

Perfil cognitivo en el Mareo Perceptual Postural Persistente: Implicancias sobre su fisiopatología como disfunción cognitiva viso-vestibular superior

Cognitive profile in Persistent Postural Perceptual Dizziness: Implications on its pathophysiology as a superior visio-vestibular cognitive dysfunction

Kevin Alarcón P.¹, Camilo Arévalo-Romero², Karen Villarroel³, Claudio Lavín^{3,4}, Felipe Faúndez⁵, Rosario Garrido⁶, Pablo Billeke⁴, Hayo Breinbauer K.^{5,7}

Resumen

Introducción: El mareo perceptual postural persistente (MPPP) es, probablemente, la causa más prevalente de mareo crónico. Sin embargo, su fisiopatología es aún motivo de duda y debate. En el presente artículo, proponemos que el MPPP se caracteriza por disfunciones cognitivas de orden superior, al punto de diferenciarse en estas dimensiones de controles sanos y pacientes con patologías vestibulares no-MPPP. **Objetivo:** Determinar si pacientes con MPPP presentan alteraciones discriminantes respecto a grupos controles, en ámbitos de atención, memoria de trabajo visoespacial, planificación espacial, funciones ejecutivas y rendimiento cognitivo global. **Material y Método:** Estudio descriptivo transversal con sujetos de entre 18 y 65 años, reclutados de una unidad de otoneurología ambulatoria. Se aplicaron pruebas Montreal Cognitive Assessment (MoCA), tarea de retención de dígitos, *Trail Making Test*, *Corsi Block-Tapping Task* y Torre de Londres. **Resultados:** 30 pacientes fueron categorizados en tres grupos: grupo MPPP (n = 14), grupo vestibular no-MPPP (n = 11) y grupo control (n = 5). El grupo MPPP exhibió un rendimiento significativamente inferior en pruebas de planificación, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en ámbitos visoespaciales, mientras que en atención y memoria visoespacial no hubo diferencias entre grupos. **Conclusión:** El MPPP podría caracterizarse por una disfunción de procesos cognitivos superiores de construcción espacial de mayor complejidad, respetando funciones visoespaciales de menor orden como la memoria de trabajo. Estos hallazgos ofrecen nuevas luces para comprender la fisiopatología del MPPP y sus implicancias clínicas.

Palabras clave: mareo, mareo funcional, mareo perceptual postural persistente, pruebas neuropsicológicas.

Abstract

Introduction: Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) is probably the most prevalent cause of chronic dizziness. However, its pathophysiology is still a matter of uncertainty and debate. In this article, we propose that PPPD is characterized by higher-order cognitive dysfunctions, to the point of differentiating it from healthy controls and patients with non-PPPD vestibular pathologies. **Aim:** To determine whether patients with PPPD exhibit discriminant alterations compared to control groups in the areas of attention, visuospatial working memory, spatial planning, executive functions, and global cognitive performance. **Materials and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted with subjects between the ages of 18 and 65 years, recruited from an outpatient otoneurology unit. Tests included the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), digit retention task, *Trail Making Test*, *Corsi Block-Tapping Task*, and the Tower of London. **Results:** 30 patients were categorized into three groups: PPPD group (n = 14), non-PPPD vestibular group (n = 11),

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Centro de Estudios en Neurociencia Humana y Neuropsicología, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

³Facultad de Psicología, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

⁴Laboratorio de Neurociencia Social y Neuromodulación, Centro de Investigación en Complejidad Social (neuroCICS), Facultad de Gobierno, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento Neurociencia, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

⁷Servicio de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: FONDECYT Iniciación 11200469, ANID.

Recibido el 06 de mayo de 2023. Aceptado el 11 de agosto de 2023.

and control group ($n = 5$). The PPPD group showed significantly lower performance on tests of planning, processing speed, and executive function in visuospatial domains, while there were no differences between groups in attention and visuospatial memory. **Conclusion:** PPPD may be characterized by dysfunction of higher-order cognitive processes related to spatial construction of greater complexity, while sparing lower-order visuospatial functions such as working memory. These findings offer new insights into the pathophysiology of PPPD and its clinical implications.

Keywords: dizziness, functional dizziness, persistent postural-perceptual dizziness, neuropsychological tests.

Correspondencia:
Hayo Breinbauer K.
Email: hbreinbauer@uchile.cl
Independencia 1027,
Independencia
Santiago, Chile.

Introducción

El mareo perceptual postural persistente (MPPP) es un síndrome vestibular crónico que comparte características con síndromes vestibulares funcionales previamente descritos, tales como el vértigo postural fóbico (VPF), la cinetosis, el vértigo visual y el mareo crónico subjetivo (MCS)^{1,2}. Sus criterios diagnósticos han sido recientemente definidos por la sociedad de Bárány (2017), producto de la revisión exhaustiva de los últimos 30 años de investigación en mareo y vértigo funcional. El cuadro clínico se manifiesta, comúnmente, con uno o más síntomas de mareo, inestabilidad o vértigo no rotatorio, que están presentes en la mayoría de los días durante tres o más meses, y que se exacerban con la postura erguida, el movimiento activo o pasivo y la exposición a estímulos visuales complejos o en movimiento³.

Actualmente, no existen grandes estudios epidemiológicos que permitan determinar la incidencia o prevalencia de MPPP. No obstante, las cifras se pueden estimar a partir de hallazgos de estudios previos sobre VPF y MCS, patologías que podrían considerarse como precursores de MPPP, dada la superposición de sus características clínicas^{1,4}.

En estudios realizados en distintos centros de atención terciaria especializados en vértigo y equilibrio se describe que VPF da cuenta de un 15-23% de los diagnósticos, superados sólo por VPPB^{5,6}. Otros estudios han estimado que un 8-10% de todos los pacientes que consultan por síntomas vestibulares en centros de especialidad en otoneurología tienen VPF o MCS⁷. Estudios prospectivos en pacientes que fueron seguidos después de sufrir alguna patología vestibular aguda o episódica determinaron que al menos un 25% desarrollará

síntomas de mareo crónico tipo MPPP en un período de 3 a 12 meses⁸ y se describieron los mismos precipitantes en una cohorte de 345 pacientes referidos por sospecha de MCS⁹. En un estudio realizado en un centro de manejo multimodal del mareo crónico¹⁰, 305 (46,6%) de 657 pacientes cumplían criterios diagnósticos de MPPP.

La evidencia actual sugiere que MPPP, probablemente, es la forma más frecuente de mareo crónico y constituye una de las causas más prevalentes de síntomas vestibulares, superada únicamente por el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB)^{5,6}.

Hasta hace apenas algunas décadas, el enfoque de estudio del vértigo consistía en la búsqueda de alteraciones estructurales del aparato vestibular o su aferencia neural inmediata, considerando cuadros como VPPB, neuronitis vestibular, enfermedad de Ménière y schwannoma vestibular, como parte un discreto abanico de diagnósticos agrupados bajo el concepto de "vértigo periférico", que estarían al alcance de la intervención médica otorrinolaringológica; desestimando el resto de patologías centrales y funcionales¹¹.

Con el tiempo, se han identificado las vías vestibulares centrales de bajo orden, los reflejos vestibulo-oculares y vestibulo-espinales, así como su modulación sub-cortical a nivel de tronco y cerebelo¹², hallazgos que han permitido comprender la fisiopatología de lesiones vasculares, oncológicas, o neurodegenerativas en regiones pontinas, mesencefálicas o cerebelares y caracterizar su fenomenología. Se han identificado así patrones característicos de síntomas o signos otoneurológicos, particularmente, respecto a alteraciones de la oculomotilidad.

Es así como los eventos cerebrovasculares o desmielinizantes de fosa posterior, y síndromes

tales como el nistagmo vertical hacia abajo (i.e. *downbeat nystagmus*) o *CANVAS* se han incorporado a nuestro repertorio como entidades “más centrales”¹³. Todas ellas, aunque “centrales”, representan aún lesiones con un sustrato estructural subcortical claro y explícito (aunque las técnicas de neuro-imágenes actualmente disponibles no siempre logran demostrar el daño en un determinado lugar del sistema nervioso central). La solidez conceptual sobre la concordancia entre la lesión de vías o grupos neuronales específicos y las alteraciones en el examen físico, han permitido el desarrollo de herramientas de evaluación clínica de efectividad tan notable como la batería HINTS (*Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew*)¹⁴.

Sin embargo, la realidad clínica *ha hecho evidente la existencia de patologías centrales sin daño estructural evidente*, en que las alteraciones que generan síntomas de vértigo o mareo ocurrirían en niveles de mayor complejidad y jerarquía en el sistema nervioso central¹. Ejemplos fundamentales en este grupo de entidades son el MPPP y la migraña vestibular¹⁵, un trastorno de fisiopatología aún incierta, cuyo enfrentamiento clínico efectivo en otorrinolaringología se ha logrado a partir de conocimiento extrapolado de formas más clásicas de migraña¹⁶.

La fisiopatología del MPPP es aún motivo de amplio debate, se discute que, a la base, podrían existir errores en la integración cortical de estímulos visuales, propioceptivos y vestibulares¹⁷, y de señales clave para la orientación espacial¹⁸, que se expresarían como una disfunción de las habilidades cognitivas visoespaciales. Otro paradigma establece que la integración alterada de estímulos multimodales¹⁹ determina la construcción de un modelo espacial interno imperfecto del entorno y la ubicación del paciente en él. Se postula que la sintomatología del MPPP se origina desde la divergencia entre el modelo espacial interno y el entorno real^{1,20}.

Actualmente, existe un consenso de que, a pesar de la respuesta positiva observada en muchos pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el MPPP no se podría clasificar como una entidad somatomorfa o de naturaleza exclusivamente psiquiátrica³. Si bien es cierto que pacientes con

MPPP pueden tener comorbilidades de salud mental y que ciertos rasgos de personalidad podrían aumentar el riesgo de desarrollar esta patología, es importante señalar que menos de la mitad de los pacientes presentan criterios evidentes de una enfermedad psiquiátrica específica o experimentan síntomas de ansiedad o depresión^{3,21}.

Por otra parte, diversos estudios con técnicas de resonancia nuclear magnética funcional y estructural han mostrado que pacientes con MPPP presentan diferencias significativas en la activación de redes neuronales relacionadas con el procesamiento e integración de la información visual y vestibular²²⁻²⁴.

En suma, la fisiopatología del MPPP parece residir en alteraciones funcionales crónicas que afectan la interacción entre diversas áreas de la corteza cerebral. Estas alteraciones no se asocian con una lesión estructural evidente en el sistema nervioso central, ni dependen de una alteración de naturaleza psicológica o psiquiátrica²³. La configuración, el origen de estas alteraciones y una aproximación lógica para favorecer su resolución, son asuntos pendientes por resolver.

En la línea de identificar posibles alteraciones funcionales a nivel cortical, nuestro equipo de trabajo realizó un estudio que propuso que una característica inherente en pacientes con MPPP es una disfunción de la capacidad de navegación espacial²⁵. La navegación espacial se considera una función cognitiva superior que se caracteriza por una profunda integración sensorial multimodal a nivel cortical²⁶. A raíz de esto, surge la pregunta sobre si existen otras alteraciones cognitivas superiores en MPPP que permitan una comprensión más precisa de cómo se articulan los cambios en el funcionamiento e interacción de las áreas corticales que subyacen a esta patología.

Objetivo

En el presente estudio, se investiga el rendimiento en diversas funciones cognitivas superiores en pacientes con MPPP, comparándolos tanto con voluntarios sanos como con pacientes que sufren de otras enfermedades vestibulares distintas al MPPP.

Material y Método

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal con tres grupos de análisis: (I) pacientes cumpliendo criterios de la sociedad Bárány para MPPP³, (II) pacientes padeciendo otras patologías vestibulares que no cumplan criterios MPPP, y (III) controles sanos.

Se invitó a participar al estudio a pacientes atendidos en la unidad de otoneurología de Clínica Alemana de Santiago. El estudio se realizó satisfaciendo los acuerdos de la declaración de Helsinki, y contando con la aprobación del comité de ética de Clínica Alemana de Santiago. Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos de estudio por escrito.

Se estableció como criterio de inclusión edad entre 18 y 65 años para atenuar la influencia de factores cognitivos asociados a la edad, particularmente sobre el límite superior. Entre los criterios de exclusión se consideraron antecedentes de demencia y/u otras patologías neurológicas con grados de deterioro cognitivo moderado a severo, o puntaje MoCA menor a 20.

Se presenta una submuestra de una base de datos que aún se encuentra en desarrollo. La selección de pacientes se realizó, rigurosamente, con el objetivo de asegurar una evaluación comparable, principalmente, en términos de edad, entre los grupos de pacientes con MPPP y aquellos con patología vestibular no-MPPP.

En todos los pacientes se condujo una entrevista otoneurológica inicial, con el fin de definir diagnóstico de MPPP y de otros trastornos vestibulares. En una segunda instancia, los pacientes fueron evaluados con la siguiente batería de pruebas neuropsicológicas: *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), tarea de retención de dígitos (TRD) directa y reversa, *Trail Making Test A* y *B* (TMT-A y TMT-B), *Corsi Block-Tapping Task* (CBTT) directo e inverso, y prueba de la torre de Londres (ToL).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MoCA es un instrumento rápido para el cribado de deterioro cognitivo leve, comprende 30 ítems que evalúan los dominios de atención, concentración, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, cálculo y orientación. Se le considera una evaluación general de cognición global²⁷.

Tarea de retención de dígitos (TRD)

TRD es una subprueba de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), consta de 8 ítems de 2 ensayos cada uno, en los que se solicita al sujeto de estudio que recuerde series de dígitos cada vez más largas hasta que no puedan repetirlas con precisión. TRD comprende una versión directa y otra reversa, en la que el participante debe repetir la serie de dígitos en un orden invertido. La prueba se detiene cuando el sujeto falla en dos intentos de un mismo ítem, el resultado final es la sumatoria de las series correctamente recordadas y el puntaje máximo es de 16 para cada versión. Ambos componentes evalúan los dominios de atención y memoria de corto plazo. La tarea retrógrada evalúa, además, la manipulación mental y las funciones ejecutivas^{28,29}.

Trail Making Test A y B (TMT-A y TMT-B)

TMT-A es una prueba neuropsicológica que consta de 25 círculos numerados y dispuestos, aleatoriamente, en una hoja en la que el participante debe dibujar una línea conectando los números en orden consecutivo. TMT-B consta, asimismo, de 25 círculos dispersos en una hoja, 13 con números (1-13) y 12 con letras (A-L) que el sujeto debe conectar en un orden consecutivo y alternado (1, A, 2, B, etc). Para efectos de este estudio, se tomó como resultado final el tiempo de ejecución del TMT. Ambas versiones de la prueba evalúan los dominios de atención, exploración visoespacial y velocidad de procesamiento, en tanto que el TMT-B agrega la valoración de las funciones ejecutivas, considerándose este como más desafiante³⁰.

Corsi Block-Tapping Task (CBTT)

En CBTT, se le muestra al participante un tablero en el que se disponen 9 cubos (Figura 1). A continuación, el examinador toca los cubos en una secuencia preestablecida y se le pide al sujeto de estudio que recuerde y repita la secuencia tocando los cubos en un orden directo o inverso según la modalidad. Se comienza con secuencias cortas y se progresa hacia secuencias más largas hasta que el participante no logre reproducir el patrón. El puntaje de esta prueba equivale a la última serie recordada correctamente³¹. El CBTT es una prueba validada y utilizada, ampliamente, para la evaluación de la memoria de trabajo visoespacial en pacientes con patología vestibular³².

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Figura 1. *Cubos de Corsi.* En cada ensayo de la tarea, el investigador tocaba una secuencia previamente determinada de cubos, que luego el participante debía repetir. Se realizan ensayos consecutivos, con series cada vez más largas, hasta que el participante falla en recordar la secuencia.

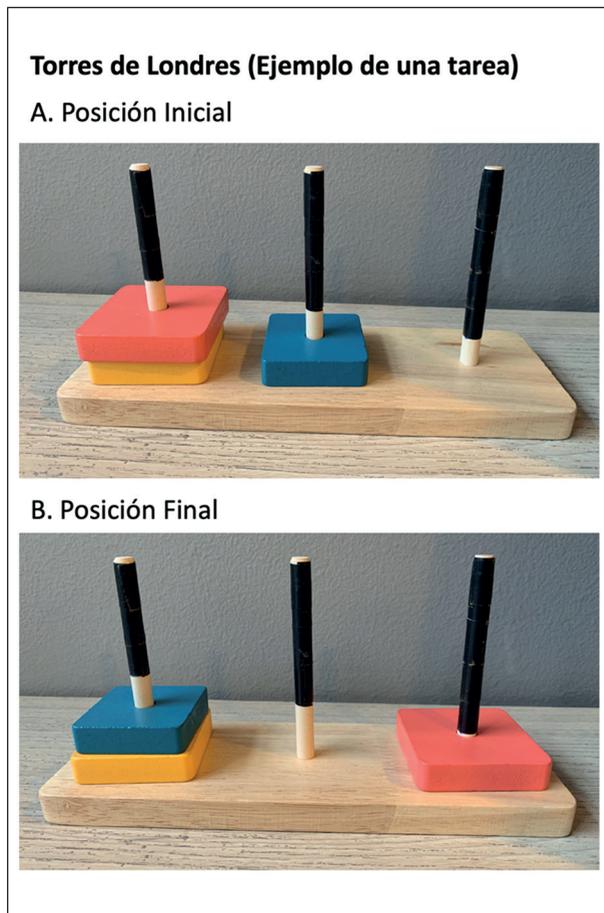


Figura 2. *Torres de Londres.* Se presenta al participante laminas mostrando dos situaciones, una inicial y una final. Moviendo una sola pieza a la vez, y siempre teniendo que dejar todas las piezas en una columna antes de mover la siguiente, el participante debe planificar que movimientos deben ser llevados a cabo para llevar el juego desde la posición inicial a la final. En este ejemplo son necesarios dos movimientos (rojo a la tercera columna, y luego azul a la primera).

Prueba de la torre de Londres (ToL)

Se le presenta a los participantes discos de tres diferentes colores apilados verticalmente en tres clavijas de madera en una organización inicial predeterminada (Figura 2). La prueba consiste en reordenar los discos utilizando un máximo determinado de movimientos individuales hasta alcanzar una organización final indicada por el evaluador, cuya dificultad incrementa, progresivamente, entre cada ensayo (12 en total). El puntaje para cada ensayo se determinó según los intentos requeridos para resolver del problema: se otorgaron 3 puntos si se logra en el primer intento, 2 puntos en el segundo, 1 punto en el tercero, y 0 si no se logra el objetivo o si se hace en cuatro o más intentos³³. Para la interpretación ulterior de los resultados se ha utilizado la precisión porcentual, definida como el porcentaje de ensayos superados en el primer intento, y el “accuracy score” (ToL-AS), definido como la suma de los puntajes de cada ensayo, con un máximo de 36 para la versión de 12 ensayos, que ha demostrado ser una medida consistente que se correlaciona con los resultados de otras pruebas neuropsicológicas utilizadas para medir habilidades cognitivas. La prueba ToL es un método para la evaluación de las funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales, diseñado, específicamente, para detectar alteraciones en la planificación visoespacial³⁴.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con módulos de análisis estadísticos *statsmodel* para *Python 3.9*. Se consideraron todos los valores

de significancia “p” como bilaterales y se consideraron, estadísticamente, significativos aquellos menores a 0,05. Dado el impacto que la variable edad puede tener en los elementos cognitivos y considerando que el grupo de control presenta una media de edad relativamente más baja, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística, se optó por considerar este parámetro como una covariable en el análisis. Para identificar diferencias en las distintas pruebas neuropsicológicas

entre los grupos, se llevó a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA) considerando el grupo diagnóstico (MPPP, vestibular, control) como la variable independiente y la edad como covariable. En los casos en los que se encontraron diferencias significativas, se realizaron pruebas post-hoc Tukey HSD para comparar de forma específica entre grupos particulares. Cuando el valor de significancia resultó menor a 0,05, se incluyeron visualmente los resultados en las Figuras 3 a la 6.

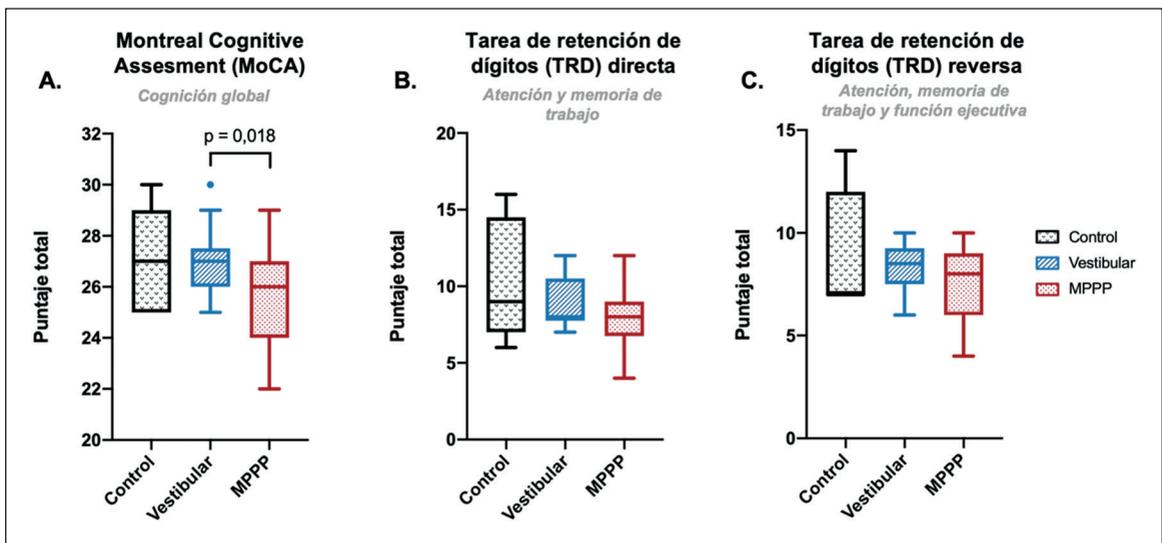


Figura 3. Los diagramas de caja representan la mediana y rango intercuartílico de los resultados en MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) (A), TRD (Tarea de Retención de Dígitos) directa (B) y TRD inversa (C) de voluntarios sanos (Control), pacientes con patologías vestibulares no-MPPP (Vestibular) y pacientes con mareo perceptual postural persistente (MPPP). Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos MPPP y Vestibular en MoCA.

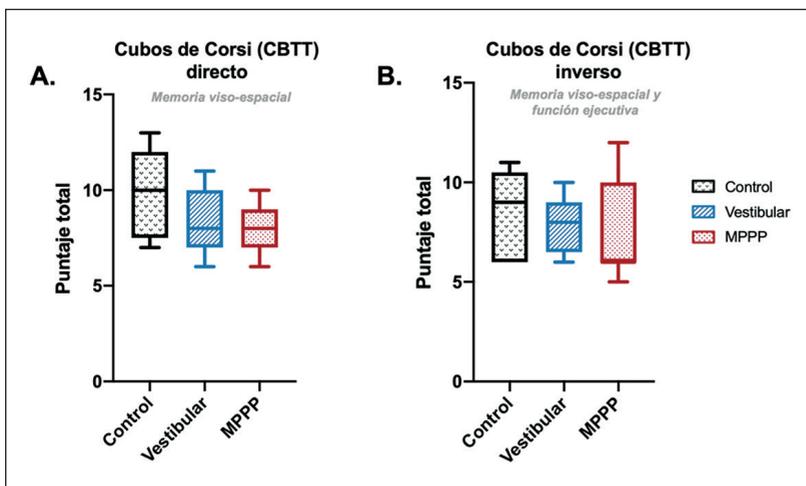


Figura 4. Los diagramas de caja representan la mediana y rango intercuartílico de los resultados en CBTT (*Corsi Block-Tapping test*) directo (A) y CBTT inverso (B) de voluntarios sanos (Control), pacientes con patologías vestibulares no-MPPP (Vestibular) y pacientes con mareo perceptual postural persistente (MPPP). No se aprecian diferencias significativas en esta prueba entre los grupos de interés.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Figura 5. Los diagramas de caja representan la mediana y rango intercuartílico de los resultados en TMT-A (*Trail Making Test*) (A), TMT-B (B) de voluntarios sanos (Control), pacientes con patologías vestibulares no-MPPP (Vestibular) y pacientes con mareo perceptual persistente (MPPP). Se aprecian diferencias significativas, con grupo MPPP tardando más tiempo en completar TMT-A que grupos vestibular, y tardando más en TMT-B al compararlos con grupo Vestibular y grupo Control.

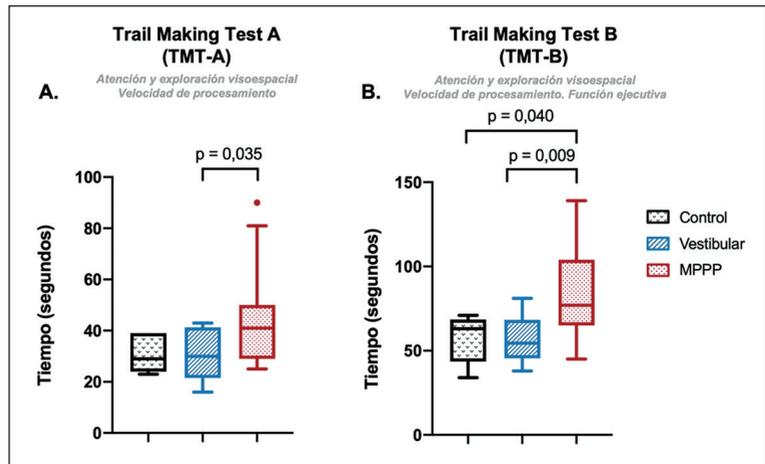
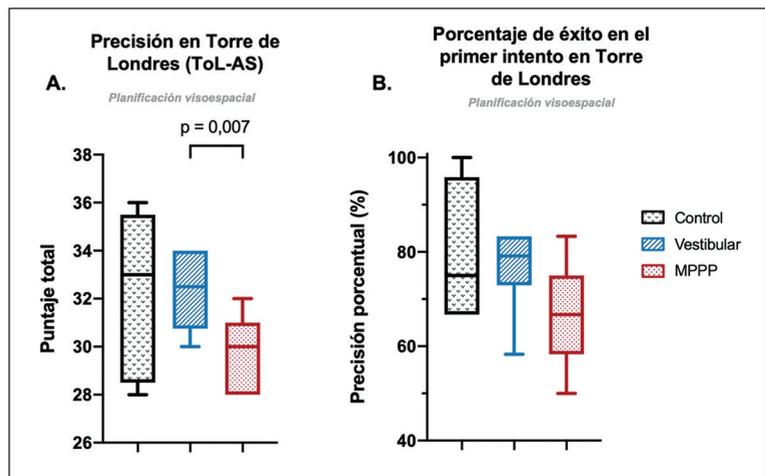


Figura 6. Los diagramas de caja representan la mediana y rango intercuartílico de los resultados en puntaje de precisión obtenido en Tol-AS (*Tower of London Accuracy Score*) (C) y el porcentaje de éxito en el primer intento del test de Torre de Londres (D) de voluntarios sanos (Control), pacientes con patologías vestibulares no-MPPP (Vestibular) y pacientes con mareo perceptual persistente (MPPP). Se aprecia un puntaje significativamente menor en grupo MPPP respecto a grupo Vestibular en Tol-AS.



Resultados

Se consideró para el análisis a 30 sujetos cumpliendo criterios de inclusión. Un total de 14 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de MPPP fueron reclutados para el grupo “MPPP”, mientras que 11 pacientes que no cumplían los criterios de MPPP, pero tenían otras patologías vestibulares fueron reclutados para el grupo “vestibular”. En el grupo “control” se incluyeron 5 voluntarios sanos. La Tabla 1 resume las principales características de todos los sujetos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad ($p = 0,137$; prueba de Kruskal-Wallis), sexo ($p = 0,167$; prueba de chi-cuadrado de Pearson) u otros antecedentes relevantes

entre grupos (en cuanto a distribución de otras patologías vestibulares. Es importante mencionar que, aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, el grupo control tiene un promedio de edad ligeramente menor que los grupos MPPP y vestibular. Se consideró este aspecto en los análisis al incorporar la edad como covariable en el análisis ANCOVA.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - Figura 3A

Esta prueba, utilizada como una evaluación general de habilidades cognitivas, no reveló diferencias entre el grupo de control y el grupo vestibular, ya que presentaron medianas idénticas en los niveles MoCA. Sin embargo,

Tabla 1. Características demográficas y diagnósticos de cada grupo

		Grupo		
		Control	Vestibular	MPPP
n		5	11	14
Edad (años)	Media	33,8	41,2	47,7
	Desviación estándar	9,1	14,5	14,2
	Rango	22	44	46
Sexo	M/F	4/1	2/9	5/9
Nivel educacional [porcentaje del grupo]	Superior completa	5 [100%]	11 [100%]	9 [64,3%]
	Media completa	0 [0%]	0 [0%]	3 [21,4%]
	Desconocido	0 [0%]	0 [0%]	2 [14,3%]
Diagnóstico [porcentaje del grupo]	VPPB	0 [0%]	4 [36,4%]	2 [14,3%]
	Migraña vestibular	0 [0%]	5 [45,5%]	3 [21,4%]
	Vestibulopatía aguda unilateral	0 [0%]	3 [27,3%]	4 [28,6%]

MPPP: Mareo perceptual postural persistente M/F: Masculino/Femenino. La suma de los porcentajes de diagnóstico puede superar el 100%, ya que algunos pacientes presentaron más de un diagnóstico.

el grupo MPPP exhibió una mediana y rango inferiores en MoCA, indicando una función cognitiva general más reducida. Esta diferencia fue, estadísticamente, significativa en comparación con el grupo vestibular (ANCOVA, $F = 2.21$, Post-hoc Tukey $p = 0,018$).

Tarea de Retención de Dígitos (TRD) - Figura 3B-C

En esta prueba, que busca evaluar funciones de *atención, memoria de trabajo y función ejecutiva en dimensiones declarativas no visoespaciales* (dígitos), se observó un rango ligeramente más bajo en el grupo MPPP. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, ni en sus versiones directa o reversa, en cuanto a la mediana de puntuaciones (ANCOVA $F = 0,04$ para TRD directa y $F = 1,2$ para TRD indirecta). *Corsi Block-Tapping test* (CBTT) - Figura 4: Esta prueba se considera altamente sensible, evalúa *atención y memoria de trabajo, particularmente en un ámbito visoespacial*. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en este aspecto ($F = 0,035$ para CBTT directo y $F = 0,051$ para CBTT indirecto).

Trail Making Test (TMT) A y B - Figura 5

Esta prueba evalúa *aspectos cognitivos de la atención y percepción visual, así como velocidad de procesamiento* en relación con estas

variables. En la prueba TMT-B se añade un elemento de planificación visoespacial o función ejecutiva aplicada a tareas visoespaciales. En nuestra muestra, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes del grupo control y los pacientes del grupo vestibular. Sin embargo, el grupo MPPP mostró una diferencia significativa con el grupo vestibular en la prueba TMT-A ($F = 3,12$; $p = 0,035$), y esta diferencia se hizo aún más notable en la prueba TMT-B ($F = 4,53$; $p = 0,009$). Además, en la prueba TMT-B, también se apreció una diferencia significativa entre el grupo MPPP y el grupo control ($F = 4,53$; $p = 0,04$). Es importante mencionar que el grupo control tiene un tamaño mucho menor, lo que hace que encontrar diferencias significativas sea más improbable.

Torre de Londres - Figura 6

Esta prueba se concentra en evaluar aspectos de *funciones ejecutivas y flexibilidad cognitiva con un foco en planificación visoespacial*. En esta prueba se encontró una variabilidad importante en el grupo control. No hubo diferencias entre el grupo control y el grupo vestibular. Se encontró una diferencia, estadísticamente, significativa entre el grupo MPPP y grupo vestibular al considerar el puntaje acumulado de precisión en la prueba (Tol-As, $F = 4,91$; $p = 0,007$).

Discusión

Existe un creciente interés en el influjo que tiene el sistema vestibular sobre funciones cognitivas superiores³⁵⁻³⁷. Quizás los primeros estudios que han atendido esta situación son los relacionados con navegación espacial³⁸.

En roedores, seres humanos y primates no humanos, se ha demostrado que el sistema vestibular envía señales, directamente, desde los núcleos vestibulares hacia el hipocampo, la corteza entorrinal y otras estructuras cerebrales que han sido, claramente, identificadas como parte de la red responsable de la navegación espacial^{39,40}. Esta conexión no resulta extraña, ya que se puede inferir que las señales relacionadas con el movimiento y la orientación de la cabeza en el espacio son fundamentales para desarrollar un sentido de ubicación del cuerpo en relación con el entorno, y cómo esta información es crucial para planificar rutas y comportamientos para llegar a un destino específico⁴⁰. En línea con lo previamente mencionado, se ha observado que pacientes con vestibulopatía unilateral y, especialmente bilateral, presentan déficits conductuales en tareas de navegación espacial, así como deterioro y atrofia en regiones cerebrales de esta red, como el hipocampo⁴¹.

No obstante, de manera aún más notable y reciente en la literatura, se ha acumulado evidencia que pacientes con lesiones vestibulares periféricas presentan déficits en muchas más dimensiones de la cognición que simplemente la navegación espacial⁴². Estos detrimentos incluyen funciones superiores como atención, velocidad de procesamiento, habilidades visoespaciales y memoria espacial³⁶. Se ha observado que el impacto de lesiones vestibulares agudas y crónicas es sorprendentemente similar, lo que sugiere que el impacto cognitivo de una falla vestibular se instala rápidamente. En base a esta evidencia, algunos autores enfatizan la permanencia y extensión de las señales vestibulares, las cuales suministran constantemente al cerebro información sobre la posición, velocidad y rotaciones de la cabeza durante todas las actividades humanas⁴³. Esto contrasta con otros sistemas sensoriales, como la visión y la audición, que se organizan para detectar estímulos salientes, es decir, estímulos nuevos, llamativos y distintivos en

comparación con la información de fondo⁴³. Así el sistema vestibular podría dar una base constante, un tono basal que permite al resto de la sensorialidad construir una realidad cognitiva del individuo y su entorno. La falta de un flujo de información adecuado podría debilitar esta base, lo que llevaría a una desorganización de los sistemas que dependen de la aferencia vestibular³⁷.

Ahora, gran parte de los estudios sobre “cognición vestibular” se centran en el impacto que las aferencias vestibulares periféricas tienen sobre la construcción o rendimiento de funciones cognitivas superiores, con una lógica *bottom-up*, es decir, sobre el procesamiento secuencial de la información: desde los niveles más básicos y sensoriales hacia los niveles superiores en el cerebro, donde se integra y organiza para construir una representación más completa de la realidad³⁶.

En este estudio proponemos la idea de que, en el caso del MPPP, se produce un desorden cognitivo superior que, aunque puede gatillarse, inicialmente, por una falla vestibular periférica o *bottom-up*, se mantiene y cronifica como una desregulación o disfunción, principalmente a nivel cortical (relación *top-top*), y de forma, relativamente, característica para esta patología.

Esta idea es respaldada por la observación clínica de que el MPPP puede desarrollarse en, aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes con patología vestibular aguda o episódica, incluyendo VPPB⁸. Además, el MPPP puede persistir de forma crónica incluso cuando el VPPB se haya resuelto tempranamente o cuando una vestibulopatía ha sido, adecuadamente, compensada sin desequilibrio residual⁴.

Es importante destacar también que hay pocos casos de MPPP que se gatillen no desde un evento vestibular inicial, sino como resultado de experiencias exclusivamente psiquiátricas (e.g. crisis de pánico), arritmias, o incluso sin un precipitante claro³. Desde nuestro punto de vista, en estos escenarios, los desórdenes a nivel cortical-cognitivo superior se desarrollarían de manera independiente del flujo vestibular periférico.

Los resultados del presente estudio reflejan un perfil particular de disfunción cognitiva en pacientes con MPPP.

Por un lado, no se encontraron diferencias

significativas entre los pacientes con MPPP, los controles sanos y los pacientes con otras patologías vestibulares no-MPPP, en las dimensiones de atención y memoria de trabajo (TRD, figura 1B-C), y en la memoria visoespacial (CBTT, Figura 2). Es importante destacar este último aspecto, medido por la prueba de cubos de Corsi, ya que en diversos estudios que evalúan fallas vestibulares profundas y bilaterales, se observan alteraciones importantes en estos parámetros³².

En contraste, en pruebas que se destacan por ser más exigentes en términos de atención y percepción visoespacial, donde la velocidad de procesamiento es determinante, los pacientes con MPPP presentan un rendimiento inferior al compararse con nuestros dos grupos de control (Figura 3A, con TMT-A).

Esta diferencia del grupo MPPP con los otros dos grupos no-MPPP se acentúa al incorporar a la prueba requerimientos de funciones ejecutivas (Figura 3B, con TMT-B) y, sobre todo, al enfrentar desafíos más complejos de planificación e imaginación visoespacial, como la resolución de las Torres de Londres (Figura 4).

En base a la muestra, que es pequeña y en donde todas las conclusiones deben considerarse como ideas sujetas a confirmación en otras series con diferentes casuísticas y un tamaño muestral más grande, planteamos que pacientes con MPPP se caracterizan por: (a) mantener un funcionamiento estable en términos de atención y memoria de corto plazo, tanto en aspectos declarativos como visoespaciales, pero (b) presentarían dificultades cognitivas en tareas más complejas relacionadas con la «construcción espacial», como la planificación y el manejo de información visoespacial. Las dificultades se manifiestan tanto en la efectividad de la resolución de problemas en estas dimensiones como en la velocidad de procesamiento para resolver estas tareas.

Esta noción complementa las interpretaciones actuales sobre las características del MPPP en términos de funciones visoespaciales. Hasta el momento, muchos autores han postulado que, en el MPPP, la alteración principal se encuentra en la dificultad para integrar, adecuadamente, la información sensorial aferente visual y vestibular, con un predominio desequilibrado hacia la aferencia visual. Esto

lleva a discrepancias en la construcción de una percepción adecuada del entorno²³. Esta idea se ha basado, en gran medida, en hallazgos clínicos^{1,4,9}, estudios de función vestibular y posturografía⁴⁴⁻⁴⁶ y de neuroimagen⁴⁷.

Estudios realizados con estímulos opto-kinéticos^{45,46} han demostrado que el sistema visual puede evocar respuestas posturales que, al menos en principio, pueden anular las señales vestibulares y propioceptivas, generando mareo e inestabilidad postural en individuos con vértigo visual (VV), uno de los síndromes vestibulares precursores de MPPP. Notablemente, en uno de estos estudios, el desequilibrio inducido por el estímulo visual fue mayor en individuos con VV que en pacientes con vestibulopatía bilateral⁴⁵. El mareo inducido por estímulos visuales complejos o en movimiento es un hallazgo característico del MPPP y es parte de los criterios diagnósticos³.

Estudios realizados con diferentes formas de resonancia magnética funcional y estructural han encontrado anomalías en pacientes con MPPP, localizadas en regiones de la corteza cerebral que se han identificado, clásicamente, como multimodales viso-vestibulares y de integración de estos dos flujos de información²⁴. Sin embargo, en estos mismos estudios se observa una afectación de regiones como el hipocampo anterior, la corteza entorrinal, el cuneo y áreas de la corteza prefrontal. Estas áreas también desempeñan un papel importante en procesos más complejos que no dependen de aferencias sensoriales nuevas, sino de la «construcción mental» visoespacial y planificación visoespacial. Estas funciones, a su vez, alimentan las capacidades de navegación espacial^{40,48}.

En este contexto se debe considerar como varios estudios han señalado importantes alteraciones en la corteza prefrontal en pacientes con MPPP. Estas alteraciones se han asociado con dificultades en el control emocional que pueden afectar a estos pacientes^{23,49}. Sin embargo, se destaca que estas mismas áreas prefrontales, especialmente la corteza cingulada anterior (que muestra una significativa disminución de la conectividad en pacientes con MPPP en comparación con controles⁵⁰), también están relacionadas con las funciones ejecutivas del control cognitivo. Este proceso está, estrechamente, vinculado con la navega-

ción y la planificación visoespacial, y puede entenderse como una función de la corteza prefrontal que nos permite elegir entre diferentes rutas de navegación o soluciones a problemas visoespaciales imaginados, determinando qué alternativa es mejor o peor que las demás⁵¹.

Probablemente, la disfunción en la velocidad de procesamiento, la atención y la planificación visoespacial en pacientes con MPPP es lo suficientemente significativa como para alterar instrumentos de evaluación de la cognición general, como el MoCA. En nuestro estudio, el grupo MPPP mostró puntuaciones significativamente inferiores a los grupos controles. Este efecto de cascada es interesante, ya que la alteración, aunque parece centrarse en algunos dominios del funcionamiento más complejo visoespacial, podría tener consecuencias en el rendimiento cognitivo general⁴².

En suma, nuestros hallazgos, aunque limitados, sugieren una interpretación del MPPP como una disfunción de funciones cognitivas superiores que afectarían, principalmente, procesos de mayor complejidad en la construcción y planificación visoespacial. Sin embargo, aspectos menos complejos, pero de alta demanda visoespacial, como la atención y la memoria de trabajo visoespaciales, parecen estar preservados en estos pacientes.

En el futuro cercano, la intención de nuestro equipo es complementar estos hallazgos con una muestra más amplia y analizar su correlación con otras evaluaciones. La recopilación y análisis de estos datos en conjunto podría respaldar el marco conceptual que hemos delineado en este manuscrito para explicar, al menos en parte, algunos aspectos de la fisiopatología del MPPP.

Conclusión

Los pacientes con MPPP presentan alteraciones en funciones cognitivas superiores, particularmente en tareas relacionadas con la planificación viso-vestibular, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en ámbitos visoespaciales, lo que los diferencia de voluntarios sanos y de pacientes con otras patologías vestibulares no-MPPP. Por otra parte, funciones de menor orden, como la atención y la memoria de trabajo, tanto de-

clarativa como visoespacial, parecen no verse afectadas en MPPP.

Este patrón podría representar un perfil cognitivo característico del MPPP que arroje luz sobre su fisiopatología y permita plantearlo como una disfunción cognitiva viso-vestibular superior. Estos hallazgos podrían tener implicancias importantes para la comprensión de la naturaleza del MPPP y su relación con funciones cognitivas superiores, ofreciendo perspectivas prometedoras para futuras investigaciones y abordajes terapéuticos. Se requiere investigar en muestras más amplias y correlacionar con otras evaluaciones para confirmar estas observaciones y comprender mejor la naturaleza del MPPP desde una perspectiva cognitiva.

Bibliografía

1. Dieterich M, Staab JP. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):107-113. doi:10.1097/WCO.0000000000000417
2. Dieterich M, Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 139. Elsevier B.V.; 2016:447-468. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0
3. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research*. 2017;27(4):191-208. doi:10.3233/VES-170622
4. Staab JP. Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Semin Neurol*. 2020;40(01):130-137. doi:10.1055/s-0039-3402736
5. Obermann M, Bock E, Sabev N, et al. Long-term outcome of vertigo and dizziness associated disorders following treatment in specialized tertiary care: the Dizziness and Vertigo Registry (DiVeR) Study. *J Neurol*. 2015;262(9):2083-2091. doi:10.1007/s00415-015-7803-7
6. Brandt T. Psychiatric disorders and vertigo. In: Brandt T, ed. *Vertigo*. Springer New York; 2003:455-468. doi:10.1007/978-1-4757-3801-8_31
7. Staab JP. Behavioural Neuro-Otology. In: *Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance*. Oxford University Press; 2013:333-346. doi:10.1093/med/9780199608997.003.0030
8. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, Mielczarek MM, Moschner C. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder.

- Psychosom Med.* 2007;69(7):700-707. doi:10.1097/PSY.0b013e318151a4dd
9. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the Differential Diagnosis of Chronic Dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(2):170. doi:10.1001/archotol.133.2.170
 10. Axer H, Finn S, Wassermann A, Guntinas Lichius O, Klingner CM, Witte OW. Multimodal treatment of persistent postural-perceptual dizziness. *Brain Behav.* 2020;10(12). doi:10.1002/brb3.1864
 11. Baloh RW, Halmagyi GM, Zee DS. The History and Future of Neuro-otology. CONTINUUM: *Lifelong Learning in Neurology.* 2012;18:1001-1015. doi:10.1212/01.CON.0000418371.49605.19
 12. Cullen KE. Physiology of central pathways. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 137. Elsevier B.V.; 2016:17-40. doi:10.1016/B978-0-444-63437-5.00002-9
 13. Strupp M, Hübner K, Sandmann R, et al. Central Oculomotor Disturbances and Nystagmus. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(12):197-204. doi:10.3238/arztebl.2011.0197
 14. Kattah JC. Update on HINTS Plus, With Discussion of Pitfalls and Pearls. *Journal of Neurologic Physical Therapy.* 2019;43:S42-S45. doi:10.1097/NPT.0000000000000274
 15. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *Journal of Vestibular Research.* 2012;22(4):167-172. doi:10.3233/VES-2012-0453
 16. Huang TC, Wang SJ, Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia.* 2020;40(1):107-121. doi:10.1177/0333102419869317
 17. Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, et al. Role of the Insula and Vestibular System in Patients with Chronic Subjective Dizziness: An fMRI Study Using Sound-Evoked Vestibular Stimulation. *Front Behav Neurosci.* 2015;9(DEC). doi:10.3389/fnbeh.2015.00334
 18. Holmberg J, Tjernström F, Karlberg M, Fransson PA, Magnusson M. Reduced postural differences between phobic postural vertigo patients and healthy subjects during a postural threat. *J Neurol.* 2009;256(8):1258-1262. doi:10.1007/s00415-009-5110-x
 19. Nigro S, Indovina I, Riccelli R, et al. Reduced cortical folding in multi-modal vestibular regions in persistent postural perceptual dizziness. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(3):798-809. doi:10.1007/s11682-018-9900-6
 20. Passamonti L, Riccelli R, Lacquaniti F, Staab JP, Indovina I. Brain responses to virtual reality visual motion stimulation are affected by neurotic personality traits in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Journal of Vestibular Research.* 2019;28(5-6):369-378. doi:10.3233/VES-190653
 21. Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, et al. Subtypes of Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Front Neurol.* 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.652366
 22. Castro P, Bancroft MJ, Arshad Q, Kaski D. Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) from Brain Imaging to Behaviour and Perception. *Brain Sci.* 2022;12(6):753. doi:10.3390/brainsci12060753
 23. Indovina I, Passamonti L, Mucci V, Chiarella G, Lacquaniti F, Staab JP. Brain Correlates of Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Review of Neuroimaging Studies. *J Clin Med.* 2021;10(18):4274. doi:10.3390/jcm10184274
 24. Li K, Si L, Cui B, Ling X, Shen B, Yang X. Altered spontaneous functional activity of the right precuneus and cuneus in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(6):2176-2186. doi:10.1007/s11682-019-00168-7
 25. Breinbauer HA, Contreras MD, Lira JP, et al. Spatial Navigation Is Distinctively Impaired in Persistent Postural Perceptual Dizziness. *Front Neurol.* 2020;10. doi:10.3389/fneur.2019.01361
 26. Zachou A, Bronstein AM. Vestibulo-spatial navigation: pathways and sense of direction. *J Neurophysiol.* 2023;129(3):672-684. doi:10.1152/jn.00422.2022
 27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 28. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition. *Archives of Clinical Neuropsychology.* Published online 2008.
 29. Rosas R, Tenorio M, Pizarro M, et al. Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia Para Adultos-Cuarta Edición en Chile. *Psykhē (Santiago).* 2014;23(1):1-18. doi:10.7764/psykhe.23.1.529
 30. Reitan RM. Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992. <https://books.google.cl/books?id=K6C4nAEACAAJ>
 31. Kessels RPC, van Zandvoort MJE, Postma A, Kappelle LJ, de Haan EHF. The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and Normative Data. *Appl Neuropsychol.* 2000;7(4):252-258. doi:10.1207/S15324826AN0704_8
 32. Bigelow RT, Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *Journal of Vestibular Research.* 2015;25(2):73-89. doi:10.3233/VES-150544
 33. Berg WK, Byrd DL. The Tower of London Spatial Problem-Solving Task: Enhancing Clinical and Research Implementation. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;24(5):586-604. doi:10.1076/jcen.24.5.586.1006
 34. Krikorian R, Bartok J, Gay N. Tower of London procedure: A standard method and developmental data. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994;16(6):840-850. doi:10.1080/01688639408402697

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

35. Cullen KE, Wang L. Predictive coding in early vestibular pathways: Implications for vestibular cognition. *Cogn Neuropsychol*. 2020;37(7-8):423-426. doi:10.1080/02643294.2020.1783222
36. Ferrè ER, Haggard P. Vestibular cognition: State-of-the-art and future directions. *Cogn Neuropsychol*. 2020;37(7-8):413-420. doi:10.1080/02643294.2020.1736018
37. Agrawal Y. Vestibular cognition: building a framework. *Cogn Neuropsychol*. 2020;37(7-8):421-422. doi:10.1080/02643294.2020.1782362
38. Matthews BL, Ryu JH, Bockaneck C. Vestibular Contribution to Spatial Orientation. *Acta Otolaryngol*. 1989;108(sup468):149-154. doi:10.3109/00016488909139036
39. Epstein RA, Patai EZ, Julian JB, Spiers HJ. The cognitive map in humans: spatial navigation and beyond. *Nat Neurosci*. 2017;20(11):1504-1513. doi:10.1038/nn.4656
40. Mao D. Neural Correlates of Spatial Navigation in Primate Hippocampus. *Neurosci Bull*. 2023;39(2):315-327. doi:10.1007/s12264-022-00968-w
41. Lucieer FMP, Van Hecke R, van Stiphout L, et al. Bilateral vestibulopathy: beyond imbalance and oscillopsia. *J Neurol*. 2020;267(S1):241-255. doi:10.1007/s00415-020-10243-5
42. Popp P, Wulff M, Finke K, Rühl M, Brandt T, Dieterich M. Cognitive deficits in patients with a chronic vestibular failure. *J Neurol*. 2017;264(3):554-563. doi:10.1007/s00415-016-8386-7
43. Bronstein AM. Multisensory integration in balance control. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 137. Elsevier B.V.; 2016:57-66. doi:10.1016/B978-0-444-63437-5.00004-2
44. Söhsten E, Bittar RSM, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *Journal of Vestibular Research*. 2016;26(3):319-326. doi:10.3233/VES-160583
45. Guerraz M. Visual vertigo: symptom assessment, spatial orientation and postural control. *Brain*. 2001;124(8):1646-1656. doi:10.1093/brain/124.8.1646
46. Bronstein AM. Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(5):472-476. doi:10.1136/jnnp.59.5.472
47. Cao Z, Liu X, Ju Y, Zhao X. Neuroimaging studies in persistent postural-perceptual dizziness and related disease: a systematic review. *J Neurol*. 2022;269(3):1225-1235. doi:10.1007/s00415-021-10558-x
48. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*. 2005;128(11):2732-2741. doi:10.1093/brain/awh617
49. Jiang W, Sun J, Xiang J, et al. Altered Neuromagnetic Activity in Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Multifrequency Magnetoencephalography Study. *Front Hum Neurosci*. 2022;16. doi:10.3389/fnhum.2022.759103
50. Im JJ, Na S, Jeong H, Chung YA. A Review of Neuroimaging Studies in Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD). *Nucl Med Mol Imaging*. 2021;55(2):53-60. doi:10.1007/s13139-020-00675-2
51. Patai EZ, Spiers HJ. The Versatile Wayfinder: Prefrontal Contributions to Spatial Navigation. *Trends Cogn Sci*. 2021;25(6):520-533. doi:10.1016/j.tics.2021.02.010