

Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 14 • Vol. 14, Nº 2 • Abril 2024



Asociaciones entre el Aporte de Vitamina D y la Aparición de Demencia

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 15(1):1-11, Mar 2023 Pág. 3

Citolina y Memoria durante el Envejecimiento

Aging and Disease 14(4):1184-1195, Ago 2023. Pág. 5

Evolución Clínica en Pacientes con Demencia Críticamente Enfermos mediante la Reducción del Delirio

Alzheimer's & Dementia 19(5):1742-1751, May 2023. Pág. 7

Neuroprotección en el Accidente Cerebrovascular Isquémico

Frontiers in Neuroscience 17(1096372):1-10, Ene 2023. Pág. 9

Fuente: Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 15(1):1-11, Mar 2023

Autores: Ghahremani M, Smith EE, Ismail Z y colaboradores

Institución: University of Calgary, O'Brien Institute of Public Health, Calgary, Canadá

Título: Vitamin D Supplementation and Incident Dementia: Effects of Sex, APOE, and Baseline Cognitive Status

Asociaciones entre el Aporte de Vitamina D y la Aparición de Demencia

El aporte de vitamina D redujo en un 40% el riesgo de demencia; los beneficios fueron particularmente pronunciados en las mujeres y en los sujetos con función cognitiva normal, respecto de aquellos con deterioro cognitivo leve, y entre los no portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE*.

Introducción

Se estima que en el mundo más de 50 millones de personas tienen demencia. Por el momento no se dispone de estrategias terapéuticas útiles para frenar o revertir la progresión de la enfermedad. La deficiencia de vitamina D es un factor modificable de riesgo, con elevada prevalencia. Se sabe que la vitamina D participa en la depuración de agregados de amiloide beta ($A\beta$), uno de los hallazgos característicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), de modo que podría ser un agente asociado con neuroprotección contra la hiperfosforilación de la proteína tau inducida por $A\beta$. Se ha referido que los niveles séricos bajos de vitamina D podrían asociarse con riesgo aumentado de demencia y de EA.

En una revisión sistemática con metanálisis de 9 ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la prevención de la EA, no se encontró evidencia firme para avalar este tipo de intervención. Sin embargo, la importante variabilidad en la dosificación, las muestras de tamaño reducido, la intervención de corta duración y los seguimientos breves complican considerablemente la interpretación de los hallazgos. En los estudios previos también se usaron distintos preparados de vitamina D; en la mayoría de los casos se utilizaron preparados con colecalciferol o ergocalciferol; no obstante, evidencia reciente sugiere que el colecalciferol sería más eficaz que el ergocalciferol para el aumento y el mantenimiento de los niveles normales de vitamina D. Otro producto que se utiliza con frecuencia incluye calcio y vitamina D,

de modo que los diferentes preparados podrían asociarse de manera distinta con la demencia. En este estudio se analizaron adultos de edad avanzada sin demencia, con la finalidad de determinar de manera longitudinal el riesgo de aparición de demencia en relación con el aporte de vitamina D, luego de considerar variables demográficas, clínicas, genéticas y de estilo de vida. Se analizaron específicamente los efectos de tres tipos de preparados: calcio más vitamina D, colecalciferol y ergocalciferol.

Métodos

Se analizaron los datos aportados por el *National Alzheimer's Coordinating Center* (NACC), para el período entre 2005 y 2021, en 40 centros de investigación de la EA. El *NACC Uniform Data Set* (UDS) es una amplia base longitudinal de datos demográficos y clínicos que se recogen de manera anual con formularios estandarizados.

Se analizaron todos los participantes del NACC sin demencia o con deterioro cognitivo leve (DCL) únicamente en el momento de la inclusión en el registro. Fue requisito disponer de información acerca del sexo, los años de educación, los métodos usados para conocer la función cognitiva, la presencia de depresión y el estado del gen de la apolipoproteína E (*APOE* $\epsilon 4$). Se comparó el riesgo de aparición de demencia entre los sujetos expuestos o no a vitamina D. En el grupo con exposición se consideraron tres subgrupos, según el tipo de aporte de vitamina D. La muestra final abarcó 12 388 participantes (4637 sujetos que recibieron vitamina D

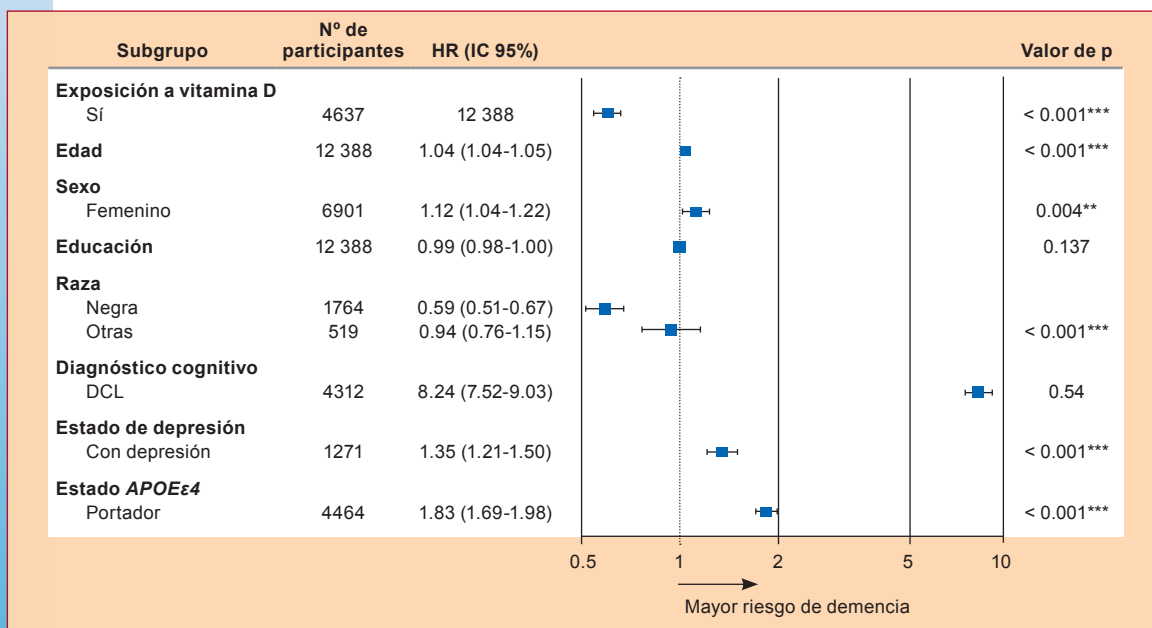


Figura 1. Hazard ratio (HR) ajustado para la demencia en todos los grupos de exposición a vitamina D. Los grupos de referencia fueron el grupo no expuesto ($n = 7751$) a la vitamina D, hombres ($n = 5487$) para el sexo, blancos ($n = 10\ 105$) para la raza, con cognición normal ($n = 8076$) para el diagnóstico cognitivo, sin depresión ($n = 11\ 117$) para el estado de depresión y no portadores ($n = 7924$) para el estado de APOE $\epsilon 4$. Las barras de error representan el IC del 95%. La notación de asteriscos indica significación estadística.

APOE $\epsilon 4$, gen de la apolipoproteína E; IC, intervalo de confianza; DCL, deterioro cognitivo leve.

y 7751 pacientes que no fueron tratados con vitamina D). La presencia de síntomas depresivos se determinó con la *Geriatric Depression Scale* (GDS); se consideró que los pacientes con 5 puntos o más en la escala presentaban depresión. Los individuos se dividieron en portadores o no portadores de 1 o 2 copias del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE. Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de la *t* para las variables continuas y de chi al cuadrado para las variables categóricas. Se crearon curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de demencia a los 10 años, en relación con el estado cognitivo basal (normal o DCL). Mediante modelos proporcionales de Cox se determinó el riesgo de demencia a los 10 años según el aporte de vitamina D, con ajuste por edad, sexo, nivel educativo, etnia, diagnóstico cognitivo, depresión y estado $\epsilon 4$ de APOE (*hazard ratios* [HR]), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron análisis de sensibilidad según el tipo de preparado de vitamina D.

Resultados

Para todos los preparados de vitamina D, la exposición a la vitamina se asoció con un período de supervivencia libre de de-

mencia significativamente más prolongado y con índices más bajos de demencia, en comparación con la ausencia de exposición (HR = 0.60, IC 95%: 0.55 a 0.65). Los efectos del aporte de vitamina D difirieron según el sexo, el estado cognitivo basal y el estado $\epsilon 4$ del gen APOE.

Conclusión

Los resultados del presente estudio de observación sugieren que el aporte de vitamina D podría ser una intervención eficaz para prevenir la demencia, particularmente en subgrupos de alto riesgo. Los beneficios fueron más pronunciados entre las mujeres, en sujetos sin compromiso cognitivo en condiciones basales, y entre los no portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
<http://www.sic.info/dato/resiic.php/172942>

Fuente: Aging and Disease 14(4):1184-1195, Ago 2023

Autores: Swiatkiewicz M, Grieb P

Institución: Polish Academy of Sciences, Varsovia, Polonia

Título: Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans

Citicolina y Memoria durante el Envejecimiento

La ingesta oral de citicolina influye positivamente en la función de la memoria en los seres humanos con deterioro de la memoria relacionado con la edad, incluso en ausencia de cualquier enfermedad neurológica o psiquiátrica detectable.

Introducción

Cuando el envejecimiento no se complica con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, las funciones cognitivas no se deterioran, sino que se enlentecen. La citicolina es el nombre genérico de una sustancia idéntica a la citidina-5'-difosfocolina (CDP-colina), un metabolito natural presente en cantidades mínimas en las células vivas, que desempeña un papel crucial en la síntesis de fosfolípidos celulares. La CDP-colina de fuente exógena, o citicolina, se asocia con efectos neuroprotectores, y se indica para diversas enfermedades neurológicas crónicas y agudas, como la enfermedad de Parkinson, el derrame cerebral, las lesiones del cerebro y de la médula espinal, y el glaucoma. La citicolina no se vincula con ningún efecto adverso significativo y no se han referido contraindicaciones para su uso; tiene tolerancia excelente. La dosis máxima recomendada como complemento alimenticio es de 500 mg por día, y como alimento dietético para fines médicos especiales, de 1000 mg. El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia de los efectos positivos de esta sustancia sobre la memoria en personas de mediana edad y de edad avanzada que no padecen ninguna enfermedad neurológica o psiquiátrica.

Insuficiencia de colina en el deterioro de la memoria

Tanto en los seres humanos como en los animales, la colina es un sustrato para la síntesis de acetilcolina (ACh), el principal neurotransmisor involucrado en importantes circuitos neuronales implicados en la memoria. La ACh se distribuye ampliamente en el sistema nervioso; participa en muchos aspectos del funcionamiento del cere-

bro, incluida la modulación del rendimiento cognitivo, los procesos de aprendizaje y la memoria. La síntesis del neurotransmisor ACh en las neuronas colinérgicas depende de la disponibilidad de su precursor colina. Los estudios en animales indican que la citicolina puede aumentar la disponibilidad de colina para las neuronas colinérgicas, de manera directa, al aumentar el nivel de colina en el plasma sanguíneo, e indirectamente al modular la expresión de proteínas relevantes para el metabolismo de la ACh.

Por otro lado, la colina es el precursor de los fosfolípidos, esfingomielina y fosfatidilcolina (PtdCho), que son componentes estructurales de las membranas celulares. La PtdCho también es un componente importante de la mielina, sintetizada por los oligodendrocitos. Alrededor del 45% de los lípidos de la mielina cerebral son fosfolípidos, principalmente PtdCho.

En dos estudios poblacionales a gran escala se refirieron asociaciones significativas en adultos y personas de edad avanzada entre la ingesta dietética de colina o el nivel plasmático de colina y el rendimiento en la memoria y las funciones cognitivas. En un estudio con sujetos de entre 70 y 74 años, las concentraciones bajas de colina libre en plasma se relacionaron con rendimiento deficiente en diversas pruebas validadas de cognición global, velocidad sensomotriz, velocidad de percepción y función ejecutiva, después de ajustar para otros factores de confusión. De manera global, los estudios de población sugieren firmemente una relación de causa y efecto entre la disponibilidad de colina en la dieta y el mantenimiento de la función de la memoria en adultos de mediana edad y de edad avanzada, cognitivamente sanos (sin demencia).

Captación y disponibilidad de colina en el cerebro humano

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es un conjunto de técnicas no invasivas que permiten la cuantificación en el cerebro de metabolitos importantes. Los dos tipos de técnicas de ERM utilizadas para evaluar los efectos de la dieta en la cognición son la espectroscopia de resonancia de protones (1H-MRS) y la espectroscopia de resonancia de fósforo (31P-MRS). La 1H-MRS permite cuantificar los compuestos de colina solubles en agua, entre ellos, fosfocolina (PC) y glicerofosfocolina (GPC).

La 31P-MRS permite la cuantificación indirecta del metabolismo de los fosfolípidos de membrana. Dos estudios de 1H-MRS en seres humanos mostraron el aumento de las señales de 1H-MRS después del uso de bitartrato de colina oral. Sin embargo, otras dos investigaciones no confirmaron las observaciones mencionadas. En un estudio, la mayor disponibilidad de colina en sangre después de la ingesta de citicolina mejoró la absorción cerebral de colina en personas mayores, con mayor incorporación de colina y citidina intracelular adicional en los fosfolípidos de membrana no visibles mediante la técnica 1H-MRS; la información en conjunto indica que la ingesta de citicolina atenúa la aparición de leucoaraiosis en el cuerpo caloso.

Efectos sobre la memoria en pacientes con enfermedades neurológicas crónicas

La citicolina ha sido utilizada ampliamente como medicamento recetado para tratar enfermedades neurológicas agudas (accidente cerebrovascular isquémico, traumatismo cerebral) y crónicas (demencias, enfermedad de Parkinson).

En una revisión Cochrane sobre la citicolina para los trastornos cognitivos y conductuales asociados con trastornos cerebrales crónicos en sujetos de edad avanzada, se encontró evidencia del beneficio sobre la memoria y el comportamiento, pero no sobre la atención. En el estudio multicéntrico abierto italiano IDEALE, los pacientes tra-

tados con citicolina no presentaron cambios en las puntuaciones del *Mini-Mental State Examination*, mientras que los controles presentaron deterioro de la puntuación de dicha escala.

Conclusiones

La información en conjunto indica que la deficiencia de colina se correlaciona con la disfunción de la memoria.

Los estudios de ERM mostraron que la ingesta de citicolina mejora la absorción cerebral de colina en personas mayores, lo que sugiere que ayudará a revertir los cambios cognitivos tempranos relacionados con la edad. Diferentes líneas de evidencia han sido utilizadas para evaluar si un factor o intervención realmente se asocia con efectos favorables sobre el envejecimiento cognitivo (Tabla 1).

Tabla 1. Líneas convergentes de evidencia para los efectos positivos de la citicolina en la memoria en seres humanos cognitivamente normales de mediana edad y de edad avanzada.

| Línea de evidencia | Hallazgos principales |
|---|--|
| Estudios epidemiológicos/de cohortes | Asociación recíproca entre la disponibilidad de colina y la eficacia de la memoria |
| Ciencias básicas/estudios con animales | La citicolina es la fuente eficaz de colina y citidina/uridina biodisponibles |
| Estudios de "prueba de concepto" en seres humanos | La suplementación con citicolina mejora los biomarcadores cerebrales de ERM e IRM |
| Estudios de intervención humana | La suplementación con citicolina influye positivamente en la memoria |

IRM, imágenes por resonancia magnética; ERM, espectroscopia por resonancia magnética.

Para demostrar que un factor o intervención bajo consideración es eficaz, los hallazgos en todos estos aspectos deben converger. En el caso de la citicolina y la memoria humana, estas líneas de evidencia convergen muy bien.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
<http://www.siic.info/data/resiic.php/174604>

Fuente: Alzheimer's & Dementia 19(5):1742-1751, May 2023

Autores: Lieberman O, Lee S, Zabinski J

Institución: University of California San Francisco, San Francisco; Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, EE.UU.; y otros centros participantes

Título: Donepezil Treatment is Associated with Improved Outcomes in Critically ill Dementia Patients via a Reduction in Delirium

Evolución Clínica en Pacientes con Demencia Críticamente Enfermos mediante la Reducción del Delirio

Se confirma que los pacientes con demencia tratados con donepecilo tienen evolución clínica más favorable durante las internaciones por enfermedades críticas; asimismo, el tratamiento con este fármaco reduce el riesgo de aparición de delirio.

Introducción

La prevalencia del delirio en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es de hasta el 30%, y anticipa una evolución clínica más adversa, aumento de la mortalidad, mayor duración de la internación, ventilación mecánica más prolongada, internación en instituciones especializadas posterior a la UCI y deterioro prolongado de la cognición. Aunque los mecanismos fisiopatogénicos del delirio no se conocen con precisión, la alteración de la señalización colinérgica central podría ser especialmente importante en este sentido, ya que precipita estados de comportamiento similares y sensibiliza a los individuos a otras agresiones asociadas con la aparición del delirio, como la inflamación periférica.

El objetivo de este estudio farmacoepidemiológico fue analizar la hipótesis de que el tratamiento ambulatorio con donepecilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa de primera línea, podría mejorar la evolución clínica de pacientes con demencia internados en UCI.

Pacientes y métodos

Para el estudio de cohorte retrospectivo en pacientes críticamente enfermos ingresados en cualquier UCI del *Beth Israel Deaconess Medical Center* (BIDMC) en Boston, desde 2001 a 2012. Se identificaron pacientes con demencia admitidos en la UCI en la base de datos: 3186 internaciones, con una cohorte total de 2734 ingresos índice en UCI de pacientes con demencia. Para los análisis finales, el grupo control sin exposición a do-

nepecilo abarcó 2264 admisiones a la UCI, mientras que el grupo expuesto a donepecilo estuvo integrado por 447. Las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad al momento del ingreso se valoraron con las puntuaciones de Elixhauser y del *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II), respectivamente. Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad hospitalaria, la mortalidad a 90 días, el reingreso en la UCI dentro del mismo ingreso hospitalario, la prevalencia del delirio, la duración de la internación en la UCI, la duración total de la internación, la duración de la ventilación mecánica y la necesidad de una nueva intubación. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba de chi al cuadrado (variables categóricas), y las pruebas de la *t* no emparejada o la de la *U* de Mann-Whitney (variables continuas), según la distribución. Se aplicaron modelos lineales generalizados para variables continuas con ajuste por las mismas variables.

Resultados

Los pacientes con demencia que no estuvieron expuestos a donepecilo (controles) fueron significativamente más jóvenes que aquellos con demencia expuestos a dicho fármaco. Las proporciones de hombres no difirieron entre los grupos, en tanto que la amplia mayoría de los sujetos de ambos grupos eran de etnia blanca.

Aunque algunas subpuntuaciones de las puntuaciones de Elixhauser y SAPS II fueron significativamente diferentes entre los grupos, el índice compuesto de comor-

bilidad de Elixhauser (control: media 16.7; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 16.17 a 17.25; donepecilo: media 15.5; IC 95%: 14.32 a 16.60; $p = 0.06$) y la gravedad de la enfermedad según el SAPS II (control: media 43.4; IC 95%: 42.85 a 43.93; donepecilo: media 42.6; IC 95%: 41.46 a 43.67; $p = 0.22$) no difirieron de manera significativa entre los grupos. Finalmente, el porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica ($p = 0.06$) y soporte vasopresor ($p = 0.08$) tampoco difirió entre los grupos.

Después de ajustar por diversos factores de confusión, el uso de donepecilo se asoció con una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (*odds ratio* [OR]: 0.69; IC 95%: 0.498 a 0.948; $p = 0.022$), así como de la mortalidad a los 90 días (OR: 0.77; IC 95%: 0.609 a 0.979; $p = 0.032$). La internación en UCI de los sobrevivientes se redujo significativamente en los sujetos expuestos a donepecilo. La internación entre los sobrevivientes se redujo en los pacientes expuestos a donepecilo, aunque esto no fue significativo después del ajuste. Entre los pacientes con insuficiencia respiratoria, la duración total de la asistencia ventilatoria mecánica fue significativamente más prolongada entre los controles, en los modelos con ajuste. El donepecilo redujo la necesidad de nuevas intubaciones.

La exposición a donepecilo se asoció con una reducción significativa en la prevalencia del delirio después del ajuste por factores de confusión (OR: 0.75; IC 95%: 0.603 a 0.926; $p = 0.008$). Entre los individuos que sobrevivieron hasta el alta hospitalaria, la exposición a donepecilo también se asoció con una reducción del delirio (OR: 0.73; IC 95%: 0.576 a 0.913; $p = 0.006$). Para investigar mejor la relación entre el donepecilo, el delirio y la evolución en pacientes con enfermedades críticas se realizó un análisis de mediación causal con el delirio como me-

diador. Entre los sujetos que sobrevivieron hasta el alta hospitalaria, la exposición al donepecilo redujo la duración de la internación en la UCI. Después del ajuste por factores de confusión, la reducción del delirio medió parcialmente el efecto de la exposición a donepecilo en la internación en la UCI (efecto mediado causal promedio de -0.052, IC 95%: -0.126 a -0.011; $p = 0.021$). Se encontró un patrón similar en la duración de la internación (efecto mediado causal promedio de -0.20; IC 95%: -0.457 a -0.041; $p = 0.023$). Se observó una tendencia hacia una mediación significativa por el delirio en la duración de la ventilación mecánica entre todos los pacientes con insuficiencia respiratoria (efecto mediado causal promedio de -5.39; IC 95%: -10.021 a 0.306; $p = 0.098$). La reducción del delirio medió parcialmente la relación entre el donepecilo y la reintubación (efecto mediado causal promedio de -0.0096, IC 95%: -0.0200 a -0.0010; $p = 0.041$). Los resultados sugieren que la reducción del delirio media la asociación entre el donepecilo y la mejor evolución para los pacientes con demencia y enfermedades críticas.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que los pacientes con demencia tratados con donepecilo tienen evolución clínica más favorable durante las internaciones por enfermedades críticas y reducción del riesgo de delirio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
<http://www.siic.info/data/resic.php/174605>

Fuente: Frontiers in Neuroscience 17(1096372):1-10, Ene 2023

Autores: Pichardo-Rojas D, Pichardo-Rojas P, Cornejo-Bravo JM, Serrano-Medina A

Institución: Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, México; University of Texas-Houston Health Science Center, Houston, EE.UU.

Título: Memantine as a Neuroprotective Agent in Ischemic Stroke: Preclinical and Clinical Analysis

Neuroprotección en el Accidente Cerebrovascular Isquémico

La memantina es un antagonista del receptor de NMDA con efecto neuroprotector en la enfermedad vascular cerebral y en la isquemia, lo que ha llevado a los expertos a proponer su utilización en el accidente cerebrovascular isquémico.

Introducción y objetivos

El accidente cerebrovascular (ACV) se define como la instalación aguda de hallazgos neurológicos focales en un territorio vascular específico, debido a enfermedad cerebrovascular. Es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo.

El ACV se clasifica en isquémico (62%), con hemorragia intracerebral (28%) y con hemorragia subaracnoidea (10%). La secuela más común de un ACV son los déficits neurológicos, y el 30% de los sobrevivientes queda con discapacidad permanente (hemiparesia, trastornos para la marcha, afasia, depresión). En las últimas décadas, la mortalidad del ACV ha descendido de manera homogénea (47.5% entre 2000 y 2015), y se considera que el avance de los tratamientos médicos es responsable de este descenso. La estrategia de elección para la reducción de la morbimortalidad es el tratamiento de reperfusión, mediante trombólisis o trombectomía; sin embargo, en la actualidad solo entre el 1% y el 3% de los pacientes con ACV recibe este tratamiento.

En esta revisión se analiza la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad de la memantina en el ACV isquémico.

Fisiopatogenia del ACV isquémico

La oclusión de un vaso cerebral puede ser de origen embólico o trombótico. El resultado en ambos casos es la hipoperfusión distal, con disfunción neuronal, seguida de lesión isquémica y de muerte celular. Las neuronas más proximales al vaso ocluido mueren más rápidamente; las neuronas más distales constituyen la “zona de penumbra” y tienen potencialidad de recuperación parcial o total.

En el interior de la neurona, la isquemia causa inicialmente reducción en la concentración de ATP y disfunción de la enzima sodio-potasio ATPasa. Las neuronas se despolarizan y pierden su capacidad para transmitir potenciales de acción. Hay liberación de neurotransmisores, principalmente glutamato, y apertura de los canales para los receptores ionotrópicos de glutamato (AMPA y NMDA), lo que aumenta la lesión celular y la apoptosis por la entrada desregulada del calcio y de otros cationes. Esta vía excitotóxica es el principal mecanismo de muerte celular en los estadios iniciales del ACV.

La isquemia aumenta también la producción de radicales libres, como las especies reactivas del oxígeno (ROS, por su sigla en inglés), que contribuyen a la respuesta neuroinflamatoria y a la necrosis celular, con riesgo especialmente para las neuronas en la zona de penumbra, que inicialmente sobreviven a través del flujo sanguíneo colateral. La respuesta proinflamatoria incluye la activación microglial, la liberación de citoquinas y la astrogliosis reactiva.

Los fenómenos que llevan a la destrucción de las neuronas de la zona de penumbra son más pronunciados al tercer día posictal. La viabilidad de estas neuronas depende de la capacidad de angiogénesis y de reconexiones interneuronales.

Tratamiento del ACV isquémico

El control de los factores de riesgo (principalmente la hipertensión arterial y la fibrilación auricular) ha contribuido de manera sensible a la reducción de la morbimortalidad del ACV. Una vez ocurrido el ACV, la inhibición del daño neurológico ulterior es

un objetivo primordial. Una estrategia atractiva es inhibir la cascada excitotóxica mediante el bloqueo del receptor de NMDA, pero si bien los estudios preclínicos con bloqueantes de NMDA mostraron neuroprotección, los ensayos clínicos con diversos fármacos no han arrojado los resultados esperados. Las diferencias farmacodinámicas entre los diferentes antagonistas de NMDA son parcialmente responsables de la heterogeneidad en la efectividad y en la tolerabilidad.

Características farmacológicas y uso clínico de la memantina

La memantina es una amina alifática, del grupo de los adamantanos, con acciones antagonistas sobre el receptor de NMDA. Su uso fue aprobado en 2003 para la enfermedad de Alzheimer, en la que la sobreactivación del receptor de NMDA se considera parcialmente responsable de los síntomas de la enfermedad. La memantina es un antagonista del receptor de NMDA hiperactivo e impide su activación por el glutamato. Los estudios clínicos indican que tiene excelente tolerabilidad, aunque las dosis altas pueden asociarse con neurotoxicidad. El fármaco y sus metabolitos son eliminados principalmente por el riñón.

El efecto neuroprotector de la memantina en el contexto de la enfermedad vascular y de la isquemia ha llevado a los expertos a proponer su utilización en el ACV isquémico. Los estudios preclínicos han mostrado reducción del tamaño del infarto, aumento de la vascularización periisquémica, reducción de la lesión por reperfusión, inhibición de la apoptosis neuronal en la zona de penumbra, disminución del edema cerebral, disminución de los mediadores inflamatorios, estabilización de la barrera hematoencefálica y mayor recuperación funcional posisquémica. La precocidad de su administración se correlaciona con la magnitud del beneficio que produce.

Otro aspecto destacable de la memantina en el ACV isquémico es su potencial para aumentar la síntesis endógena de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF; *brain derived neurotrophic factor*), el factor de crecimiento nervioso (NGF; *nerve growth factor*) y el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF; *glial cell line-derived neurotrophic factor*).

Los estudios clínicos con memantina en pacientes con ACV isquémico son aún muy escasos. Los datos disponibles indican, sin embargo, un efecto beneficioso en las escalas funcionales de recuperación. La memantina parece mejorar la función neurológica y reducir el daño cerebral gracias a sus efectos neuroprotectores.

Conclusiones

El ACV es una de las principales causas de morbimortalidad y de discapacidad en todo el mundo. El principal mecanismo de muerte neuronal en el ACV isquémico es la excitotoxicidad. Los antagonistas de los receptores de NMDA, como la memantina, inhiben la excitotoxicidad y frenan la cascada de eventos deletéreos.

La memantina ha demostrado sus efectos neuroprotectores en pacientes con demencias vasculares y con enfermedad de Alzheimer. Si bien existe aún escasa evidencia clínica sobre los efectos en el ACV isquémico, están en marcha estudios controlados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
<http://www.siic.info/dato/resic.php/174034>

Investigación+Documentación S.A.
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Baliarda en Neurología es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.