factores de riesgo vascular	
Hipertensión arterial, n (%)	6 (40%)
Diabetes mellitus, n (%)	1 (6,6%)
Dislipemia, n (%)	5 (33,3%)
Obesidad, n (%)	1 (6,6%)
Tabaquismo activo, n (%)	4 (26,6)
Cardiopatía embolígena, (%)	3 (20%)
Datos del ictus	
Escala NIHSS al ingreso, mediana (rango)	8 (2-16)
Tipo de ictus	
Infarto cerebral, n (%)	10 (66,6%)
Hemorragia cerebral, n (%)	4 (26,6%)
Infarto + hemorragia cerebral, n (%)	1 (6,6%)



MOCA TOTAL



ENSAYO CLÍNICO MODUL-EXE

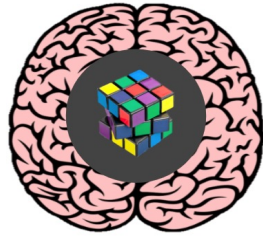
Ventajas:

- Primer ensayo clínico que evalúa la eficacia de la tDCS en la mejoría de la disfunción ejecutiva en pacientes con daño cerebral adquirido, limitado a la corteza prefrontal o sus conexiones, en la FASE AGUDA-SUBAGUDA.
- Evaluación del efecto y de las funciones ejecutivas a largo (12 meses)
- Biomarcadores, conectividad funcional

Limitaciones:

- Diseño complejo, evaluaciones largas
- Heterogeneidad de las lesiones: tamaño – hemisferio - subcortical
- Futuros pasos: modelos animales. Estudio multicéntrico

Muchas gracias



TORRECÁRDENAS
Hospital Universitario



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA



RICORS-ICTUS


Instituto de Salud Carlos III