

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 1, Número 2, Noviembre 2010

Dirección, Editorial.....	3
Fuentes Científicas.....	4

Artículos distinguidos

A - Bases Fisiopatológicas de la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Papel de la Albúmina <i>Jesús Pastor Gómez, SIIC.....</i>	5
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Recomendaciones para el Tratamiento de los Trastornos Autoinmunitarios de la Transmisión Neuromuscular <i>Skeie G, Apostolski S, Horge H European Journal of Neurology 17(7):893-902, Jul 2010.....</i>	10
2 - Puntaje de Riesgo para la Predicción de la Enfermedad de Alzheimer en Ancianos <i>Reitz C, Tang M, Luchsinger J y col. Archives of Neurology 67(7):835-841, Jul 2010.....</i>	12
3 - El Papel de la Glía y el Sistema Inmune en la Aparición y Mantenimiento del Dolor Neuropático <i>Vallejo R, Tilley D, Vogel L, Benyamin R Pain Practice 10(3):167-184, May 2010.....</i>	14
4 - Sueño y Memoria en Niños y Adolescentes Sanos: Una Revisión Crítica <i>Kopasz M, Loessl B, Voderholzer U y col. Sleep Medicine Reviews 14(3):167-177, Jun 2010.....</i>	16
5 - Tiempo y Evolución de la Respuesta Clínica a la Inmunoglobulina Intravenosa en la Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria <i>Latov N, Deng C, van Doorn P y col. Archives of Neurology 67(7):802-807, Jul 2010.....</i>	18
6 - Recomendaciones de la European Federation of Neurological Societies y de la Peripheral Nerve Society para el Uso de la Biopsia de Piel en el Diagnóstico de la Neuropatía de las Fibras Pequeñas. Informe del Grupo de Trabajo Conjunto de la European Federation on Neurological Societies and the PeripheralNerve Society <i>Lauria G, Hsieh S, Valls-Solé J y col. European Journal of Neurology 17(7):903-912, Jul 2010.....</i>	19
7 - El Sueño y las Emociones: Un Enfoque sobre el Insomnio <i>Baglioni C, Spiegelhalder K, Lombardo C, Riemann D Sleep Medicine Reviews 14(4):227-238, Ago 2010.....</i>	22

Novedades seleccionadas

8 - Describen la Fisiopatología de las Disonías Focales en los Músicos <i>Altenmüller E, Jabusch H European Journal of Neurology 17(Supl 1):31-36, Jul 2010.....</i>	24
9 - Asociación entre Determinados Loci y las Características de la Enfermedad de Alzheimer <i>Biffi A, Anderson C, Rosand J y col. Archives of Neurology 67(6):677-685, Jun 2010.....</i>	25
10 - Interacción entre Polimorfismos Genéticos, Exposición a Organoclorados y Enfermedad de Parkinson <i>Dutheil F, Beaune P, Elbaz A y col. Archives of Neurology 67(6):739-745, Jun 2010.....</i>	26

Contacto Directo.....	29
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....	30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Neurología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, 6
Atención Primaria	2, 4, 8, 10
Bioquímica	1, 6
Cardiología	2
Dermatología	6
Diabetología	6
Diagnóstico por Imágenes	A
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 6, 10
Educación Médica	4, 8
Epidemiología	1, 5
Farmacología	1
Gastroenterología	1
Genética Humana	1, 6, 9, 10
Geriatría	2, 7, 9
Hematología	1
Infectología	6
Inmunología	1, 5
Medicina del Trabajo	8, 10
Medicina Familiar	2, 4, 7
Medicina Farmacéutica	1
Medicina Interna	A, 1, 2, 4-6, 8-10
Neumonología	1, 7
Obstetricia y Ginecología	1
Oncología	1
Pediatría	1, 4
Reumatología	6
Salud Mental	2, 4, 7, 9
Salud Pública	2, 4
Toxicología	10



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)
Eliás N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †,
Alfredo Buzzi, Rafael Castro del
Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo,
Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques,
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,
Miguel Falasco, Germán Falke,
Pedro Figueroa Casas †, Juan
Gagliardi, Jorge García Badaracco †,
J.G. de la Garza, Estela Giménez,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirshon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Silvia Jovtis †,
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Carlos Mautalén,
Pablo Mazure, José María Méndez
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson,
Domingo Palmero, Omar J. Palmieri,
Rodolfo Sergio Pasqualini,
Santiago Pavlovsky †, Jorge A. Pilheu †,
Eduardo Pro, María Esther Río de
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúl,
Elsa Segura, Fernando Silberman,
Artun Tchoulajman, Norberto
Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi,
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el
depósito que establece la ley
Nº 11.723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la
opinión de sus firmantes o de los
autores que han redactado los
artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabajos
Destacados y Temas Maestros son
marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por
la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por
cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la
Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Científico
Roberto Rey

Enfermedades del sueño en la práctica clínica

Uno de los campos de la Medicina que más ha crecido en las últimas décadas es sin duda alguna el estudio de las alteraciones del sueño. No es que se trate de enfermedades emergentes, sino que poco a poco estamos aprendiendo y entendiendo que debemos prestarle más atención a la calidad de nuestro descanso y a las enfermedades o condiciones que lo perturban, dado que se descubrió que éstas pueden asociarse con consecuencias potencialmente serias y perjudiciales para nuestra salud.

La perturbación del sueño más prevalente es el insomnio, cerca del 35% de la población lo padece en algún momento de su vida, y éste repercute significativamente en la calidad de vida y en la capacidad de mantenerse alerta y despierto durante el día. En la mayoría de los casos, se desencadena o perpetúa, por factores emocionales o psíquicos. Desarreglos en la rutina cotidiana, ciertos fármacos y determinados hábitos higiénico-dietarios son elementos facilitadores del insomnio.

Aproximadamente el 75% de los hombres y el 50% de las mujeres roncan. En general, esto no tiene mayores consecuencias que el aspecto social del ronquido en sí, pero en un porcentaje que varía entre el 2% y el 4% de la población, puede ser manifestación de un problema más serio conocido como síndrome de apnea obstructiva del sueño. En esta enfermedad los pacientes presentan pausas en su respiración mientras duermen, producto de la oclusión de la faringe, que se colapsa al relajarse sus paredes musculares durante el sueño.

La obesidad constituye el factor de riesgo más importante para este trastorno, y en niños lo es la hipertrofia adenoideo-amigdalina. Los pacientes con hipotiroidismo o con ciertas alteraciones de la anatomía del aparato mandibulo-maxilar se sitúan también en el grupo de alto riesgo. El diagnóstico se establece mediante el registro poligráfico de señales neurológicas y cardiorrespiratorias durante una noche de sueño espontáneo, estudio que se conoce como polisomnografía, y que puede realizarse ya sea en un laboratorio de sueño especializado o en el domicilio del paciente.

Nuevas tecnologías permiten realizar estudios más simplificados, con señales cardiorrespiratorias tomadas con pequeños dispositivos que se colocan en el domicilio del paciente durante una noche normal de sueño, con una cantidad significativamente menor de sensores, lo que resulta en menor incomodidad para el enfermo, pero manteniendo un rédito diagnóstico elevado.

Estas pausas respiratorias recurrentes que caracterizan el síndrome pueden alcanzar cifras de 30, 50 o incluso más de 100 eventos por hora de sueño, generando caídas significativas en los niveles de oxígeno en sangre. Producto de ello y en un intento del sistema nervioso central por restablecer el tono muscular y reperfundeabilizar así la vía aérea, los pacientes presentan "microdespertares" (no conscientes) que ponen fin a cada evento obstructivo; como contrapartida, estas interrupciones a su vez alteran la calidad del sueño y del descanso, desencadenando somnolencia diurna y sueño no reparador e incluso déficit de atención, pérdida de memoria y trastornos cognitivos, que justifican las dificultades en el aprendizaje o en el desenvolvimiento laboral cotidiano que estos pacientes suelen referir.

Por otra parte, durante los episodios apneicos aumenta la descarga de adrenalina y se desencadena una serie de fenómenos proinflamatorios a nivel de la microcirculación, que si se sostienen en el tiempo determinan un incremento en el riesgo de padecer hipertensión arterial y arritmias o agravar una insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria asociada.

Por mecanismos similares se aprecia también entre estos pacientes un incremento del riesgo de presentar resistencia a la insulina, hiperglucemia y síndrome metabólico, independientemente de la coexistencia de obesidad en sí.

El descenso de peso es prioritario y en los pacientes con mayor compromiso es necesario implementar un tratamiento específico con equipos de presión positiva continua en la vía aérea (continuous positive airway pressure [CPAP]), dispositivos que aplican presión positiva a la vía aérea mediante una máscara que se ajusta a la nariz o a la nariz y la boca del paciente, con el objetivo de mantener permeable la faringe durante el sueño. La eficacia de este tratamiento ha sido ampliamente probada en términos de mejoría clínica como en la reducción de la incidencia de comorbilidades. Los pacientes obesos pueden presentar también un cuadro conocido como síndrome de hipoventilación alveolar vinculado con obesidad, en el que la restricción ventilatoria que supone el exceso de tejido adiposo en el tórax y que rodea la vía aérea del sujeto, en asociación con determinadas alteraciones del centro respiratorio que han sido detectadas recientemente, genera una ventilación insuficiente, sobre todo durante el sueño, que se pone de manifiesto fundamentalmente por hipoxemia, hipercapnia, sueño no reparador y somnolencia diurna. La insuficiencia ventilatoria hipercápnica crónica a la que se ven expuestos estos pacientes también resulta en un incremento de las comorbilidades cardiovasculares, neurológicas y cognitivas, a la vez que aumenta el riesgo de mortalidad de quienes la padecen.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden presentar alteraciones específicas del patrón ventilatorio nocturno, relacionadas con el grado de disfunción miocárdica. La detección de ciclos en los que apneas centrales se alternan con típicos patrones in crescendo y decreciendo en la señal de flujo aéreo configura el diagnóstico de respiración

periódica de Cheyne-Stokes. La aparición de este trastorno tiene consecuencias pronósticas y terapéuticas significativas, dado que su presencia implica un peor pronóstico para el enfermo y obliga a ajustar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y a evaluar la necesidad de implementar un tratamiento ventilatorio específico.

Ciertas enfermedades sistémicas pueden repercutir en la mecánica ventilatoria durante el sueño de estos pacientes.

Los pacientes con EPOC, enfermedades neuromusculares, patologías restrictivas del tórax e incluso aquellos con enfermedad de Parkinson, pueden ver alterada su ventilación y oxigenación nocturnas por distintos mecanismos. Es preciso entonces estar alerta en estos casos para intervenir adecuadamente, efectuar los estudios diagnósticos precisos (polisomnografía, oximetría nocturna, medición de la función ventilatoria) e implementar eventualmente el tratamiento necesario y evitar así las consecuencias que potencialmente pueden agravar al enfermo.

Existe además un grupo de entidades de origen neurológico que afectan primariamente el sueño y que tienen un denominador común, que consiste en la presencia de somnolencia diurna excesiva como síntoma capital.

De ellas se destaca la narcolepsia, entidad poco frecuente y a la vez escasamente tenida en cuenta y por ende poco sospechada. Su etiología aun no es claramente conocida, aunque se la vincula con factores genéticos. Estos pacientes suelen referir accesos de somnolencia incontrolable que coinciden con intrusiones de sueño REM en la actividad electroencefalográfica de vigilia, en ocasiones asociada con ataques de cataplejía (parálisis transitoria de ciertos grupos musculares, generalmente los miembros inferiores, sin pérdida de la conciencia). Al estudio polisomnográfico es preciso asociar una prueba de latencias múltiples del sueño, que permite establecer en cuatro siestas sucesivas a lo largo de un día normal, el nivel de somnolencia del enfermo y la aparición de ciclos de sueño REM. Se emplea medicación estimulante para suprimir o aliviar la somnolencia diurna, en general con resultados satisfactorios.

Más allá de las enfermedades que brevemente hemos mencionado, en la sociedad moderna –en la que con mayor frecuencia los horarios de trabajo pueden ser rotativos o extenderse excesivamente y abarcar momentos del día naturalmente destinados al descanso– se ha generalizado la privación crónica de sueño, especialmente en la población adolescente, producto de cambios culturales y de costumbres y por la aparición de otros elementos de distracción y esparcimiento (TV, PC, etc.). Para muchos adolescentes, el reloj es hoy casi un elemento decorativo; por ello resulta cada vez más frecuente detectar trastornos de conducta, del estado de ánimo, de aprendizaje, de rendimiento intelectual y, por ende, de la calidad de vida, que podrían ser evitados si se respetaran los hábitos de sueño que nuestro organismo necesita. Las enfermedades del sueño están entre nosotros, probablemente desde que la raza humana es tal como la conocemos hoy en día, y afectan la calidad de vida e incrementan el riesgo de mortalidad de nuestros pacientes; es nuestra responsabilidad entonces prestarle atención a estas entidades, detectarlas precozmente e implementar el tratamiento adecuado; así también debemos evaluar los hábitos de sueño y plantear las correcciones que consideremos necesarias para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de nuestros enfermos.

Dr. Facundo Nogueira

Médico Neumólogo

Especialista en Enfermedades del Sueño

Director del Laboratorio de Sueño del Instituto Argentino de Investigación Neurológica
Jefe de Urgencias del Sanatorio del Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina

Fuentes Científicas

- | | | |
|---|---|---|
| Academic Radiology | European Neuropsychopharmacology | Journal of Pediatrics |
| Acta Neurologica Belgica | Expert Review of Neurotherapeutics | Journal of Receptor and Signal Transduction |
| Acta Neurologica Belgica | Fortschritte der Neurologie | Journal of the Neurological Sciences |
| Acta Paediatrica | Psychiatrie | Medicina Paliativa |
| American Journal of Neuroradiology | Glia | Nature Reviews Neuroscience |
| Anesthesia & Analgesia | Gynecologic Oncology | Network: Computation in Neural Systems |
| Annals of Indian Academy of Neurology | Headache | Neuroendocrinology |
| Annual Review of Neuroscience | International Journal of Neuroscience | Neurology India |
| Archives de Pédiatrie | Interventional Neuroradiology | Neuromuscular Disorders |
| Archives of Disease in Childhood | Jornal de Pediatria | Neuroradiology Journal |
| Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine | Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation | Neuroscience |
| Archivos Argentinos de Pediatría | Journal of Endocrinological Investigation | Neurosurgery |
| Archivos de Investigación Pediátrica de México | Journal of Endovascular Therapy | Pediatric Research |
| Archivos de Pediatría del Uruguay | Journal of Medical Ultrasound | Pediatrics |
| Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical | Journal of Motor Behavior | Psychiatry Research-Neuroimaging |
| BMJ | Journal of Neuroendocrinology | Psychoneuroendocrinology |
| Brain | Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry | Radiography |
| Canadian Journal of Neurological Sciences | Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry | Reviews in Analgesia |
| Clinical Autonomic Research | Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation | Revista Argentina de Neurocirugía |
| Clinical Endocrinology | Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences | Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría |
| Clinical Neuropathology | Journal of Neuroscience Research | Revista Neurológica Argentina |
| Clinical Neurosurgery | Journal of Neurosurgery | Salud(i)Ciencia |
| Clinical Pediatrics | Journal of Neurosurgery: Pediatrics | Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología |
| CNS Drug Reviews | Journal of Neurosurgery: Spine | Scandinavian Journal of Rheumatology |
| CNS Drugs | Journal of Neurovirology | Sleep Medicine Reviews |
| European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience | Journal of Paediatrics and Child Health | Stroke |
| European Journal of Neurology | Journal of Pain and Symptom Management | Thrombosis Journal |
| European Journal of Pain | Journal of Pediatric Neurology | Thrombosis Research |
| European Journal of Pain Supplements | Journal of Pediatric Neurosciences | Topics in Pain Management |
| | | Trabajos Distinguidos serie Neuroendocrinología |
| | | Trabajos Distinguidos serie Pediatría |

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Bases Fisiopatológicas de la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Papel de la Albúmina



Jesús Pastor Gómez, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Facultativo Especialista en Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

Otro trabajo de su autoría: Hernando V, Pastor J, Peña E, Pedrosa M, Sola RG. Low frequency bilateral hypothalamic stimulation for treatment of drug-resistant aggressiveness in a young man with mental retardation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 86(86):219-223, 2008.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/09428002a.htm



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Introduction: *Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent form of pharmaco-resistant epilepsy in human. The necessity of invasive studies and epileptic tissue resection allow a number of studies pertaining to the pathophysiology.* **Objectives:** *Here, we review recent findings and theories pertaining to the pathophysiology of TLE, with special reference to astrocyte activation by albumin after blood-brain barrier (BBB) increase in permeability. Data suggest that the common principle that appears to underlie the epileptic condition is the reorganization of excitation and inhibition resulting in hyperexcitability. From a long time, it had been observed an increase in permeability of BBB in epilepsy. However, no definitely role in the epileptogenesis had been ascribed to this disruption. Recently, it has been showed the BBB disruption allows that albumin goes into the extracellular space, activating astrocytes through TGF-beta receptor and inducing changes in gene expression. These changes can induce alterations in the neuronal response, underling the hyperexcitability.* **Conclusions:** *A multidisciplinary approach can help to fill gaps in our knowledge and to provide unique insights into the pathophysiology of TLE.*

Los estudios electrofisiológicos sobre la epilepsia en seres humanos se iniciaron en el primer tercio del siglo pasado, con el desarrollo de la electroencefalografía (EEG) en 1929.¹ A partir de entonces, el uso del EEG en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, así como en el estudio de su fisiopatología, se extendió con rapidez.²⁻⁴ En la actualidad, la aparición de nuevas técnicas analíticas y de registro del EEG ha motivado un espectacular desarrollo del denominado EEG cuantitativo (qEEG), un método capaz de arrojar luz sobre numerosos aspectos diagnósticos y fisiopatológicos de la epilepsia, entre otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas.⁵⁻⁷

La investigación neurofisiológica se ha dirigido fundamentalmente hacia la actividad neuronal responsable de las manifestaciones eléctricas.⁸ El uso de microelectrodos

Resumen

Introducción: La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo más frecuente de epilepsia resistente a los fármacos en seres humanos. La necesidad de estudios invasivos y la resección de tejido permiten numerosos estudios acerca de su fisiopatología. **Objetivos:** Se revisan algunos de los datos y teorías más recientes sobre la fisiopatología de la ELT, haciendo especial referencia a la participación de la albúmina en la activación de los astrocitos tras la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE). Se observa una remodelación de la excitación glutamatergica y la inhibición gabaérgica que deriva en hiperexcitabilidad. Aunque se conocía desde hace tiempo la rotura de la BHE en la ELT, no se había asignado un papel a este aumento de permeabilidad. Recientemente, se demostró que dicha rotura permite el paso de la albúmina al espacio extracelular cerebral, activando los astrocitos por medio del receptor TGF-beta, que sufren cambios en la expresión genética. Estos cambios podrían condicionar las modificaciones en la respuesta neuronal responsables de la hiperexcitabilidad. **Conclusiones:** El estudio multidisciplinario de la fisiopatología de la ELT en la última década nos ha permitido aumentar nuestro conocimiento sobre los procesos que subyacen a la génesis de las crisis, su clínica y evolución.

extracelulares e intracelulares resultó fundamental para relacionar la actividad observada en el EEG y los procesos celulares subyacentes,⁹⁻¹⁵ cuyo mecanismo elemental consistía en una despolarización extrema y limitada en el tiempo, conocida como descarga paroxística despolarizante o *paroxysmal depolarization shift* [PDS], característica esencial del foco epileptógeno.¹⁶⁻¹⁹ Estas descargas, y las correspondientes puntas del EEG, pueden generarse a partir de columnas corticales en torno de los 2 mm.²⁰ Recientemente, la fisiopatología de la epilepsia parcial ha experimentado un cambio drástico de orientación, dirigido hacia el estudio de la interacción entre neuronas y astrocitos y la participación de los últimos en la epileptogénesis tras cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE).²¹⁻²³ Hasta hace pocos años se pensaba que los astrocitos eran células de soporte cuyas funciones principales eran estructurales y tróficas, aunque ya Ramón y Cajal había advertido de que esta visión era muy limitada.²⁴ Esta imagen derivaba, en parte, de su inexcitabilidad eléctrica,²⁵ aunque

Patrocinio: Este trabajo contó con financiación del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I), Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, PI060349.

pronto se supo que tenían capacidad para responder a distintos estímulos (K^+ extracelular, glutamato o ATP), con incrementos del Ca^{2+} citosólico ($[Ca^{2+}]_i$). Desde entonces, la imagen de la interacción entre astrocitos y neuronas se ha visto modificada de manera radical.²⁶

Los astrocitos tienen un contacto íntimo no sólo con los vasos sanguíneos y somas neuronales, sino con las sinapsis, a las que engloban.²⁷ En el hipocampo, hasta el 57% de las sinapsis están asociadas con astrocitos.²⁸ En rodajas de hipocampo se ha demostrado que la actividad neuronal puede causar elevaciones de la $[Ca^{2+}]_i$ en astrocitos²⁹ mediante receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR). Pero no sólo el glutamato neuronal da lugar a incrementos de $[Ca^{2+}]_i$ en los astrocitos, sino que también se observan en respuesta al GABA liberado en interneuronas de hipocampo.³⁰ Además, los incrementos de Ca^{2+} en los astrocitos son capaces de liberar gliotransmisores (como glutamato o ATP) a partir del sistema SNAR, esencial en la fusión de vesículas sinápticas.^{26,31} Asimismo, los astrocitos participan en la modulación y regulación de la transmisión sináptica, modificando de una forma duradera la probabilidad de liberación presináptica de neurotransmisores afectando el manejo de la información en el sistema nervioso.³² Esta vinculación entre los astrocitos y las neuronas puede resultar de mayor relevancia en las regiones epileptógenas, porque se ha comprobado que los cultivos astrocitarios de zonas epileptógenas presentan un incremento significativo de la densidad de canales de Na^+ , un potencial de reposo más despolarizado que en la región lateral y la presencia de actividad similar a potenciales de acción.³³

La albúmina (ALB, 66 200 kDa) es la proteína más abundante de la sangre, y constituye el 50% de las proteínas plasmáticas. Su concentración en plasma está entre 35-50 mg/ml. Esta proteína está virtualmente ausente del medio extracelular cerebral, donde su concentración es de 35-50 μ g/ml,³⁴ dado que su elevado peso molecular impide el paso a través de la BHE. Sin embargo, en numerosas enfermedades, como en el caso de accidente cerebrovascular, meningitis, encefalitis, esclerosis múltiple, síndrome postraumático o, como hemos visto, epilepsia,^{23,35,36} se produce una rotura de esta barrera que permite el paso de ALB al medio extracelular. Alguna de estas patologías cursan con fenómenos de coagulación, pero en otras, la alteración de la barrera permite el paso directo de albúmina plasmática (ALB-p).

El proceso de coagulación libera ácido lisofosfatídico (ALF) a partir de la activación de las plaquetas y esta molécula, junto con otros fosfolípidos, es vehiculizada por la albúmina sérica (ALB-s). Estos fosfolípidos pueden activar diversos tipos celulares, como los fibroblastos.³⁷ Sin embargo, también la ALB-p da lugar a incrementos de $[Ca^{2+}]_i$ en astrocitos en cultivo de corteza cerebral de rata.^{37,38} De modo que la ALB-p, por rotura de la BHE, pero sin necesidad de coagulación, puede inducir la proliferación de los astrocitos.

El efecto de la ALB-p sobre los astrocitos es dual: por un lado, induce una reducción de la $[Ca^{2+}]_i$.³⁷ Esta vía no induce proliferación en astrocitos.³⁸ Por otro lado, la presencia de un lípido polar unido a la propia ALB-p, da lugar a incrementos de $[Ca^{2+}]_i$ que inducen la síntesis de ADN.³⁹ Se trata de un efecto específico ya no generado por lisofosfolípidos.⁴⁰

Fisiopatología de la región neocortical

En las neuronas neocorticales humanas se han descrito conductancias de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} con características similares a las estudiadas en animales.⁴¹⁻⁴⁸ En respuesta a la inyección intracelular de corriente estas células responden con series de

potenciales de acción en dos rangos lineales diferentes,^{49,50} presentando adaptación. Por su parte, las interneuronas de regiones epileptiformes *in situ* muestran una electrofisiología similar a la descrita en corteza de rata, consistente en el disparo rápido de potenciales de acción en respuesta a pulsos supraumbrales.⁵¹

Las células neocorticales suelen responder ortodrómicamente con un potencial postsináptico excitatorio, mediado por receptores no-NMDA, seguido por un potencial postsináptico inhibitorio con componentes GABA_A y GABA_B.⁴⁹⁻⁵¹ Cerca del 80% de las células registradas en regiones próximas a zonas epileptógenas generan despolarizaciones intensas sin inhibición posterior, lo que sugiere una alta excitabilidad en el circuito y cierto grado de desinhibición.^{52,53} Estas despolarizaciones están mediadas fundamentalmente por receptores NMDA.⁴⁹

Aunque la fisiología estudiada en seres humanos reproduce muy fielmente la encontrada en modelos con animales, hay un aspecto en el que no existe paralelismo y es la presencia de potenciales inhibitorios espontáneos generalizados en el tejido humano.⁵⁴⁻⁵⁶ Estos potenciales están ampliamente distribuidos por la corteza, pueden registrarse de forma sincrónica en regiones claramente separadas y poseen una morfología similar a las puntas u ondas agudas observadas clínicamente en el EEG.⁵⁷ El estudio intracelular ha demostrado que estos eventos revierten en torno a -70 mV y parecen estar mediados por una conductancia de Cl^- vinculada con receptores GABA_A.^{56,57}

La actividad interictal en tejido humano epiléptico *in vitro* se ha estudiado utilizando diferentes agentes farmacológicos. Se ha comprobado que la inhibición de los receptores GABA_A genera descargas paroxísticas de tipo epileptógeno^{49,58,59} en las que participan los receptores tipo NMDA.⁶⁰⁻⁶² En cambio, en las descargas inducidas por 4AP, la contribución de conductancias al bicarbonato mediadas por los receptores de GABA_A resulta fundamental.⁶³⁻⁶⁵ El bloqueo de los receptores GABA_A en estas condiciones prolonga las descargas, las cuales no son eliminadas por los antagonistas de receptores glutamatérgicos.⁶⁶ Se ha sugerido que las descargas interictales en el tejido humano precisan no sólo de la participación de conductancias mediadas por receptores de tipo GABA_A, sino de la inhibición de los receptores presinápticos de tipo GABA_B, que presuntamente están localizados en interneuronas.⁶⁶ Otro fenómeno que presumiblemente contribuye a la sincronización de extensas regiones corticales durante las espigas interictales es la elevación de la concentración extracelular de K^+ , que podría despolarizar interneuronas vecinas, aumentando de este modo la extensión de la región sincronizada.^{66,67} Este efecto puede estar mediado en gran parte por la alteración en el funcionamiento de los astrocitos, como veremos más adelante.

En aquellas regiones temporales que muestran actividad interictal en la electrocorticografía (ECoG) se ha encontrado una disminución de interneuronas gabaérgicas, fundamentalmente de las células en cesto positivas a parvoalbúmina.⁶⁸ Igualmente, se han detectado parches en la inmunoreactividad contra parvoalbúmina y calbindina, lo cual sugiere que las alteraciones son microanatómicas.⁶⁹ Estudios inmunocitoquímicos contra diferentes subunidades de los receptores glutamatérgicos mostraron un incremento en la expresión de la subunidad NMDAR₂ en neuronas cercanas a la zona irritativa,⁷⁰ así como alteraciones en la

expresión de NMDAR₁, GluR₂ y GluR₅.⁷¹ Asimismo, se ha informado de defectos en la eficiencia de edición de las subunidades GluR₅ y GluR₆ en la corteza temporal de pacientes de ELT.⁷²

Se han descrito también alteraciones importantes en la expresión génica del neocórtex temporal en la ELT. En efecto, recientemente hemos podido demostrar que existe una expresión diferencial de genes en distintas áreas corticales, según muestren o no actividad epileptógena.⁷³ En las regiones definidas como epileptógenas o irritativas se observó una disminución en la expresión diferencial de 30 genes, mientras que pudo verse un incremento en la expresión de otros 46 genes. Entre los genes cuya expresión se vio disminuida hay genes de señalización, genes que codifican diversas señales gabaérgicas y genes expresados por oligodendrocitos, mientras que en esta misma región se observó un incremento muy importante del gen de la transferrina, cuya significación aún es incierta.

Fisiopatología de la región mesial

La lesión anatomopatológica más frecuente de la ELT es la esclerosis mesial, que representa hasta el 70% de las lesiones obtenidas a partir de series quirúrgicas⁷⁴ y que, como hemos mencionado, se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas en las capas superficiales del córtex entorrinal, especialmente en la porción medial, en el hilus del dentado y en las áreas CA₁ y CA₃ del hipocampo.⁷⁵ Otros hallazgos, como la dispersión de los gránulos y la pérdida selectiva de células hilares portadoras de somatostatina y neuropéptido Y,⁷⁶ también contribuyen a la caracterización de esta entidad. Sin embargo, las modificaciones histopatológicas están lejos de ser homogéneas como para identificar un conjunto unívoco de lesiones del hipocampo responsables de la epilepsia.⁷⁷

Además de la pérdida neuronal, son dos los aspectos anatomopatológicos más relevantes de la esclerosis en seres humanos. Por un lado, se observa una intensa proliferación de axones aberrantes desde los gránulos.⁷⁸⁻⁸⁰ Congruente con esta reinervación se ha encontrado un incremento significativo de la densidad de espinas dendríticas en las células del giro dentado.⁸¹ Por otro lado, existe una pérdida selectiva de células candelabro en la región de transición entre CA₁ y subículo, que constituyen interneuronas inhibitoras con gran capacidad de control de la excitabilidad de un gran número de células piramidales.^{77,82}

La electrofisiología de la región temporal mesial en ELT es similar a la observada para la región neocortical.^{83,84} Llama la atención el hecho de que, en general, las propiedades electrofisiológicas de las neuronas de las regiones epileptógenas no se modifiquen, de modo que variables como la resistencia de entrada, el potencial de reposo o las propiedades de descarga no cambian con respecto a las neuronas de regiones no epileptógenas,⁸⁵ aunque en el subículo se ha descrito la presencia de neuronas con capacidad de disparo en ráfagas.⁸⁶

Sin embargo, se han observado cambios importantes en la expresión de ARNm para los canales catiónicos HCN activados por hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos en las células del giro dentado,⁸⁷ aunque este efecto no está estudiado electrofisiológicamente.

Además, se comprobó la disminución de amplitud de la posthiperpolarización en aquellas regiones con capacidad de generar actividad epiléptica espontánea.⁸⁵

Los cambios electrofisiológicos más significativos encontrados en rodajas de hipocampo han sido observados en la actividad sináptica. De hecho, se ha podido comprobar cómo los gránulos del giro dentado son capaces de generar potenciales sinápticos dependientes de NMDA prolongados, mientras que la conductancia de receptores AMPA es normal.⁸⁸ En este mismo sentido, se ha descrito el aumento en los niveles de expresión de los receptores de NMDA y AMPA que, en el caso de los primeros, se correlaciona con incrementos en la expresión de las subunidades NR_{2A} y NR_{2B} tanto en células del giro dentado como en neuronas de CA₁.⁸⁹⁻⁹¹ En pacientes con esclerosis se comprobó también que hay una menor expresión de la subunidad NR_{2A} en las áreas CA_{2/3}. Además, se ha descrito una pérdida de función de los receptores metabotrópicos que actúan a nivel presináptico sobre el control de la liberación de glutamato.⁹²

Con relación a la inhibición, varios trabajos mostraron que el número de receptores o subunidades de tipo GABA_A está reducido en el hipocampo esclerótico.⁹³⁻⁹⁵ Utilizando técnicas inmunohistoquímicas se ha informado de la sobrerregulación (*up-regulation*) de la subunidad alfa₂ del receptor de GABA_A en el soma y las dendritas apicales y un marcaje reducido en las dendritas basales.⁹⁶ Igualmente, se ha observado reorganización de los terminales gabaérgicos de las células en candelabro en el giro dentado, en la formación hipocámpica y el subículo.⁷⁷ En este último caso se describió la reinervación de los axones de las células en candelabro que forman agregados hipertróficos. No está claro aún si esto representa un caso de incremento de la inhibición, puesto que se vio que en estas células tienen lugar alteraciones en la expresión de los cotransportadores de Cl⁻ NKCC₁ y KCC₂ responsables de la homeostasis intracelular de este ion.⁹⁷

Además de los posibles efectos sobre la innervación excitatoria sobre interneuronas gabaérgicas, se ha observado que la funcionalidad de éstas está alterada, presentando una recuperación más lenta ante trenes de alta frecuencia que el hipocampo normal.⁷⁹ *In vitro*, se ha podido comprobar cómo la región del subículo, con una amplia variabilidad topográfica, genera eventos sincrónicos espontáneos mediados por los receptores de tipo GABA_A⁸⁰ y de morfología similar a las descargas interictales. Durante estos potenciales de campo aumenta el disparo de potenciales de acción en interneuronas, mientras que en las células piramidales se detectan tanto eventos hiperpolarizantes como despolarizantes. El efecto despolarizante parece deberse a un aumento anómalo de la concentración intracelular de Cl⁻, presumiblemente debido a alteraciones de los cotransportadores KCC₂ y NKCC₁ que revertirían la dirección de la corriente inducida por la apertura de los canales GABA_A. Se ha propuesto que la expresión disminuida del cotransportador KCC₂ es una consecuencia de la desaferentación de CA₁ observada en la ELT,^{98,99} aunque también se hallaron resultados similares en tejido no esclerótico.⁸⁵

Se han observado otras alteraciones en la región mesial cuya interpretación es aún incierta. Entre ellas están el incremento en la expresión de los receptores Y₂ de neuropéptido Y y la disminución de los receptores Y₁ en el hipocampo de pacientes con ELT,¹⁰⁰ neuromodulador regulador de la actividad de interneuronas y el flujo sináptico de Ca²⁺,¹⁰¹ y la elevación de ARNm de conexina 43 en tejido epiléptico,^{102,103} lo que podría indicar un incremento de las propiedades de sincronización del tejido.

Participación de la albúmina en la epileptogénesis.

Implicación de los astrocitos

Aunque no se conocen bien los procesos implicados en la epileptogénesis, se sabe desde hace tiempo que la rotura de la barrera hematoencefálica [BHE] aparece en la epilepsia focal.^{23,35}

Recientemente se ha descrito cómo la rotura de la BHE en la corteza somatosensorial de rata da lugar a la aparición de manifestaciones epileptógenas en presencia de suero conteniendo ALB.²¹ En dicho trabajo, se demuestra tanto la participación de glutamato –a través de receptores de NMDA y no-NMDA– como de GABA en la aparición de una respuesta irritativa específica en áreas de corteza donde se había producido la rotura de la BHE. Aunque la respuesta irritativa se observó en presencia de suero con ALB (pero no en suero sin ella), la ALB *per se* no produjo cambios en las propiedades neuronales como el potencial de reposo, la resistencia de entrada, las propiedades de disparo o las características de los potenciales sinápticos, por lo que se sugiere la existencia de un proceso de regulación génica de mayor duración. Además, se observó un incremento en la densidad de células teñidas mediante GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), un marcador específico de los astrocitos maduros,³¹ lo que sugiere que estos astrocitos activados podrían estar relacionados con la epileptogénesis secundaria a la penetración de ALB en el espacio extracelular cerebral por rotura de la BHE. En este mismo sentido, se ha demostrado la existencia de rotura de la BHE está presente en tejido humano procedente de resecciones de lóbulo temporal en pacientes con ELT así como en ratas epilépticas mediante la inducción de estatus.²² También se demostró la presencia de ALB extravasada en las regiones epilépticas donde se observó la rotura de la BHE, junto con una correlación positiva entre la presencia de rotura de la BHE y la frecuencia de crisis experimentadas por las ratas, demostrando así que la alteración de la BHE da lugar a una progresión de la ELT.

Estudios realizados en pacientes con síndrome poscontusión han demostrado la presencia de alteraciones en la BHE, junto con alteraciones específicas en el registro qEEG. Estudios de fuentes de corriente (LORETA) indicaron que las fuentes generadoras de estas alteraciones estaban situadas en la proximidad de la zona de alteración de la BHE, demostrada mediante SPECT con ⁹⁹Tc-DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético). En alguno de estos pacientes se observó la presencia de crisis epilépticas que revirtieron cuando cesó la alteración de la permeabilidad de la BHE, asociándose también con una normalización del trazado EEG.³⁶

Recientemente se demostró que los astrocitos explícitamente captan la ALB-s tras la ruptura de la BHE, que pasa dentro del citoplasma glial a través del receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta).¹⁰⁴ Esta captación de la ALB-s da lugar a una reducción en la conductancia de entrada rectificada de K⁺ (Kir), reduciendo así la capacidad de tamponamiento del K⁺ extracelular. Este fenómeno facilita la hiperexcitabilidad mediada por receptores NMDA, por lo que es un mecanismo idóneo para

explicar algunos de los fenómenos subyacentes a la epilepsia focal. Es posible que los cambios en la expresión génica afecten también la expresión de la enzima glutamina-sintetasa (GS), responsable del aumento de glutamato extracelular en el hipocampo esclerótico.¹⁰⁵ Ambos mecanismos (aumento de glutamato extracelular y aumento en la [K⁺] extracelular, por disminución del tamponamiento) pueden afectar el funcionamiento neuronal. Aunque se ha descrito que ambas modificaciones son inicialmente reversibles en el plazo de 1-2 semanas^{21,104,105} es muy posible que condicionen cambios, inicialmente sinápticos y posteriormente genéticos, en las neuronas que sean responsables de la hiperexcitabilidad.

Estudios invasivos en pacientes de ELT

La necesidad de realizar estudios invasivos con el objeto de identificar el foco epileptógeno permite obtener una gran cantidad de información sobre la fisiopatología de la epilepsia.^{106,107} El estudio con electrodos de foramen oval [EFO] en pacientes con ELT se introdujo como una alternativa semiinvasiva para caracterizar prequirúrgicamente la fisiopatología de la región mesial.¹⁰⁸ Recientemente, hemos aplicado la aproximación monopolar al estudio de la actividad interictal e ictal registrada con EFO.¹⁰⁹ Esta cuantificación nos permitió comprobar la topografía de las diferentes zonas del área epileptógena mesial.

Además, la aplicación de herramientas matemáticas de análisis a la ECoG en la ELT nos ha permitido encontrar la presencia de áreas de actividad sincronizada (*clusters*) que se relacionan con el resultado posquirúrgico¹¹⁰ y caracterizar su topografía, así como definir la existencia de regiones especialmente importantes en la organización de la actividad de la ECoG.¹¹¹

Conclusiones

En resumen, los estudios sobre la fisiopatología de la ELT sugieren una gran heterogeneidad en las alteraciones responsables de la hiperexcitabilidad. Aunque resulta difícil correlacionar cambios específicos, existe una base común expresada en forma de remodelación de la excitación y la inhibición que deriva en hiperexcitabilidad y sustenta la generación de descargas paroxísticas.

Por otro lado, la reciente implicación de la rotura de la BHE y el papel de la ALB en la activación astrocitaria permite vincular la existencia de determinadas agresiones sobre el sistema nervioso central con la aparición de epilepsia focal. La rotura de la BHE permite el paso de ALB al espacio extracelular cerebral. Por su parte, los astrocitos, por medio del receptor TGF-beta o a través de un receptor de membrana, experimentarán incrementos de la [Ca²⁺]_c. Cualquiera de los dos mecanismos y, probablemente ambos, puede dar lugar a un incremento en la síntesis de ADN. Estos cambios en la expresión génica pueden afectar tanto la liberación de glutamato como una reducción en la expresión de canales de K⁺.

Esta nueva vía abre nuevas y prometedoras perspectivas terapéuticas no sólo para pacientes con ELT fármacorresistente sino para otros tipos de epilepsias.

El autor no manifiesta “conflictos de interés”.



1980-2010
30 aniversario

**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Recomendaciones para el Tratamiento de los Trastornos Autoinmunitarios de la Transmisión Neuromuscular

Skeie G, Apostolski S, Horge H

University of Bergen, Bergen, Noruega; University of Belgrade, Belgrado, Serbia y Montenegro; Norwegian Muscular Disorders Association, Noruega

[Guidelines for Treatment of Autoimmune Neuromuscular Transmission Disorders]

European Journal of Neurology 17(7):893-902, Jul 2010

La miastenia gravis, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y la neuromiotonía son enfermedades autoinmunes caracterizadas por la presencia de anticuerpos contra diversos componentes de la unión neuromuscular. La mejor comprensión fisiopatológica de estas enfermedades y la introducción de nuevos inmunomoduladores mejoraron considerablemente la evolución de estos pacientes.

La mejor comprensión de los mecanismos patogénicos que participan en los trastornos autoinmunitarios de la transmisión neuromuscular y la introducción de nuevas estrategias terapéuticas han mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades. En la presente revisión, los autores resumen los hallazgos clínicos y terapéuticos para este grupo de patologías a partir de una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (1966-2009), EMBASE (1966 a 2004) y *Cochrane Library*.

Miastenia gravis (MG)

La MG es una enfermedad asociada con la producción de autoanticuerpos contra los componentes postsinápticos de la unión neuromuscular. La debilidad muscular es el hallazgo clínico principal. La enfermedad se caracteriza por períodos de remisión y de exacerbaciones. En el 85% de los casos obedece a la presencia de anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR), mientras que en el 15% de los enfermos con MG generalizada se pueden detectar otros anticuerpos, por ejemplo contra una tirosina quinasa específica del músculo (MuSK). Los anticuerpos contra el AChR pueden ser de baja afinidad y, por lo tanto, no detectables con las técnicas disponibles en la actualidad.

La MG está fuertemente asociada con patologías del timo; el 15% de los pacientes con MG tienen timoma y anticuerpos contra ciertos antígenos del músculo estriado. Estos últimos son más comunes en los sujetos con MG grave y timoma. En el 60% de los pacientes se encuentra un timo hipertrófico; este hallazgo es más frecuente en las mujeres jóvenes. En cambio, por lo general los enfermos con diagnóstico de MG después de los 50 años suelen tener un timo normal o atrófico. La MG es una enfermedad crónica que ocasiona incapacidad sustancial y que se asocia con una mortalidad importante.

Tratamiento sintomático

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina) suprimen la degradación de la acetilcolina en la unión neuromuscular, de manera tal que la biodisponibilidad del

neurotransmisor aumenta. El resultado final es una mejoría en la activación y contracción muscular. Estos fármacos son más útiles en los pacientes con MG de reciente diagnóstico y suelen ser suficientes en los enfermos con MG leve.

Estos agentes por lo general se toleran bien, en dosis de hasta 60 mg 5 veces por día. La hipermotilidad del sistema digestivo (calambres gástricos y diarrea), la sudoración excesiva, el aumento de la secreción gastrointestinal y la bradicardia son los efectos adversos muscarínicos más frecuentes. Las manifestaciones nicotínicas incluyen los calambres y las fasciculaciones musculares.

Según las recomendaciones generales, los inhibidores de la acetilcolinesterasa representan las drogas de primera línea para todas las formas de MG; sin embargo, estos fármacos deben utilizarse con mucho cuidado en los enfermos con anticuerpos contra la MuSK porque dichos pacientes pueden presentar mayor sensibilidad a la acetilcolina.

La dosis óptima se establece en función de la eficacia y de la toxicidad.

La 3,4-diaminopiridina libera acetilcolina de los terminales nerviosos. Un estudio a doble ciego demostró su utilidad en la MG congénita; en cambio, el fármaco no es útil en la MG juvenil. La droga no está recomendada en los casos de MG autoinmune.

La efedrina también se asocia con liberación de acetilcolina; su eficacia sería menor y su perfil de seguridad, menos favorable; se han comunicado casos de muerte súbita cardíaca y de infarto de miocardio. La terbutalina, un beta dos agonista, ha mostrado resultados alentadores en ciertos pacientes con MG.

Tratamiento inmunológico

El tratamiento definitivo de la MG consiste en la supresión de la producción de los autoanticuerpos responsables; el objetivo es lograr la remisión y mantener la mejoría. Los enfermos con MG, timoma y otros anticuerpos a menudo presentan una forma grave y en ellos estaría indicado el tratamiento más agresivo.

Todavía no se estableció con precisión el papel de la timectomía en los enfermos con MG; en los pacientes que no son operados, tampoco se conoce la prevalencia de timoma. Los hallazgos en conjunto sugieren que cada subtipo inmunitario de MG se asocia con diferentes fenotipos clínicos y patologías del timo que deben ser tenidos en cuenta en el momento de decidir la mejor estrategia terapéutica.

Plasmaféresis

Este procedimiento permite remover los autoanticuerpos circulantes. La mejoría suele observarse en el transcurso de la semana y persiste entre uno y tres meses. Los resultados de una revisión reciente indican que no se dispone de indicios firmes en relación con la eficacia de este tipo de tratamiento en la MG; sin embargo, la plasmaféresis puede ser de ayuda en las exacerbaciones, en la preparación del enfermo para la cirugía del timo y en el posquirúrgico. En un trabajo, el tratamiento repetido no se asoció con beneficios a largo plazo, de manera tal que las plasmaféresis repetidas no representan una estrategia adecuada de terapia.

Inmunoglobulinas por vía intravenosa (IgIV)

Diversos estudios revelaron un efecto favorable de la infusión de IgIV en la fase aguda de la MG; las indicaciones son las mismas que para la plasmaféresis. También se la utiliza como tratamiento adyuvante para minimizar los efectos adversos a largo plazo de los inmunosupresores. Según una revisión Cochrane no hay indicios que sugieran diferencias importantes entre la plasmaféresis y la administración de IgIV; sin embargo, el perfil de seguridad sería más favorable con esta última forma de terapia. Diversos estudios controlados no revelaron que la IgIV permita reducir la dosis de esteroides en los pacientes con MG moderada a grave, estable. Otro trabajo, por el contrario, reveló resultados muy favorables.

Timectomía

La extirpación del timo puede realizarse por diferentes vías; la evolución posterior sería similar en todos los casos. La timectomía es un procedimiento que se realiza con mucha frecuencia en los pacientes con MG con timoma o sin el tumor, a pesar de que no hay estudios clínicos que avalen esta estrategia. La mejoría aparece meses o años después de la cirugía y, por lo tanto, es muy difícil establecer con precisión si los efectos obedecen a la operación o a otros tratamientos. En un trabajo reciente, los índices de remisión y de mejoría fueron del 34% y del 32%, respectivamente, en los pacientes sometidos a timectomía en comparación con un 8% y un 16% en los individuos no operados. El paciente debe estar clínicamente estable antes de la intervención; la morbilidad posquirúrgica es muy baja.

El *Quality Standard Subcommittee* de la *American Academy of Neurology* analizó 28 trabajos publicados entre 1953 y 1998 que describieron la evolución de 21 grupos de enfermos con MG sometidos a intervención quirúrgica o no. La comparación entre los estudios es muy difícil por diversos aspectos metodológicos, entre ellos, las diferentes definiciones de remisión, los criterios de selección y la terapia médica utilizada concomitantemente. Aún así, en 18 de las 21 cohortes se constató una mejoría en relación con la timectomía; estos enfermos tuvieron el doble de probabilidad de lograr la remisión sin otras medicaciones, 1.6 veces más probabilidades de estar asintomáticos y 1.7 veces más probabilidades de mejorar clínicamente. Ningún estudio sugirió que la timectomía se asocie con una evolución adversa pero los enfermos que sólo presentan compromiso ocular no se beneficiarían a partir de la timectomía. La cirugía sería particularmente útil en los pacientes con MG más grave, con MG generalizada y con anticuerpos contra el AChR. La cirugía precoz sería de mayor utilidad que la intervención tardía, después de muchos años de enfermedad.

La indicación de timectomía en los sujetos sin anticuerpos contra el AChR sigue siendo tema de controversia; estos pacientes representan un grupo heterogéneo e incluyen aquellos sujetos en quienes los anticuerpos no pueden detectarse mediante los estudios bioquímicos habituales y los enfermos con anticuerpos contra la MuSK o contra otros antígenos aún no identificados. Aún así, una evaluación retrospectiva reveló una evolución posquirúrgica similar en los pacientes con anticuerpos contra el AChR y en los enfermos sin estos anticuerpos, seguidos durante 3 años como mínimo. El índice de remisión fue del 57% en los pacientes sin anticuerpos y del 51% en los sujetos con anticuerpos. En un estudio, la presencia de anticuerpos contra la MuSK predijo una evolución desfavorable después de la cirugía, pero en este sentido los resultados aún no son definitivos. En general, la timectomía no está recomendada en los enfermos con anticuerpos contra la MuSK. La

timectomía está indicada en todos los pacientes con timoma, independientemente de la gravedad de la MG.

Corticoides

El 70% al 80% de los enfermos con MG responden al tratamiento con corticoides por vía oral. Sin embargo, la administración prolongada de estos fármacos se asocia con numerosos efectos adversos. Aún así, se considera que los corticoides representan la primera línea de tratamiento siempre que se necesiten fármacos inmunomoduladores. La terapia debe iniciarse con dosis bajas (las dosis elevadas pueden precipitar una crisis miasténica), con aumentos graduales hasta llegar a los 60 a 80 mg en días alternos. La remisión por lo general ocurre después de 4 a 16 semanas de terapia.

Azatioprina

Se metaboliza a 6-mercaptopurina; el metabolito activo inhibe la síntesis de ADN y de ARN e interfiere con la función de las células T. La mejoría puede aparecer entre 4 y 12 meses después y el efecto máximo se logra entre los 6 y los 24 meses posteriores al inicio del tratamiento. Aunque el fármaco por lo general se tolera bien, en algunos enfermos aparecen síntomas similares a la influenza o trastornos gastrointestinales. La frecuencia de pancreatitis es del 10%; la complicación habitualmente se manifiesta en los primeros días de tratamiento. Algunos pacientes presentan hepatitis con aumento de las enzimas hepáticas. Los trastornos hematológicos (pancitopenia) por lo general remiten luego de interrumpida la terapia. Las anomalías hematológicas y la hepatitis no suelen aparecer nuevamente cuando el tratamiento se inicia en una segunda ocasión, con máximo cuidado. En todos los enfermos tratados con azatioprina deben realizarse controles hematológicos y hepáticos en forma seriada. Algunos pacientes están particularmente expuestos a presentar mielosupresión por la presencia de mutaciones en el gen de la tiopurina metiltransferasa.

Un estudio amplio reveló que la azatioprina es útil para reducir la dosis de corticoides; la evolución clínica sería mejor en los enfermos tratados con ambos fármacos respecto de los individuos que sólo reciben corticoides.

Otros inmunosupresores

El metotrexato sería eficaz en enfermos particulares con MG. La ciclofosfamida es un agente alquilante con efectos inmunosupresores; ejerce un fuerte efecto inhibitorio sobre los linfocitos B y sobre la síntesis de anticuerpos; en dosis elevadas también compromete la función de los linfocitos T. En un estudio aleatorizado, los enfermos tratados con ciclofosfamida presentaron una mejoría muscular importante y pudieron reducir la dosis de corticoides. La droga habitualmente se utiliza en forma de pulsos por vía intravenosa. Sin embargo, el perfil de toxicidad elevado—supresión de la médula ósea, infecciones oportunistas, daño vesical, esterilidad y neoplasias—complica su uso, limitado a los enfermos que no responden a los corticoides más azatioprina, al metotrexato o a otros inmunosupresores.

La ciclosporina se utiliza como inmunosupresor en los enfermos sometidos a trasplante y en los pacientes con trastornos autoinmunitarios. El fármaco inhibe la función de las células T. En un estudio controlado con placebo en 20 pacientes, la ciclosporina fue superior al placebo. La nefrotoxicidad y la hipertensión arterial son los efectos adversos más frecuentes asociados con el uso de ciclosporina.

El micofenolato mofetilo inhibe la síntesis de nucleótidos de purina y compromete selectivamente la proliferación de los linfocitos. El fármaco sería útil en los enfermos con MG que no responden a otras formas de tratamiento, aunque se requieren más estudios al respecto.

El tacrolimus (FK506) es un macrólido perteneciente a la misma clase que la ciclosporina. Inhibe la proliferación de las células T activadas mediante la vía del calcio-calcineurina. En un trabajo, el tacrolimus fue eficaz y relativamente seguro en los pacientes con MG.

Algunos estudios mostraron resultados alentadores con la terapia con distintos anticuerpos monoclonales, entre ellos, contra el CD20 (rituximab, un inhibidor de las células B) y contra el CD4.

Medidas generales

El entrenamiento de los músculos respiratorios puede ser beneficioso en algunos pacientes con MG. Además, estos deben recibir la vacuna contra la influenza estacional.

La MG se asocia con diversas complicaciones durante el parto y en la cirugía. La MG transitoria del neonato aparece en el 10% al 20% de los hijos de mujeres con MG. La MG también es una causa rara de artrogriposis congénita y de abortos recurrentes. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los fármacos inmunosupresores (con excepción del metotrexato) deben continuarse durante la gestación. El metotrexato y los inmunosupresores más nuevos (para los cuales no se dispone de información suficiente) deben interrumpirse tres meses antes de la concepción. El embarazo no agrava la evolución de la MG a largo plazo.

Recomendaciones de los expertos para la MG

Una vez que se establece el diagnóstico, el tratamiento de primera línea está representado por los inhibidores de la acetilcolinesterasa. La timectomía está indicada en todos los pacientes con timoma. Los inmunosupresores deben considerarse en todos los enfermos con progresión sintomática; las primeras opciones incluyen los corticoides y la azatioprina.

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE)

El 85% de los pacientes con SMLLE presentan anticuerpos contra los canales de calcio tipo P/Q (VGCC) de los nervios periféricos. La enfermedad se caracteriza por debilidad muscular ascendente, que por lo general comienza en la parte proximal de las extremidades inferiores, y que se asocia con disfunción autonómica. La ptosis y la oftalmoplejía suelen ser más leves que en la MG; de hecho, el SMLLE muy rara vez se vincula con insuficiencia respiratoria. En la mitad de los enfermos, el SMLLE es un síndrome paraneoplásico, habitualmente en sujetos con carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Tratamiento sintomático e inmunológico

La 3,4-diaminopiridina y la IgIV mejoran la funcionalidad muscular en los pacientes con SMLLE. La combinación de piridostigmina es útil en algunos casos. En los enfermos refractarios, los corticoides aisladamente o en combinación con azatioprina representan otra estrategia eficaz de terapia. Para los otros inmunosupresores se dispone de muy poca información. En los enfermos con tumor de pulmón debe tratarse la enfermedad maligna.

Neuromiotonía (hiperexcitabilidad nerviosa periférica)/ síndrome de ISAACS

Obedece a la presencia de anticuerpos contra los canales de potasio (VGKC). En el 25% de los casos, es un síndrome paraneoplásico (cáncer de timo o de pulmón). La enfermedad suele responder al tratamiento sintomático y, en ocasiones, a la terapia combinada con carbamazepina, fenitoína, lamotrigina o valproato de sodio (los antiepilépticos reducen la hiperexcitabilidad de los nervios periféricos). Puede desaparecer luego del tratamiento del cáncer subyacente. En los sujetos con neuromiotonía refractaria, los agentes inmunosupresores pueden ser de ayuda. La plasmaféresis se

asocia con mejoría clínica que persiste hasta 6 semanas, con reducción de la actividad electromiográfica y con disminución del título de autoanticuerpos. Algunos pacientes han respondido bien a la IgIV o al tratamiento con prednisona, aisladamente o en combinación con azatioprina o metotrexato, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116572

2 - Puntaje de Riesgo para la Predicción de la Enfermedad de Alzheimer en Ancianos

Reitz C, Tang M, Luchsinger J y colaboradores

Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.

[A Summary Risk Score for the Prediction of Alzheimer Disease in Elderly Persons]

Archives of Neurology 67(7):835-841, Jul 2010

En ausencia de tratamientos curativos, la prevención de la demencia es de importancia fundamental. El retraso de la aparición de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío mediante la modificación de los factores de riesgo y del estilo de vida podría asociarse con una disminución de su prevalencia.

Se estima que aproximadamente 17 millones de individuos en todo el mundo presentan enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (EAIT). Esta entidad es la causa más frecuente de demencia en las sociedades occidentales y se observa en el 15% al 30% de los individuos de 85 años o más. La incidencia de EAIT en la población de 65 a 70 años y de 85 o más años es del 6% y 8%, respectivamente. Dado que su incidencia es creciente, la EAIT representa un problema considerable para la salud pública. En ausencia de tratamientos curativos, la prevención de la demencia es de importancia fundamental. El retraso del inicio de la EAIT mediante la modificación de los factores de riesgo y del estilo de vida podría asociarse con una disminución de su prevalencia.

Los parámetros de evaluación del riesgo son herramientas valiosas para definir los objetivos de prevención de la EAIT y fueron aplicados en diferentes estudios poblacionales con el objetivo de predecir el riesgo de trastornos vasculares y mortalidad. Los parámetros mencionados incluyen algunos factores de riesgo conocidos y de fácil medición. Si bien el riesgo absoluto de un determinado evento puede ser variable según la población considerada, la clasificación del riesgo mediante el empleo de dichos parámetros resulta adecuada. Además, los parámetros pueden emplearse para transmitir información sobre los factores de riesgo a la población general en forma simple.

El riesgo de EAIT se vinculó con enfermedad vascular y con diferentes factores de riesgo vasculares como el tabaquismo y la diabetes. En un estudio se propuso un puntaje para la predicción de la demencia, calculado sobre la base de factores de riesgo frecuentes y de fácil medición presentes en individuos de mediana edad. Otros autores crearon un índice para clasificar a los adultos mayores según el riesgo bajo, moderado o alto de presentar demencia durante los 6 años siguientes. En este caso se incluyeron herramientas más difíciles de utilizar como la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y la ecografía de las carótidas.

En un estudio anterior de los autores del presente trabajo se había informado una asociación entre la demencia y el deterioro cognitivo y factores de riesgo como el accidente cerebrovascular (ACV), la diabetes, la hiperinsulinemia, la hipertensión, el tabaquismo y la dislipidemia. La investigación actual se llevó a cabo con el objetivo de crear una herramienta de evaluación que permita predecir el riesgo de demencia en ancianos sobre la base de parámetros de fácil medición. Dicha herramienta podría ser de utilidad para efectuar estudios genéticos mediante la inclusión de variables no genéticas.

Pacientes y métodos

Participaron 1 051 pacientes de 65 años en adelante residentes en Nueva York incluidos en un estudio poblacional de cohortes. La información fue recabada desde 1999 hasta 2007. En primer lugar se efectuó una entrevista sobre el estado de salud y el funcionamiento general de los pacientes, se evaluaron los antecedentes médicos y se realizó un examen neurológico y neuropsicológico. También se evaluaron las características demográficas y los factores de riesgo vascular. Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo cada 18 meses. Ningún paciente presentaba demencia o deterioro cognitivo al inicio del estudio.

Los parámetros empleados para efectuar la evaluación neuropsicológica fueron la *Mini Mental State Examination*, el *Boston Naming Test*, el *Controlled Word Association Test* y la subescala *Complex Ideational Material and Phrase Repetition* de la *Boston Diagnostic Aphasia Evaluation*. También se aplicó la subescala de similitudes de la *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*, la *Mattis Dementia Rating Scale*, el *Rosen Drawing Test*, el *Benton Visual Retention Test* y el *Selective Reminding Test*.

El diagnóstico de demencia se llevó a cabo en forma consensuada por neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El cuadro de EAIT se diagnosticó según los criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. La EAIT fue probable cuando la demencia no podía explicarse debido a la presencia de otra entidad. El diagnóstico fue posible ante la consideración de EAIT como la causa más probable de demencia y la existencia de otros trastornos que podían contribuir con el cuadro clínico. Un cuadro demencial cuyo inicio tuvo lugar durante los tres meses siguientes a un ACV se definió como demencia asociada con ACV.

Los participantes fueron clasificados según la cantidad de alelos APOE $\epsilon 4$, como homocigotas, heterocigotas o no portadores de ningún alelo. También se evaluó el antecedente de hipertensión y la necesidad de tratamiento antihipertensivo. Además se midió la presión arterial en cada consulta para definir la presencia de hipertensión ante la obtención de valores sistólicos y diastólicos mayores de 140 y 90 mm Hg, respectivamente. El diagnóstico de diabetes mellitus se efectuó según la información clínica y terapéutica aportada por los participantes. Las cardiopatías se definieron frente al antecedente de arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva o angor. Además, se calculó el índice cintura-cadera, los niveles de colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de baja densidad (LDLc), así como los de triglicéridos en ayunas, y se evaluó el antecedente de tratamiento con estatinas. Otros parámetros considerados fueron el tabaquismo y el antecedente de ACV.

Resultados

Los pacientes que presentaron demencia durante el seguimiento tuvieron una edad más avanzada, un nivel

educativo inferior y una prevalencia superior de diabetes en comparación con aquellos que no presentaron la enfermedad. También se observó una asociación entre la aparición de demencia y el origen hispano, el índice cintura-cadera elevado y el nivel bajo de HDLc al inicio del estudio. La aplicación de modelos de Cox individuales resultó en una asociación entre la EAIT y la edad, el sexo, la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, el nivel de HDLc, el índice cintura-cadera, el nivel de educación, el origen étnico y el genotipo APOE $\epsilon 4$.

El puntaje de riesgo de demencia se estimó sobre la base de los coeficientes de regresión correspondientes a los factores de riesgo de EAIT. Se asignó un puntaje de riesgo a cada factor cuyo aumento se asoció con un incremento de la probabilidad de EAIT. De acuerdo con esta puntuación, el riesgo de EAIT fue 3.7 veces mayor en hombres de 84 años con niveles bajos de HDLc, no tabaquistas, con un índice cintura-cadera bajo y sin antecedentes de diabetes o hipertensión. En cambio, los hombres de 84 años, tabaquistas, con un índice cintura-cadera elevado, un nivel bajo de HDLc y antecedente de diabetes presentaron un aumento de 20.5 veces del riesgo de demencia.

Discusión

Los factores de riesgo vascular como la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, la enfermedad coronaria, la dislipidemia y la obesidad se asocian con el riesgo de EAIT. Es posible que dicha relación se deba a la influencia directa sobre el depósito de amiloide en el tejido cerebral o al aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular. La diabetes también puede aumentar el riesgo de demencia al favorecer el estrés oxidativo o la glucosilación proteica. La hiperinsulinemia asociada con la diabetes tipo 2 resulta en el transporte de la insulina desde la circulación periférica hacia el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica. Dada la presencia de receptores para insulina en el hipocampo, es posible que la insulina periférica afecte en forma directa al tejido cerebral y favorezca la aparición de enfermedad de Alzheimer. Además, la insulina regula la fosforilación de la proteína tau, componente principal de los haces neurofibrilares.

Las cardiopatías pueden afectar el desempeño cognitivo debido a la hipoperfusión cerebral o a la aparición de embolias. Además, se asocian con el alelo APOE $\epsilon 4$ que es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer. El tabaquismo puede potenciar el metabolismo de la acetilcolina. En coincidencia, los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan un déficit colinérgico. La hipertensión arterial podría favorecer la aparición de EA al afectar la función de la barrera hematoencefálica y promover la formación de radicales libres. Además, la enfermedad cerebrovascular disminuiría la cantidad de amiloide necesaria para la aparición de demencia.

El puntaje creado en el presente estudio resultó adecuado para predecir el riesgo de EAIT en la población anciana. Dicho riesgo aumentó a medida que lo hizo el puntaje correspondiente al riesgo vascular y a la cantidad de factores de riesgo. La utilidad de este puntaje podría haber sido mayor ante la consideración de factores adicionales como el nivel plasmático de beta amiloide, los hallazgos obtenidos mediante neuroimágenes y el nivel de homocisteína y de marcadores de inflamación, entre otros. Es sabido que variables como el nivel plasmático de beta amiloide, el flujo sanguíneo cerebral regional o el volumen hipocámpal pueden asociarse con el riesgo de demencia y, en consecuencia, su consideración podría haber aumentado el valor predictor del puntaje de riesgo. No obstante, las variables consideradas en el presente estudio tienen una disponibilidad elevada en la

mayoría de los estudios y son fáciles de calcular. El sesgo de supervivencia podría haber afectado los resultados obtenidos ya que es probable que los individuos que fallecieron antes del inicio del estudio hayan presentado un perfil de riesgo más desfavorable. También es posible que la demencia no se haya clasificado en forma adecuada. Sin embargo, los autores efectuaron un análisis de sensibilidad que permitió apreciar la probabilidad baja de que los casos de EAIT se deban en realidad a demencia vascular.

La importancia de la prevención primaria de la EAIT radica en la ausencia de tratamientos curativos. Dado que los factores de riesgo vascular se relacionan especialmente con la aparición de EAIT, es posible que la evaluación del riesgo de EAIT también permita predecir la aparición de enfermedad cardiovascular. Debe destacarse que existen estrategias terapéuticas para el abordaje de todos los factores de riesgo vascular incluidos en la puntuación estimada como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad. Los resultados obtenidos permiten sugerir que el puntaje de riesgo elaborado sería útil para identificar a los individuos que presentan un riesgo elevado de EAIT y pueden obtener beneficios mediante la modificación del estilo de vida y la aplicación de determinadas estrategias terapéuticas. Por último, el puntaje puede ser de utilidad para realizar investigaciones genéticas donde se consideren factores de riesgo no genéticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116596

3 - El Papel de la Glía y el Sistema Inmune en la Aparición y Mantenimiento del Dolor Neuropático

Vallejo R, Tilley D, Vogel L, Benjamin R

Millennium Pain Center, Bloomington, EE.UU.; Illinois State University, Normal, EE.UU.

[The Role of Glia and the Immune System in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain]

Pain Practice 10(3):167-184, May 2010

Se ha demostrado la existencia de una relación entre los sistemas nervioso e inmune. Dado que el dolor neuropático suele asociarse con inflamación, se está investigando el papel de los componentes de ambos sistemas en este tipo de dolor.

El dolor neuropático es un dolor crónico producido por una lesión del tejido nervioso o una disfunción del sistema nervioso. Se manifiesta como alodinia (un estímulo no doloroso se percibe como doloroso), hiperalgesia (un estímulo normalmente doloroso es percibido como mucho más intenso) o dolor espontáneo (en ausencia de estímulo). Su localización puede respetar el territorio del dermatoma involucrado o no. Es habitual la presencia de inflamación en el lugar del nervio afectado, con un aumento de la perfusión local, la permeabilidad capilar y la concentración y activación de células del sistema de inmunidad innata. La producción de citoquinas, factores neurotróficos y quimioquinas puede a su vez desencadenar una respuesta inmune sistémica. En este contexto se produce la activación de la microglía y los astrocitos, las células gliales (CG) de la médula espinal y del cerebro, que parecen jugar un papel importante en la nocicepción.

Las células de soporte del sistema nervioso: microglía y astrocitos

Las neuronas y las CG son dos tipos de células del sistema nervioso que interactúan tanto a nivel celular como molecular. Las primeras se especializan en la transmisión de impulsos electroquímicos, y las segundas, también conocidas como neuroglía, proveen nutrición, protección y aislamiento a las neuronas del sistema nervioso central (SNC). Algunas también modularían la neurotransmisión a nivel sináptico. Las CG constituyen el 70% de la población celular del cerebro y la médula espinal; hay dos categorías: la microglía (5% al 10%) y la macroglía, que incluye los astrocitos y oligodendrocitos. La microglía y los astrocitos son las que participan de la aparición, propagación y potenciación del dolor neuropático.

Las células progenitoras mieloides migran al sistema nervioso periférico (SNP) para diferenciarse en células dendríticas o macrófagos, o al SNC para diferenciarse en microglía y comportarse en forma similar a los macrófagos cuando se activan. En presencia de signos de dolor, las células de la microglía migran a los terminales centrales de los nervios aferentes periféricos y se activan, lo que facilita el aislamiento de las células lesionadas y la eliminación de potenciales patógenos. Aunque estas células se distribuyen homogéneamente en el SNC, ante la lesión de un nervio periférico sólo se activan las de la médula espinal en el asta dorsal homolateral; esto implica el despliegue de marcadores como el receptor de complemento 3 (también conocido como CD11b/Cd18, Mac-1, ITGAM o integrina alfa-M), que participa de la fagocitosis; el receptor tipo *toll* (TLR) 4 y el CD14, involucrados en el reconocimiento de patógenos, el CD44, relacionado con los procesos de adhesión y migración, y la regulación en aumento del complejo mayor de histocompatibilidad I y II, vinculados con la presentación de antígenos a las células T. Todo esto promueve la liberación de diversos péptidos como citoquinas, factores neurotróficos y quimioquinas. Las células activadas de la microglía producen citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-1 beta (IL-1b), interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa).

La mayoría de las CG del SNC son astrocitos, células fagocíticas que juegan un papel importante en el establecimiento y mantenimiento de la barrera hematoencefálica (BHE). En reposo, aíslan las neuronas y oligodendrocitos y mantienen el microambiente del SNC al regular las concentraciones extracelulares de potasio y calcio, así como de neurotransmisores. Una vez activados, los astrocitos se hipertrofian, proliferan y aumentan la expresión de filamentos intermedios como la proteína ácida fibrilar, un marcador de activación específico. Esto se relaciona con la presentación de antígenos a las células T, y podría ayudarlas a atravesar la BHE.

La activación de los astrocitos lleva a una prolongación del dolor. La IL-1b y posiblemente la IL-18, secretada por las células activadas de la microglía, se unen a los receptores de la IL-1 de la membrana del astrocito, activándolos. Los TLR expresados en las células de la microglía pueden estimular la síntesis de IL-18 mediante la activación de la proteína quinasa p38 inducida por mitógenos (p38MAPK), lo que provoca la expresión de citoquinas inflamatorias como IL-1b e IL-6. Estos hechos, junto con un aumento en la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico (NO), producen la propagación de la respuesta inflamatoria y prolongan el dolor.

Una característica distintiva de los astrocitos es su papel en la desactivación de la actividad glutaminérgica mediante la captación de glutamato extracelular y la síntesis de glutamato a partir de glucosa. El contenido de glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del SNC y la médula, aumenta en

el asta dorsal durante el dolor crónico. La piruvato carboxilasa, una enzima que participa en la síntesis de glutamato, se expresa en los astrocitos pero no en las neuronas. El glutamato activa diversos receptores ionotrópicos y metabotrópicos, de los cuales el de N-metil-D-aspartato es fundamental en la sensibilización central de las neuronas nociceptivas de la médula espinal, así como de los astrocitos, mediante el influjo de calcio a las células.

Mecanismo de activación de las células gliales ante una lesión de un nervio periférico

Tanto la microglía como los astrocitos se activan en el asta dorsal luego de una lesión en un nervio periférico. Las neuronas periféricas transmiten el impulso doloroso al asta dorsal de la médula espinal y liberan neurotransmisores como la proteína relacionada con el gen de calcitonina (CGRP), sustancia P, glutamato, ácido gamma aminobutírico, serotonina (por las vías descendentes) y ATP. Estos inician la activación de la microglía en el área de la sinapsis, con lo que sensibilizan más aún a las neuronas postsinápticas. Se han propuesto diversos mecanismos de activación, que comprenden la participación de mediadores químicos como sustancia P, CGRP y NO, agentes purinérgicos como ATP, y péptidos opioides endógenos, que afectan la transmisión sináptica y la activación de las CG, y provocan un aumento en la expresión de diversos agentes proinflamatorios; modificaciones en las concentraciones iónicas intracelulares y extracelulares que facilitan la despolarización de la membrana de los astrocitos; el estímulo de los astrocitos supraespinales ante la lesión nerviosa, que modularían el dolor neuropático al activar sostenidamente a la glía de la médula por las vías descendentes; el aumento de la permeabilidad de la BHE que sigue a la lesión nerviosa y permite la migración de los macrófagos periféricos al SNC, donde se diferencian en CG activadas.

Es interesante que el dolor agudo no activa a las CG; pero una lesión más grave, sí.

El papel de la activación de la glía

Tanto la microglía como los astrocitos participan en la generación del dolor neuropático. Después de la lesión, las CG activadas liberan factores estimuladores de la respuesta inmune, que juegan un papel importante en el mantenimiento de la sensibilización central y la hiperalgesia, alteran las características de polarización de las neuronas aferentes y así modulan la transmisión del estímulo doloroso al SNC.

Estudios recientes indican que la microglía participa de la aparición y progresión temprana del dolor neuropático, y los astrocitos, de su mantenimiento.

Las citoquinas y la respuesta inflamatoria

La inflamación es una respuesta fisiológica a alguna noxa. A nivel celular comprende el sistema de inmunidad innata, que incluye los astrocitos y la microglía activados, y los macrófagos del SNC. Estas células activadas liberan sustancias que median la respuesta inflamatoria, como citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1b e IL-6) y antiinflamatorias (IL-10).

Las citoquinas funcionan como mensajeros intercelulares en un nivel autocrino o paracrino. En condiciones normales, colaboran con el sistema inmune en la curación tisular o destrucción de patógenos, pero si la respuesta se sostiene en el tiempo puede transformarse en patológica, por ejemplo, bajo la forma de dolor crónico.

Luego de la lesión de un nervio periférico, las células de Schwann y los macrófagos generan citoquinas para iniciar el proceso de curación, como TNF α , IL-1b e IL-6 (proinflamatorias). Estas citoquinas, además, pueden

augmentar la actividad neural y la mecanosensibilidad a nivel de los ganglios de las raíces dorsales (GRD).

Las citoquinas son transportadas a los GRD y deben atravesar la BHE para alcanzar el asta dorsal y activar la microglía y los astrocitos. Los mecanismos por los cuales atraviesan la BHE podrían ser por transporte activo, pasaje a través de áreas débiles de la BHE y la unión con receptores vasculares que llegan al cerebro, donde estimulan la liberación de mensajeros secundarios como las prostaglandinas (PG). En los pacientes con síndrome doloroso regional complejo se han encontrado niveles elevados de IL-1b e IL-6 en su SNC. Al interactuar con receptores específicos, las citoquinas inflamatorias desencadenan una cascada de eventos intracelulares que derivan en la producción de PG o aminas simpaticomiméticas, probables responsables de la nocicepción exagerada.

Las citoquinas mencionadas se asocian con funciones específicas. El TNF α es la más importante y promueve la respuesta inflamatoria y el dolor crónico. Su unión con el receptor p55 induce la apoptosis celular, y con el receptor p75, la traslocación del factor nuclear kappaB (FN κ B). Todo esto genera la producción de IL-1b, y a su vez de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias.

La IL-1b se une a sus receptores en el SNC y en el SNP y promueve la expresión de IL-6, p38MAPK y FN κ B, que a su vez aumentan la expresión de la ciclooxigenasa-2 y la fosfolipasa A2 tipo II. La producción de PGE2 y PGI2, regulada por los eventos anteriores, aumenta la sensibilidad de los nociceptores.

La IL-6 sería capaz de provocar hiperalgesia mediante la inducción de la síntesis de ácido araquidónico.

Quimioquinas y dolor neuropático

Las quimioquinas son una subfamilia dentro de las citoquinas que actúan como quimioatrazadoras durante la inflamación, y de células progenitoras hematopoyéticas durante el desarrollo y diferenciación. A nivel intracelular, provocan el aumento del influjo de calcio.

Estas sustancias se sintetizan en una gran variedad de células y su expresión es variable según el estado inmunitario.

En modelos roedores se observó un aumento en los receptores de quimioquinas como CX3CR1, CCR2 o proteína quimioatrazadora de monocitos tipo 1 (MCP-1, llamada actualmente CCL2) ante una lesión de un nervio periférico como el ciático. En ratones que no expresan este último receptor, no se verifica un cambio del dolor agudo en términos de hiperalgesia mecánica.

Factores neurotróficos y dolor neuropático

Los factores neurotróficos son proteínas que favorecen la supervivencia, crecimiento y mantenimiento de las neuronas. Ante una noxa, evitan el proceso de apoptosis neuronal. Existen tres familias que incluyen las neurotrofinas, el factor neurotrófico derivado de las CG (GDNF) y las citoquinas neuropoyéticas.

En los mamíferos sólo se conocen 4 miembros de la familia de las neurotrofinas: el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4). En condiciones fisiológicas, las neurotrofinas son secretadas por tejidos periféricos (piel, músculo y vísceras) y transportadas en forma retrógrada al cuerpo de la neurona. Tanto el BDNF como la NT-3 también se transportan en forma anterógrada, por lo que actúan como neuromoduladores. Los astrocitos cerebrales también producen NGF, BDNF y NT-3 en los sitios de lesión. La NT-4 se sintetiza en la mayoría de las neuronas de los GRD y en las astas dorsal y ventral.

El NGF es la neurotrofina más estudiada; se comporta como un regulador de los estados inflamatorio y

homeostático del dolor; en niveles elevados promueven la expresión de la sustancia P y la CGRP. Tanto la hiperalgesia como la alodinia mecánicas se han relacionado con el NGF.

La expresión del NGF suele ser bifásica, con su aumento secundario vinculado con la expresión de IL-1b. Esta relación se ha comprobado por tres hechos: la asociación temporal entre la invasión por macrófagos y el aumento secundario de NGF; se logró este efecto *in vitro* mediante el uso de macrófagos activados o IL-1b, y la presencia de anticuerpos contra IL-1b inhibió el aumento secundario en la expresión de NGF. El BDNF, regulado por el NGF, parece ser un mediador importante en la sensibilización de la vía del dolor a nivel central.

El TNFalfa regula la expresión de BDNF en los astrocitos activados precozmente durante la inflamación. Un estudio señaló un papel directo del BDNF en la aparición del dolor neuropático.

La NT-3 modula los aumentos de BDNF, sustancia P e IL-6 relacionados con la lesión, y antagoniza los efectos proinflamatorios del NFG al inhibir la producción de mediadores como NO, TNFalfa e IL-1b.

El papel de la NT-4 es poco conocido en relación con la glía y el sistema inmune.

En lo que respecta a su asociación con el dolor neuropático, la familia del GDNF no ha sido tan estudiada como las neurotrofinas. Está compuesta por las siguientes proteínas: GDNF, neurturina, artemina y persefina. La mayor parte de los estudios disponibles son acerca del GDNF, que se expresa en diversos tejidos y todas las regiones cerebrales. Las demás también se expresan en diversas localizaciones aunque en niveles más bajos.

La principal función del GDNF sería la reparación o neuroprotección luego de una lesión, y su expresión estaría modulada por estímulos inflamatorios.

La familia de las neurotrofinas incluye IL-6, IL-11, factor inhibitorio de leucemia, oncostatina-M, factor neurotrófico ciliar, cardiotrofina-1 y neuropoyetina. Esta última presenta un grado de homología con la IL-6 y sus integrantes comparten el receptor glucoproteína 130. En diversos modelos de dolor, las cantidades de esta glucoproteína se incrementan en los nervios periféricos, en los GRD y en la médula espinal. Las citoquinas neuropoyéticas, que se expresan en diversos tejidos, tiene propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias y participan de la hematopoyesis y las respuestas de fase aguda e inmunes. La mayoría juega un papel menor en el dolor o la inflamación.

La IL-6 es importante para la diferenciación, supervivencia y regeneración neuronal, y también en relación con el dolor. Es sintetizada por fagocitos mononucleares, células endoteliales, fibroblastos y otras células en respuesta a la IL-1b, el TNFalfa y la PG. A nivel central, es producida por las neuronas, astrocitos y microglía. Ante una lesión nerviosa, la IL-6 se produce tanto a nivel local como central. Si bien esta citoquina es considerada proinflamatoria, también puede actuar como antiinflamatoria ya que, junto con otras, inhibe la expresión del TNFalfa.

El factor inhibitorio de leucemia promovería la hiperalgesia mecánica, y su expresión aumenta a nivel periférico ante una lesión nerviosa en el lugar afectado y en los GRD. Su receptor se encuentra en los macrófagos y podría estimular la liberación de mediadores que modulan la excitabilidad de las neuronas sensitivas, como la sustancia P, el polipéptido intestinal vasoactivo y la galanina.

Resumen

Si bien las causas del dolor neuropático son múltiples, el mecanismo común es la presencia de inflamación en el sitio del nervio afectado. La microglía y los astrocitos del SNC juegan un papel fundamental en el mantenimiento del dolor neuropático. Luego de la estimulación de los receptores nociceptivos, se activa la microglía y se liberan citoquinas proinflamatorias como el TNFalfa, la IL-1b y la IL-6, lo que inicia el proceso del dolor. La microglía propaga la neuroinflamación al reclutar más microglía, activando así a los astrocitos cercanos, lo que lleva a la cronificación del dolor.

Se han identificado gran cantidad de sustancias que actuarían como mediadores en las vías del dolor neuropático, pero los estudios han arrojado resultados contradictorios en cuanto a sus funciones específicas en diversas circunstancias, por lo que se necesita mayor investigación en este sentido.

Un componente importante de la respuesta neuroinflamatoria es el aumento de señales eléctricas aferentes hacia el asta dorsal, que aumenta la sensibilización central. Los tratamientos analgésicos tradicionales suelen apuntar a los neurotransmisores químicos, pero tal vez la atenuación de esas señales eléctricas mediante señales eléctricas externas podría resultar de utilidad terapéutica.

Dado que la activación de la microglía aparece como un factor fundamental del proceso neuroinflamatorio, las medidas terapéuticas dirigidas a atenuar las respuestas nociceptivas mediante estas células se perfilan como un área de investigación futura.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116737

4 - Sueño y Memoria en Niños y Adolescentes Sanos: Una Revisión Crítica

Kopasz M, Loessl B, Voderholzer U y colaboradores

University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Alemania

[Sleep and Memory in Healthy Children and Adolescents - A Critical Review]

Sleep Medicine Reviews 14(3):167-177, Jun 2010

La mayoría de los estudios avalan la hipótesis de que el sueño facilita la codificación de la memoria, la memoria a corto plazo y la consolidación de la memoria a largo plazo, tanto en adultos como en niños y adolescentes.

Hay pruebas que indican que el sueño promueve la memoria, la plasticidad neuronal en animales y seres humanos y el rendimiento académico, mientras que su privación produce un impacto en diversos aspectos de la función neuropsicológica y conductual en los niños y adolescentes. En esta reseña los autores evaluaron los estudios publicados sobre la relación entre la memoria y el sueño en los niños y adolescentes sanos. Asimismo, se analizan sucintamente los estadios de la memoria y los sistemas mnésicos, la relación entre la memoria y el desarrollo y el sueño y la memoria.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y PsycINFO de los artículos médicos y psicológicos publicados sobre el tema en personas de hasta 18 años entre 1966 y marzo de 2008. La búsqueda se limitó a los artículos

originales y comunicaciones cortas en idioma inglés y alemán. Además, se realizó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de interés. En esta reseña se analizaron 15 estudios de 14 artículos publicados.

Resultados

Estadios de memoria y sistemas mnésicos

Las huellas mnésicas recientemente adquiridas (codificación) son inicialmente inestables y requieren un proceso de consolidación para resistir la interferencia y hacerse accesibles para la evocación a largo plazo. Hay datos provenientes de estudios con animales y seres humanos que indican que el sueño promueve distintas etapas del proceso de memoria como la codificación, la consolidación, la evocación, la reconsolidación y la integración en las redes existentes de la memoria. La memoria a largo plazo se divide en declarativa y no declarativa. La memoria declarativa o explícita es la memoria accesible, consciente de la información fáctica, mientras que la no declarativa es inconsciente y comprende el aprendizaje de acciones, hábitos y habilidades motoras y otros tipos de aprendizajes implícitos.

Memoria y desarrollo

Durante toda la vida, pero especialmente durante las etapas tempranas del desarrollo, el aprendizaje, la memoria y la plasticidad neuronal son las características fundamentales que permiten la adquisición de información nueva y aceptar eficazmente las habilidades en respuesta a los cambios internos y externos. En un proceso complejo, paralelo a la maduración funcional o estructural cerebral, se produce un aumento de la concentración local de funciones especializadas. Por ejemplo, la memoria a corto plazo visuoespacial, experimenta cambios cuantitativos -como el refinamiento de la conectividad local- y cualitativos -como la mejoría en la conectividad entre las distintas regiones cerebrales como la corteza prefrontal.

Sueño y desarrollo

El sueño es un proceso activo del sistema nervioso central y se asocia con la repetición y reorganización de la actividad neuronal. La regulación del sueño experimenta un período de maduración durante la infancia. En los niños y adolescentes, en comparación con los adultos, se observó un predominio de actividad de ondas lentas en la región prefrontal que posiblemente refleje la maduración tardía de la corteza frontal. El sueño parece ser importante durante el desarrollo cerebral hasta los 2 años, etapa en la cual los niños pasan la mayor parte del día durmiendo. Sin embargo, aún en la etapa escolar, en los niños el sueño representa hasta el 50% del período de 24 horas. Estudios con animales demostraron que el sueño está involucrado en la plasticidad neuronal. Con la pubertad, especialmente entre los 14 y 16 años, se observan cambios circadianos en el sueño como su inicio tardío. A pesar de las diferencias culturales, en todo el mundo se demostró que los adolescentes duermen menos de las 9 a 10 horas recomendadas. Los factores psicosociales también influyen, como el mayor tiempo de exposición frente a los medios de comunicación.

Por todo lo expuesto, los autores consideran que dado el papel significativo de la plasticidad cerebral y la formación de la memoria en el desarrollo y desempeño social, es importante investigar la asociación entre el sueño y la memoria en los niños y adolescentes sanos.

Sueño, codificación de la memoria y memoria a corto plazo

A diferencia de la gran cantidad de estudios realizados en los adultos, en los niños hay pocos que hayan evaluado el impacto del sueño sobre la codificación de la memoria y la memoria a corto plazo o de trabajo en niños y adolescentes.

La mayoría de los ensayos avalan el concepto de que el sueño está críticamente involucrado en la codificación de la memoria y la memoria a corto plazo en niños y adolescentes. Los factores del desarrollo y sociales pueden modular la interrelación entre el sueño y la memoria. Algunos datos indican que las tareas abstractas y complejas que involucran a las funciones cerebrales superiores se alteran más profundamente luego de la privación del sueño que las tareas mnésicas más simples. La información preliminar sugiere que los niños y adolescentes son capaces de compensar períodos breves de privación del sueño y sólo se manifiestan alteraciones luego de períodos prolongados de restricción del sueño o de privación total de éste. Resta determinar el tiempo máximo de restricción del sueño que puede ser tolerado, el impacto de la privación del sueño sobre los distintos tipos de memoria y la modulación de otras variables como los aspectos socioeconómicos y del desarrollo.

Sueño y consolidación de la memoria

La mayoría de los estudios avalan el papel del sueño en la consolidación de la memoria, aunque hay diferencias significativas con respecto a los adultos, como los efectos limitados o reversibles del sueño sobre la consolidación de la memoria no declarativa durante las etapas tempranas del desarrollo. Datos preliminares indican que el pasar mucho tiempo frente a los medios de comunicación antes de dormir puede tener un efecto deletéreo sobre el sueño, el aprendizaje y la consolidación de la memoria en la edad pediátrica. Se documentó que la consolidación de la memoria declarativa en los niños entre 9 y 12 años mejoró después del sueño nocturno, especialmente en los períodos de sueño no REM (movimientos oculares rápidos). A diferencia de lo observado en los adultos, en los niños el sueño no mejoró la memoria de consolidación procesal. La consolidación de los distintos sistemas de memoria relacionados con el sueño parece depender del estadio de desarrollo.

Correlatos neuronales

Las funciones relacionadas con la corteza prefrontal cumplen un papel crucial en la memoria a corto plazo y muestran deficiencias significativas durante la privación de sueño. Al igual que lo observado en los adultos, en los niños y adolescentes la privación de sueño o la pérdida de horas de sueño afectan preferentemente las tareas que requieren el funcionamiento eficaz de la corteza prefrontal, como las tareas abstractas o complejas. La restricción del sueño provoca una disminución del funcionamiento neuroconductual (vigilancia, memoria de trabajo e inhibición de la respuesta). Estudios en animales y con seres humanos indicaron que las huellas mnésicas recientemente adquiridas se reproducen y procesan durante el sueño y posiblemente contribuyen con la plasticidad cerebral subyacente a la formación de la memoria a largo plazo.

Resumen y áreas de investigación futuras

La mayoría de los estudios avalan la hipótesis de que el sueño facilita la codificación de la memoria, la memoria a corto plazo y la consolidación de la memoria a largo plazo, tanto en adultos como en niños y adolescentes. Algunos ensayos indicaron que el sueño parece tener especial importancia en las tareas más demandantes, abstractas y complejas. Es necesaria la realización de estudios futuros para investigar sistemáticamente el impacto del sueño sobre los distintos estadios de la memoria (codificación, consolidación, evocación) y los sistemas mnésicos (declarativos y no declarativos) en niños y adolescentes. También, se requiere evaluar el tiempo máximo de privación de sueño que puede ser tolerado sin consecuencias negativas, así como el impacto de factores como los socioeconómicos, del estadio del desarrollo, de la función cognitiva (alerta o motivación) y las

diferencias sexuales que potencialmente pueden modular la consolidación de la memoria durante el sueño. Es especialmente importante investigar las influencias circadianas sobre el sueño y la memoria y el impacto específico de la actividad cerebral durante el sueño y la vigilia en la formación de la memoria. Por último, las investigaciones futuras permitirán la implementación de estrategias nuevas que permitan orientar la enseñanza y el aprendizaje, como recomendar períodos de aprendizaje antes de dormir, siestas durante el día después del aprendizaje o mayores períodos de sueño nocturno los días de jornada escolar.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116750

5 - Tiempo y Evolución de la Respuesta Clínica a la Inmunoglobulina Intravenosa en la Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria

Latov N, Deng C, van Doorn P y colaboradores

Cornell University, Nueva York, EE.UU.; Talecris Biotherapeutics Inc, Research Triangle Park, EE.UU.; Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos

[Timing and Course of Clinical Response to Intravenous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy]

Archives of Neurology 67(7):802-807, Jul 2010

Algunos pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica inflamatoria pueden obtener una respuesta luego de la primera infusión o de la segunda, y a veces pueden requerir dosis adicionales para mantenerla.

Introducción

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es un trastorno autoinmune que afecta las capas de mielina de los nervios periféricos, que puede responder favorablemente al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV). No hay demasiados estudios acerca de las características de esa respuesta, o si determinados pacientes obtendrían más beneficios con dosis adicionales. Los autores de este trabajo analizaron los resultados del mayor estudio publicado hasta el momento sobre IgIV y PDIC, el *IGIV-CIDP Efficacy trial* (ICE) (n = 117), para determinar el tiempo necesario para la respuesta inicial, el tiempo requerido de tratamiento para obtener una respuesta óptima en términos de incapacidad clínica, y las características de esa respuesta.

Métodos

El estudio ICE fue aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, cruzado de acuerdo con la respuesta, y evaluó el tratamiento con IgIV frente a placebo (albúmina al 0.1%). En un primer período, los participantes recibieron una dosis de carga de 2 g/kg administrados en 2 a 4 días, y después, un mantenimiento con dosis de 1 g/kg cada 3 semanas durante hasta 24 semanas. Los pacientes fueron evaluados en el día 16, y luego cada 3 semanas. El principal parámetro de eficacia analizado fue la respuesta, definida como la mejora en ≥ 1 punto en la escala ajustada de discapacidad *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT). Aquellos que presentaron esa mejora y la mantuvieron hasta la última evaluación a las 24 semanas fueron considerados

pacientes con respuesta. La falta de respuesta se definió como la falta de mejora a las 6 semanas, el deterioro en cualquier visita posterior a la primera infusión, o la mejora inicial pero seguida de deterioro respecto del estado pretratamiento en cualquier momento del seguimiento; todos estos individuos pasaron a la fase de tratamiento de rescate del estudio.

Otros parámetros analizados fueron la fuerza de agarre, determinada en cada visita de control, y el puntaje total de la escala de discapacidad sensitiva de la INCAT, el puntaje acumulado del *Medical Research Council* (MRC) y el promedio de los potenciales de acción musculares compuestos, determinados al comienzo del estudio y al finalizar éste.

Se evaluaron los nervios motores mediano, cubital, peróneo y tibial, y se midieron las amplitudes motoras pico a pico. El puntaje del MRC se evaluó en los músculos deltoides, bíceps, extensor de la muñeca, psoas ilíaco, cuádriceps y tibial anterior a ambos lados del cuerpo.

Los participantes tratados con IgIV se dividieron en 4 subgrupos en función de la respuesta observada y del tiempo requerido para alcanzarla: grupo A, pacientes con respuesta notoria a las 3 semanas; grupo B, pacientes con respuesta notoria a las 6 semanas; grupo C, pacientes sin respuesta y sin cambios en el puntaje de la escala INCAT a las 6 semanas; grupo D, pacientes sin respuesta con empeoramiento ≥ 1 punto de la escala INCAT antes de la semana 6. A su vez, los que recibieron placebo se clasificaron como sigue: grupo E, pacientes con respuesta notoria a las 3 semanas y grupo F, pacientes con respuesta notoria a las 6 semanas. Aquellos con respuestas posteriores a las 6 semanas no se incluyeron en el análisis.

Se realizó un análisis de regresión logística univariada para comparar ambos grupos. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el estudio ICE, 32 de los 59 (54%) participantes tratados con IgIV obtuvieron respuesta frente a 12 de los 58 (21%) que recibieron placebo ($p < 0.001$). El aumento ≥ 1 punto de la escala de discapacidad ajustada INCAT logrado a las 6 semanas se mantuvo hasta la última evaluación, a las 24 semanas. Entre quienes obtuvieron respuesta, 14 de los 32 (44%) tratados con IgIV y 7 de los 12 (58%) que recibieron placebo respondieron hacia la tercera semana ($p = 0.73$). Los restantes 27 de 59 participantes con IgIV y 46 de los 58 que recibieron placebo, no respondieron. De los primeros 27, 13 se mantuvieron estables, 8 empeoraron a la sexta semana y 6 mejoraron transitoriamente, pero luego desmejoraron y debieron pasar al tratamiento de rescate.

Catorce de los 59 (24%) tratados con IgIV presentaron respuesta notoria hacia la semana 3 (grupo A) y otros 16 (27%) hacia la semana 6 (grupo B). Hubo 2 pacientes que respondieron a la IgIV que permanecieron estables hasta la semana 6 y deberían haber sido cruzados al tratamiento alternativo, pero no lo hicieron por pedido de su médico tratante; estos sujetos mostraron una mejoría según la escala ajustada INCAT en las semanas 12 y 18 (no se incluyeron en el análisis). En el grupo placebo, 7 de los 58 (12%) mejoraron hacia la tercera semana, y los otros 5 (9%) hacia la sexta.

Los pacientes con respuesta a las 3 semanas (grupo A) tenían una enfermedad inicial más grave que los que respondieron a la IgIV a las 6 semanas (grupo B), y el puntaje de la escala INCAT fue significativamente mayor en este grupo (5.4 frente a 3.9; $p = 0.02$) y del MRC significativamente menor (45.5 frente a 50.9; $p = 0.04$). Los pacientes que no respondieron y permanecieron estables a las 6 semanas (grupo C), tenían puntajes iniciales de la escala INCAT significativamente menores y del MRC significativamente mayores que los integrantes del grupo A, y

menores de la INCAT que los pacientes sin respuesta y con empeoramiento de la INCAT a las 6 semanas (grupo D).

Si bien los datos iniciales indicaban enfermedad más grave en los pacientes del grupo A respecto del B, su mejora del puntaje de la escala INCAT fue significativamente mayor, así como la del promedio de los potenciales de acción musculares compuestos al final del primer período del estudio (24 semanas). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en términos de otros parámetros de eficacia.

Al comparar los pacientes que recibieron placebo y respondieron (grupos E y F), no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en sus características demográficas iniciales, salvo el tiempo de evolución de la PDCI. Al final del estudio, quienes respondieron a las 3 semanas mostraron mejoras significativamente más importantes en la escala INCAT frente a los que respondieron a las 6 semanas; no hubo diferencias en los demás parámetros analizados.

Para determinar el momento de la máxima respuesta a la IgIV se evaluó el tiempo transcurrido hasta la mayor mejora en el puntaje de la escala INCAT en quienes respondieron hacia la tercera semana (grupo A) o hacia la sexta (grupo B); esto también se investigó en los pacientes que respondieron con placebo (grupos E y F).

Al comparar los cambios en los puntajes de la escala INCAT con los verificados en la fuerza de agarre a lo largo del tiempo, se observó que los pacientes de los grupos A y B mostraron mejoras significativas en la fuerza de agarre de la mano dominante en las semanas 3 y 6, respectivamente. El promedio de esa mejora a las 3 semanas fue de 15.4 kPa (desviación estándar [DE], 15.1 kPa; $p = 0.002$) en el grupo A y de 8.5 kPa (DE, 12.7 kPa; $p = 0.02$) en el grupo B; a las 6 semanas fue de 19.1 kPa (DE, 16.1 kPa; $p < 0.001$) y de 16.2 kPa (DE, 17.3 kPa; $p = 0.003$), respectivamente. La fuerza de agarre en los pacientes del grupo A tendió a ser paralela a la mejora en los puntajes de la escala INCAT; en los del grupo B, la mejora en la fuerza de agarre de la mano dominante precedió a la de los puntajes de discapacidad.

Conclusiones

En el estudio ICE al menos 30 participantes tratados con IgIV mejoraron ≥ 1 punto en la escala de discapacidad INCAT durante las primeras 6 semanas, luego de dos infusiones. Un análisis más detallado señaló que 14 pacientes respondieron hacia la tercera semana y 16 hacia la sexta semana, es decir después de la segunda dosis, lo cual coincide con otro trabajo que demostró una mejora inicial luego del segundo tratamiento. En el ICE, quienes no mostraron respuesta a las 6 semanas fueron sometidos a tratamientos de rescate, por lo que no pudo evaluarse el posible beneficio de dosis adicionales de IgIV, para lo cual debieran hacerse nuevos estudios. Según los autores, estos hallazgos indican que deben administrarse al menos dos infusiones de IgIV para determinar la presencia de respuesta terapéutica.

Entre los que respondieron a la IgIV, las respuestas más rápidas y notorias se vieron en quienes presentaban mayor discapacidad inicial de acuerdo con la escala INCAT. Se desconocen los motivos de esta discrepancia; los autores postulan que podría deberse a diferencias intrínsecas entre ambos grupos, o en los parámetros de eficacia analizados. Por ejemplo, la escala INCAT puede ser menos sensible a los cambios ante grados menores de gravedad de la PDCI, lo que explicaría la demora en la respuesta de los pacientes del grupo B en esta escala en relación con la presentada en la fuerza de agarre.

Los autores señalan que la fuerza de agarre de la mano dominante era paralela o previa a la mejora en el puntaje de la escala INCAT; al ser la primera una determinación más simple, quizás sea más útil en la práctica habitual.

Independientemente del parámetro usado, las mejoras se mantuvieron en el tiempo.

Una pequeña cantidad de pacientes que recibieron placebo mostraron patrones de respuesta similares a los tratados con IgIV, aunque no siempre con significación estadística, tal vez debido a una respuesta limitada a la mezcla de albúmina administrada o a la remisión espontánea que a veces ocurre en la PDCI. Una vez atenuada la inflamación, las mejoras clínicas pueden depender de la velocidad de recuperación o regeneración neurológicas más que de la enfermedad de base. Quizás nuevos estudios podrán identificar parámetros de eficacia más apropiados.

Los pacientes tratados con IgIV siguieron mejorando por períodos variables, y la respuesta máxima se mantuvo con tratamientos trisemanales. Si bien algunos se estabilizaron o mejoraron una vez interrumpida la IgIV, se observó una tasa de recaída en estos del 45%.

El tratamiento ideal de la PDCI evitaría las recaídas que se acompañan de daño neurológico con la consecuente discapacidad. Por lo tanto, estos pacientes podrían beneficiarse con más de una infusión de IgIV en un período de 6 semanas para determinar si hay o no respuesta, y tal vez requerir tratamientos adicionales para mantener una respuesta clínica máxima.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/116594

6 - Recomendaciones de la *European Federation of Neurological Societies* y de la *Peripheral Nerve Society* para el Uso de la Biopsia de Piel en el Diagnóstico de la Neuropatía de las Fibras Pequeñas. Informe del Grupo de Trabajo Conjunto de la *European Federation of Neurological Societies* and the *Peripheral Nerve Society*

Lauria G, Hsieh S, Valls-Solé J y colaboradores

"Carlo Besta" Neurological Institute, Milan, Italia; National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei; Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

[*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the Use of Skin Biopsy in the Diagnosis of Small Fiber Neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*]

European Journal of Neurology 17(7):903-912, Jul 2010

La biopsia de piel, tomada en la parte distal de la pierna, y la valoración de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas es un procedimiento sencillo, seguro y muy útil para el diagnóstico de las neuropatías de las pequeñas fibras. La menor densidad se asocia con mayor riesgo de aparición de dolor neuropático pero no se correlaciona con la intensidad del dolor.

El objetivo del estudio publicado por el grupo de trabajo conjunto de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) y de la *Peripheral Nerve Society* (PNS) es revisar las recomendaciones acerca de la utilidad de la biopsia de piel para el diagnóstico de las neuropatías periféricas. En los últimos 4 años, señalan los autores, se han publicado numerosos trabajos que evaluaron especialmente las neuropatías de las pequeñas fibras (NPF). Las recomendaciones se basan en la información

proporcionada por los artículos identificados en Medline desde 2005, año en el cual se publicaron las primeras normativas de la EFNS, hasta el 30 de junio de 2009. En el presente artículo, los autores comunican la última versión de las recomendaciones.

Definición de NPF

No se dispone de criterios unánimes para definir la NPF; sin embargo, la mayoría de los grupos consideran los resultados normales de los estudios de conducción nerviosa (ECN) del nervio sural, los síntomas clínicos, los signos sugestivos y los hallazgos en las pruebas sensitivas cuantitativas.

Aspectos metodológicos

Por lo general, la biopsia de piel se realiza con un sacabocados de 3 mm, en condiciones de esterilidad y con anestesia local con lidocaína. No se requiere sutura posterior. Las muestras de 3 a 4 mm de profundidad son adecuadas para analizar las fibras nerviosas epidérmicas, mientras que las muestras más profundas (6 a 8 mm) son útiles para evaluar las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos y las anastomosis arteriovenosas.

Los primeros estudios se realizaron en individuos normales y en pacientes con lepra y neuropatía diabética. La técnica que se utiliza en la actualidad fue creada por el *Karolinska Institute* y posteriormente estandarizada por la *Johns Hopkins University*.

La remoción de la epidermis, sin sangrado y sin necesidad de anestesia, es una técnica menos invasiva pero no permite conocer las características de los nervios de la dermis ni de las glándulas sudoríparas. Tampoco ha sido validada en el estudio de los pacientes con NPF.

En las NPF que dependen de la longitud se recomiendan las biopsias de la parte distal de la pierna (10 cm por arriba del maléolo), en la pantorrilla y en la región paraespinal.

Recomendaciones

Para la cuantificación de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas (FNIE) en las NPF que dependen de la longitud, los expertos recomiendan las biopsias de 3 mm, tomadas en la parte distal de la pierna. Una muestra adicional del muslo permite analizar los procesos tanto dependientes como aquellos que no dependen de la longitud.

Las muestras se cortan en secciones de 50 μ m y se fijan en paraformaldehído lisina periodato (2% PLP) para el estudio en microscopio de campo brillante, o en solución Zamboni (paraformaldehído al 2%, ácido pícrico) para inmunofluorescencia indirecta. Las FNIE se cuentan con microscopio de luz a gran aumento (40 x) o con programas computarizados. La densidad se debe valorar en al menos tres secciones y siempre es necesario evaluar las FNIE que atraviesan la unión dermoepidérmica.

En términos diagnósticos, los autores recomiendan los estudios de inmunohistoquímica o la inmunofluorescencia con anticuerpos policlonales de conejo contra el producto génico proteico (PGP) 9.5. Se debe calcular la densidad de la inervación epidérmica (FNIE/mm) y los análisis deben ser realizados por personal entrenado.

La cuantificación de las fibras nerviosas de las glándulas sudoríparas es compleja por la estructura tridimensional de estos componentes; aunque se han propuesto diferentes métodos, ninguno ha sido estandarizado. En opinión de los autores, el abordaje descriptivo semicuantitativo no debería aplicarse en la cuantificación de la inervación de las glándulas sudoríparas.

Los efectos adversos de las biopsias son muy infrecuentes; incluyen la infección leve que mejora con antibióticos locales y el sangrado. La incidencia estimada de efectos adversos es de 1.9 en 1 000. La cicatrización tiene lugar en 7 a 10 días.

Valores normativos de referencia

Después de las primeras normativas sobre la biopsia de piel se publicaron 3 amplios estudios que estimaron la densidad de las FNIE en la parte distal de la pierna en los sujetos sanos. En conjunto, la información indica que los valores normales están entre $13.8 \pm 6.7/\text{mm}$ y $9.8 \pm 3.6/\text{mm}$.

El mayor trabajo normativo abarcó 188 individuos sanos evaluados en tres laboratorios diferentes. Los participantes se clasificaron según el sexo y la edad de manera que se obtuvieron valores normales por década. Se encontró que la densidad de las FNIE en la parte distal de la pierna es menor en los hombres respecto de las mujeres; el peso y la talla no ejercen una influencia importante; los valores declinan con la edad.

Ningún estudio estableció valores normativos para la inmunofluorescencia; en general los valores obtenidos con microscopía confocal fueron mayores que los observados con microscopía de luz. Los valores normales obtenidos en 267 participantes sanos incluidos en 17 trabajos estuvieron entre 7.6 ± 3.1 y $33 \pm 7.9/\text{mm}$ en los sujetos de 20 a 59 años. En los individuos de más de 60 años, la densidad fue de $20.1 \pm 5/\text{mm}$.

Un grupo refirió los valores normales en muestras obtenidas del pie y de la pantorrilla en 25 individuos sanos de 35 a 62 años. La densidad promedio en el pie fue de $174 \text{ FNIE}/\text{mm}^2$ en las biopsias obtenidas con sacabocados y de $162 \text{ FNIE}/\text{mm}^2$ en las que se obtuvieron con el método blister. Los valores promedio en las muestras de la pantorrilla fueron de $158 \text{ FNIE}/\text{mm}^2$ y de $143 \text{ FNIE}/\text{mm}^2$, respectivamente. Los autores encontraron una elevada correlación entre las dos técnicas.

Recomendaciones

La densidad de las FNIE en la parte distal de la pierna declina con la edad y es menor en los hombres en comparación con las mujeres. Sólo se dispone de valores de referencia para los estudios de inmunohistoquímica.

Utilidad diagnóstica de la biopsia de piel

En los últimos años, dos grupos analizaron el rendimiento diagnóstico del procedimiento mediante curvas ROC que describen el umbral de sensibilidad respecto de la especificidad o los positivos verdaderos respecto de los falsos positivos. Los umbrales de densidad de las FNIE de $7.63/\text{mm}$ y $\geq 8.8/\text{mm}$ en la parte distal de la pierna se asociaron con una especificidad del 90% y 79.6%, respectivamente y con una sensibilidad del 82.8% y del 77.2%, en igual orden. Un grupo comparó tres métodos estadísticos: puntajes Z obtenidos por análisis de regresión múltiple con ajuste según la edad y el sexo; quinto percentil (valor umbral de $6.7 \text{ FNIE}/\text{mm}$) y análisis de curva ROC con un umbral de $10.3 \text{ FNIE}/\text{mm}$. La mayor especificidad se logró con el método de los puntajes Z (98%) y del quinto percentil (95%) a expensas de una menor sensibilidad (31% y 35%, respectivamente); por el contrario, las curvas ROC se asociaron con una especificidad del 64% y con una sensibilidad del 78%. Según los autores, el rendimiento diagnóstico del procedimiento depende de la forma en que se consideran los valores de referencia y los valores umbrales. En la mayoría de los trabajos, las biopsias de piel se utilizaron para evaluar pacientes con NPF idiopáticas o secundarias a diabetes, enfermedades infecciosas, trastornos del tejido conectivo y anomalías genéticas. Sin embargo, por ahora no se sabe si la biopsia de piel puede ser útil para conocer la etiología de la NPF.



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Valoración de los cambios morfológicos

El edema y la menor inmunorreactividad son algunos de los hallazgos comunes a las NPF; sin embargo, estos cambios también pueden encontrarse en las muestras obtenidas de sujetos normales. En 3 estudios de NPF de diferente etiología se encontraron anomalías morfológicas con densidad normal de las FNIE en el 29.1%, 20% y 25% de los casos; en otra investigación, estos trastornos estuvieron presentes en el 29% de los enfermos con neuropatía sensitiva.

En términos diagnósticos, los autores recomiendan la valoración cuantitativa de la densidad de las FNIE con controles de buena calidad. En el diagnóstico deben considerarse los valores normales para la edad y tal vez el sexo. El edema difuso de las FNIE podría tener un valor predictivo en la progresión de la neuropatía.

Correlación entre la densidad de las FNIE y otras mediciones de las neuropatías

En los últimos 4 años se publicaron numerosos trabajos que correlacionaron los resultados de las biopsias de piel con las escalas clínicas; no obstante, todavía no se dispone de criterios diagnósticos definitivos ni de escalas validadas para las NPF.

La densidad de las FNIE se correlacionó fuertemente con la pérdida de la sensación al pinchazo en los enfermos con NPF idiopática. En los pacientes con neuropatía diabética, la densidad de las FNIE declinó progresivamente en relación con la gravedad de la neuropatía, valorada con el *Neurological Disability Score*. En un trabajo en pacientes diabéticos con ECN normal se constató una correlación negativa entre la densidad de las FNIE en la pierna y el *Neuropathy Impairment Score*.

Un trabajo reciente evaluó tres grupos de enfermos con sarcoidosis: 14 pacientes sin síntomas de NPF, 39 enfermos con síntomas de NPF y densidad normal de las FNIE y 19 sujetos con síntomas y densidad anormal de las FNIE. Los síntomas se relacionaron con las anomalías en la densidad y se observó una transición gradual entre los 3 grupos.

En dos estudios en pacientes con lupus eritematoso sistémico, la densidad de las FNIE se correlacionó en forma negativa con la vasculitis cutánea y con la actividad de la enfermedad. Por el contrario, en sujetos con neuropatía asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se encontró una correlación entre la densidad de las FNIE y el *Total Neuropathy Score*. Sin embargo, la menor densidad basal predijo la aparición de neuropatía sintomática; el riesgo fue 14 veces más alto entre los enfermos con densidad de las FNIE de menos de 10 fibras/mm.

En comparación con los controles, en los sujetos con neuropatía diabética dolorosa se comprobó una menor densidad de las FNIE. En pacientes con neuropatía sensitiva asociada con la infección por VIH, la densidad de las FNIE se correlacionó en forma inversa con la gravedad del dolor, valorada con escalas visuales analógicas y con el *Gracely Pain Score*.

Correlación con los estudios de conducción nerviosa

Los trabajos que evaluaron la concordancia entre la amplitud del potencial de acción sensitivo del nervio sural y la densidad de las FNIE mostraron resultados contradictorios, tal vez en relación con los distintos tipos de neuropatías analizadas. En un estudio previo, los autores encontraron una correlación entre la amplitud del potencial de acción sensitivo del nervio sural y la densidad de las FNIE en los pacientes con compromiso de las fibras de gran calibre. Igualmente, en una investigación en 67 enfermos con NPF pura, los ECN sensitiva fueron normales, mientras

que la densidad de las FNIE estuvo reducida en el 88% de los casos. En conjunto parece indicar que las fibras sensitivas de mayor calibre pueden afectarse en los segmentos distales, en algunos enfermos con cuadro clínico de NPF pura. Por ende, este cuadro clínico puede formar parte de una neuropatía sensitiva mixta.

Correlación con las pruebas sensitivas cuantitativas y con las pruebas del sistema nervioso autónomo

Las pruebas térmicas y las de umbrales térmicos, dolorosos y vibratorios brindan información sobre los distintos tipos de fibras nerviosas. Sin embargo, la correlación entre las pruebas sensitivas y la densidad de las FNIE todavía es controvertida. Se encontraron signos clínicos de disautonomía y reflejos veno-arteriales anormales (como reflejo del compromiso axonal cutáneo, dependiente de las fibras somáticas C) en alrededor del 70% de los pacientes con NPF pura. En cambio, otra investigación no encontró ninguna correlación entre la densidad de las FNIE y las mediciones de funcionalidad autonómica en la NPF.

Recomendaciones

La menor densidad de las FNIE indica la presencia de NPF; sin embargo, las correlaciones con otros parámetros de valoración todavía deben ser mejor estudiadas en enfermos con neuropatías de distintas etiologías.

La relación entre la densidad de las FNIE y la neuropatía dolorosa es compleja; la menor densidad de las FNIE puede asociarse con el dolor neuropático (especialmente en la NPF pura) pero no se correlaciona con la intensidad del dolor. La cuantificación de la densidad de las FNIE puede ser de mayor utilidad diagnóstica que los estudios de conducción del nervio sural y que la biopsia de dicho nervio.

La densidad de las FNIE se correlaciona con la disfunción de las fibras, valorada con pruebas térmicas y de detección de los umbrales nociceptivos. Sin embargo, la correlación con sensaciones específicas (frío, calor) sigue sin conocerse con precisión.

Numerosos estudios evaluaron la relación entre la inervación cutánea y la evolución del cuadro; en conjunto sugieren que la menor densidad de las FNIE se asocia con un mayor riesgo de progresión a neuropatía y que la regeneración de las FNIE se vincula con la intensidad del dolor neuropático. La regeneración es más lenta en los enfermos con diabetes y con infección por VIH.

La EFNS y la PNS establecen que la biopsia de piel para la cuantificación de la densidad de las FNIE es una técnica confiable para el diagnóstico de la NPF. Deben evaluarse biopsias de la parte distal de la pierna de 3 mm de profundidad; la densidad de las FNIE debe analizarse en por lo menos 3 secciones de 50 μ m de espesor fijadas con PLP al 2% o con solución Zamboni; para la inmunohistoquímica deben utilizarse anticuerpos policlonales de conejo contra la PGP 9.5.

La interpretación de los resultados debe hacerse en comparación con los valores de referencia en sujetos sanos, según la edad y el sexo. Sin embargo, los estudios futuros que se realicen bajo estas premisas serán de gran ayuda para establecer mejor los parámetros de normalidad y las correlaciones entre los resultados de las biopsias de piel y otras mediciones clínicas y funcionales. El estudio de pacientes con enfermedades que simulan la NPF será útil para valorar con precisión la especificidad y la sensibilidad de la biopsia de piel en el diagnóstico de las neuropatías y para determinar el valor de las anomalías en la predicción de progresión, concluyen los expertos.

7 - El Sueño y las Emociones: Un Enfoque sobre el Insomnio

Baglioni C, Spiegelhalter K, Lombardo C, Riemann D

Freiburg University Medical Center, Freiburg, Alemania; University of Rome, Sapienza, Italia

[*Sleep and Emotions: A Focus on Insomnia*]

Sleep Medicine Reviews 14(4):227-238, Ago 2010

Los autores presentan una revisión acerca del estado actual del conocimiento sobre el vínculo entre las emociones y el insomnio y la calidad de sueño. A pesar de la información existente, no pueden determinar cuál es el efecto del sueño en los diferentes estados afectivos.

El insomnio (IN) es la dificultad para iniciar o mantener el sueño y la presencia de sueño no reparador que se acompaña de la disminución del desempeño diurno durante un período mínimo de 4 semanas. El IN es un problema que impregna a distintas entidades psiquiátricas. El objetivo de esta revisión consistió en presentar el papel de las emociones (Em) en el IN y cómo se relaciona esta entidad con la depresión y la ansiedad por medio de la reactividad emocional (RE). Los autores seleccionaron los artículos de diferentes bases de datos con las palabras clave: "emociones", junto con "sueño" o "insomnio". Los autores excluyeron los artículos no directamente relacionados con el papel de las Em y su carácter en relación con el IN, así como aquellos que no fueron publicados en inglés. De acuerdo con estos criterios, seleccionaron 72 artículos.

Aspectos psicológicos de las Em

Las Em son respuestas a estímulos externos e internos, caracterizadas por una connotación de valor y una fuerza específica. Se desarrollaron para facilitar las respuestas apropiadas a las circunstancias ambientales y alcanzar los objetivos en forma rápida y efectiva. La RE es el conjunto de parámetros que indican el modo en que el sujeto responde a los estímulos emocionales. El grado de RE es el evento central de la mayor parte de las enfermedades psiquiátricas. Se postuló que la activación de las Em está organizada en sistemas que se inhiben en forma recíproca. De acuerdo con las experiencias subjetivas de las Em se puede describir como positivas o negativas, y el nivel de activación desde bajo hasta elevado. La metodología más frecuente para evaluar el componente subjetivo de las Em es el uso de una prueba PANAS (*Positive and Negative Affective Schedule*) en la que el paciente selecciona su estado afectivo de una lista en la que constan las Em positivas y negativas, y le asigna un valor de intensidad entre 1 y 5 dependiente de la intensidad. El examen psicofisiológico de las Em se basa en las respuestas autonómicas, como por ejemplo la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la actividad electrodérmica y los cambios de la tensión muscular. Las técnicas de neuroimágenes actuales permiten conocer el correlato neurobiológico de las Em.

La relación entre la RE y el IN

La evaluación de los patrones de personalidad permitió hallar una correlación entre la depresión, la psicastenia y la histeria de conversión con el IN, y concluyeron que estos pacientes se caracterizan por la internalización de los problemas. Este mecanismo conduce al aumento de la activación emocional, lo que provoca hiperactivación fisiológica e incapacidad para dormir. Las teorías coinciden en que estos sujetos presentan un nivel alto de activación autonómica, cortical, cognitiva y emocional. La teoría descendente del IN postula que esta entidad resulta de una hiperactividad cortical que conduce a la hiperactividad

cognitiva y aumenta la actividad autonómica. En forma alternativa, la hipótesis ascendente propone la existencia de una disfunción genéticamente determinada de los circuitos del ciclo sueño-vigilia que, junto con los factores estresantes, precipitan la alteración del sueño así como las alteraciones cognitivas y emocionales. Ambas teorías no se contradicen. La alteración de la regulación emocional en el IN se describió mediante un modelo cognitivo, que describe que la elevada actividad cognitiva presenta una valencia excesivamente negativa, y un modelo psicobiológico, que sugiere que el IN se caracteriza por fuertes Em positivas y negativas.

La duración del sueño y la vulnerabilidad frente al estrés

La reducción de la cantidad de sueño estaría asociada con las dificultades para enfrentar los eventos estresantes. Sin embargo, esta información proviene de estudios transversales, y los autores advierten que no es posible delinear una relación causa-efecto. El IN puede considerarse como una entidad primaria que puede presentarse con enfermedades psiquiátricas clínicamente relevantes o sin ellas, o también como un síntoma secundario de una entidad psicopatológica diagnosticada. No obstante, el IN crónico suele preceder al primer episodio depresivo, por lo que algunos autores prefieren denominarlo "comórbido" en lugar de secundario. Se demostró en estudios longitudinales que el IN es un factor de riesgo para la depresión mayor, la ansiedad y el ataque de pánico. Estos están vinculados con un mayor volumen de Em negativas y un menor volumen de Em positivas y podría ser el mecanismo psicológico mediante el cual el IN se comporta como un factor de riesgo para la depresión.

El tratamiento cognitivo conductual del IN involucra distintos componentes. Se demostró su eficacia tanto en el IN primario como en el secundario. Mejora los parámetros del sueño y la condición general del paciente, y además podría prevenir los trastornos asociados con el IN. En sendos trabajos se demostró que las intervenciones escritas, en las cuales los pacientes escriben sus pensamientos y Em, mejoran la inducción al sueño y disminuyen la activación previa a éste. La terapia cognitivo-conductual es una estrategia que influye al sistema emocional mediante el control cognitivo, evitando que los pensamientos intrusos con una carga emocional elevada aparezcan durante el inicio del sueño.

Los trastornos del sueño en los niños están relacionados en forma bidireccional con las Em y la conducta. También suelen relacionarse con la internalización de los problemas. Se demostró en distintos trabajos que el acortamiento de la duración del sueño en los niños se asoció con una inestabilidad emocional sostenida. La disminución de los niveles de inhibición vagal, que se considera como un índice de mala regulación emocional, se asocia con trastornos del sueño. Se ha observado que los niños que tienen menor cantidad de sueño y un incremento de la actividad nocturna presentan mayores niveles de intensidad emocional.

La interacción entre el sueño y los sistemas reguladores de las experiencias afectivas está modulada e integrada en la corteza prefrontal (CPF). La privación del sueño provoca alteraciones en la conducta dirigida a los objetivos mediante al debilitamiento de la influencia de la CPF en distintas estructuras cerebrales, lo que reduce la modulación de las Em y los impulsos. Las Em positivas aparecen cuando el sujeto percibe la presencia de los recursos cognitivos que permiten alcanzar un objetivo. La percepción de la carencia de estos recursos resulta en el aumento de las Em negativas. En los sujetos que fueron privados de sueño (PS), se comprobó que la privación de la segunda mitad del sueño se asoció con el aumento de la respuesta emocional ante imágenes negativas.

Los autores interpretaron que esto sucede debido a la carencia del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Mediante el examen de las respuestas fisiológicas a la estimulación visual emocional encontraron que los pacientes PS presentaron una respuesta pupilar prolongada a las imágenes emocionalmente negativas, lo que correlacionó con la somnolencia informada. Estos pacientes presentaban una respuesta pupilar anticipada durante los bloques de imágenes negativas. Cuando se evaluaron los correlatos neurobiológicos de los sujetos PS mediante resonancia magnética, verificaron un aumento de la actividad de la amígdala junto con una disminución de la conexión de ésta y la CPF.

Se ha publicado que las siestas presentan un efecto positivo en el humor e inclusive un aumento de la alegría y la relajación, tanto durante el período previo a éstas como en el posterior. Sin embargo, también se asoció con un aumento de la ira. Por este motivo, los autores proponen que el sueño de buena calidad no incrementa en forma simplista las Em positivas y disminuye las negativas sino que sería importante para promover los estados emocionales necesarios para alcanzar los objetivos emocionalmente valorados.

La calidad del sueño y los estados afectivos

Se acepta que una noche de sueño de buena calidad incrementa las Em positivas y el bienestar diurno, mientras que una noche de sueño de mala calidad ejerce el efecto opuesto. Mediante el uso del PANAS, 3 trabajos avalan la creencia popular,; sin embargo, existen datos contradictorios. Tanto las Em positivas como las negativas están relacionadas con un nivel de estrés y ansiedad elevado. Esto podría significar que las Em positivas podrían tener un valor protector del sueño, en especial debido a la percepción subjetiva por parte de la persona.

En 3 estudios observaron que las Em positivas se asocian con el sueño de buena calidad, que los pacientes con IN presentan una mayor variabilidad del estado de ánimo en comparación con quienes duermen bien, y que también experimentan una mayor cantidad de Em negativas, en especial al atardecer, momento en el que las personas con un buen sueño presentan una disminución de estas Em. El sueño de mala calidad se asocia con un aumento de la actividad electrodérmica, lo cual es un índice de RE. Los pacientes con IN presentan una menor capacidad de adaptación a los nuevos estímulos.

Además, suelen experimentar la irrupción de pensamientos que interfieren con su capacidad para conciliar el sueño. Esta actividad cognitiva fue descrita como preocupante y de tipo negativa. Se demostró que los pensamientos negativos en este momento se asocian con la demora del inicio del sueño. Se describió que los pensamientos intrusos tienen 2 componentes que se presentan en los sujetos con IN: preocupación y cavilación. Esta última se vincula con la disforia y habitualmente se centra en las causas del estado de ánimo. La preocupación se asocia con el estado de ánimo ansioso y con la visión catastrófica de los eventos estresantes futuros.

Los estados afectivos y la calidad del sueño


Los sujetos que se califican a sí mismos como solos tienen un sueño de menor eficiencia y requieren de un mayor tiempo para despertar luego del inicio del sueño. Los trastornos del sueño se asocian con los índices más elevados de soledad en los adolescentes tempranos y medios. El duelo complicado se caracteriza por Em intrusas dolorosas debida a la pérdida experimentada. Observaron que el duelo complicado se relaciona estrechamente con la depresión y deteriora la calidad del sueño cuando ambas situaciones se hallan presentes.

La hostilidad está asociada con una emocionalidad negativa sostenida que se asocia con las interrupciones del sueño. La hostilidad transitoria se vinculó con una menor duración del sueño. La impulsividad se relaciona con el IN grave y las alteraciones diurnas. En cambio, en los adolescentes enamorados se verificó una reducción de la somnolencia diurna, un aumento de la concentración diurna y de la actividad física y una mejoría del estado de ánimo con respecto a los jóvenes solos o bien que mantiene una relación prolongada. Las Em positivas intensas pueden alterar la cantidad de sueño dada la estimulación sostenida de la actividad psicofisiológica, pero mejora la percepción de la calidad del sueño y de la actividad diurna. Sin embargo, los adolescentes enamorados presentan una menor cantidad de sueño, lo cual podría relacionarse con un aumento del sueño de ondas lentas, que indicaría un efecto beneficioso de las Em positivas en el sueño.

Desde el punto de vista del modelo psicobiológico del IN, éste se mantiene por la interacción entre los procesos cognitivos y autonómicos, la cual está mediada por la emocionalidad sostenida. Desde el punto de vista neurobiológico, los estímulos emocionales interactúan con los impulsos homeostáticos y circadianos por medio de la interacción entre las regiones vinculadas con lo afectivo, como la corteza infralímbica o el núcleo central de la amígdala, y las regiones que controlan el sueño y la vigilia, como el núcleo preóptico ventrolateral. En los estudios de neuroimágenes observaron un aumento de la actividad de las regiones vinculadas con lo afectivo (amígdala, hipocampo, corteza cingular anterior) durante el sueño REM El IN y las alteraciones del sueño REM suelen verificarse en la mayor parte de las enfermedades psicológicas.

Los autores advierten de las limitaciones de este trabajo y señalan que deberían ser tomadas en cuenta para el desarrollo de investigaciones futuras. Los resultados extrapolados no pueden generalizarse dado que se la información proviene de trabajos de muestras reducidas o bien realizados en personas jóvenes, motivo por el cual no se pueden extrapolar a los niños, los adolescentes y los ancianos. Afirman que la relación entre el sueño y la valoración de las Em no es clara ni simple y que no pueden determinar cuál es el efecto del sueño en los diferentes estados afectivos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116742

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Novedades seleccionadas

8 - Describen la Fisiopatología de las Distonías Focales en los Músicos

Altenmüller E, Jabusch H

European Journal of Neurology 17(Supl 1):31-36, Jul 2010

La distonía focal de los músicos (DFM) es un trastorno del movimiento específico de la tarea, que se manifiesta como una incoordinación muscular o pérdida del control voluntario de los movimientos entrenados cuando el paciente se encuentra tocando un instrumento. La DFM representa una afección que provoca discapacidad y puede interrumpir la carrera de los músicos. Se ha descrito el compromiso de la musculatura facial, los labios y la lengua en quienes ejecutan instrumentos de viento, así como la afección del miembro superior en los violinistas y pianistas. Mientras que la prevalencia de distonías focales en la población general oscila entre 6.1 y 29.5 por 100 000 personas, la DFM puede afectar al 1% de los músicos profesionales.

La DFM no se asocia con dolor, si bien se han descrito mialgias posteriores al espasmo muscular prolongado. La ausencia de manifestaciones dolorosas permite el diagnóstico diferencial con la distensión muscular reiterada o el síndrome de agotamiento profesional. Por otra parte, se señala que la pérdida de coordinación muscular suele vincularse con la contracción simultánea de los músculos antagonistas.

La causa de la DFM no se conoce con precisión, aunque se presume que el origen es multifactorial. En la mayor parte de los estudios, se describen anomalías como la reducción de la inhibición del sistema motor a nivel cortical, subcortical y espinal, así como menores niveles de percepción e integración sensorial. Del mismo modo, existe una alteración en la integración sensoriomotora, como probable consecuencia de disfunciones en la plasticidad cerebral. Se dispone de un número creciente de datos acerca de la presencia de un procesamiento cortical anormal de la información sensitiva y de la representación de las funciones motoras. Por medio de técnicas de magnetoencefalografía y de la determinación de potenciales provocados somatosensoriales se ha demostrado que la localización topográfica de las aferencias sensitivas se superpone con mayor frecuencia en la corteza somatosensorial en aquellos sujetos con distonía del escribiente.

Entre los signos clínicos que ponen de manifiesto la importancia de la integración sensoriomotora en la fisiopatología de la DFM, se menciona el fenómeno del engaño sensorial. Este proceso, descrito en sujetos con distonía cervical, consiste en la reducción involuntaria o la abolición de la actividad muscular al tomar contacto con la región contralateral del rostro, o bien en forma ipsilateral a la dirección de la rotación de la cabeza. El fenómeno puede observarse también en los violinistas con distonía, en quienes puede verificarse una acentuada mejoría del control motor fino al sostener un objeto entre los dedos.

Por otra parte, se destaca la asociación entre el tipo de instrumento y la localización de la distonía focal. Los músicos que utilizan teclados o instrumentos de cuerdas punteadas, presentan en general afectación de la mano derecha, que se atribuye al mayor volumen de trabajo aplicado a esa mano. En cambio, la mayor complejidad de movimientos que caracteriza al miembro superior izquierdo en los músicos que utilizan instrumentos de cuerda con arco se asocia con un mayor compromiso de la mano ipsilateral.

Los autores mencionan entre los factores que predisponen a la DFM al sexo masculino y a los antecedentes familiares. Se ha postulado la existencia de un factor hereditario autosómico

dominante. Entre las variables intrínsecas que pueden desencadenar una DFM se incluyen aquellos procesos que ocasionan dolor local, mayor cantidad de aferencias somatosensoriales o ambos. Los parámetros extrínsecos vinculados con la DFM comprenden, entre otros, las limitaciones sensoriomotoras temporales y espaciales, así como variables sociales que caracterizan a la ejecución profesional de música clásica.

Si bien la DFM es una enfermedad neurológica, se han descrito disfunciones conductuales sutiles en los sujetos con distonías focales. De este modo, los trastornos de ansiedad y las fobias sociales y específicas son más frecuentes en los músicos con distonía. De la misma manera, estos pacientes presentan una mayor tendencia al perfeccionismo, así como una mayor proporción de síntomas somáticos en la escala *Freiburg Personality Inventory* (FPI-R). Estos resultados podrían vincularse con un patrón de disfunción neurofisiológica compleja con afección de los circuitos dorsolateral, orbitofrontal y frontoestriatal motor. En un estudio electrofisiológico en el cual participaron pianistas con distonía, se verificó que estos pacientes no inhibían adecuadamente la activación cortical preparatoria antes de tocar una escala en do mayor cuando se los comparó con los músicos sanos. Además, durante el proceso de control de antealimentación, las interacciones entre la corteza prefrontal medial y lateral fueron diferentes en los pianistas sanos y aquellos con DFM.

Las DFM se relacionan con una mayor incidencia en comparación con otras distonías específicas para una tarea, como la distonía del escribiente. En diferentes trabajos se han demostrado las importantes adaptaciones del sistema nervioso central a la práctica prolongada en los músicos entrenados. Estos fenómenos parecen más acentuados en los profesionales que aprendieron a tocar antes de los 10 años y se correlacionan con la práctica acumulada. Sin embargo, no sólo las áreas motoras se vinculan con adaptaciones anatómicas, sino que se ha verificado que los violinistas expertos presentan un agrandamiento de las áreas sensoriales correspondientes a los cuatro últimos dedos de la mano izquierda, sin diferencias en el área del pulgar en comparación con otros sujetos.


En forma general, las distonías focales de la mano parecen la consecuencia de una adaptación cerebral errónea a la utilización estereotipada del miembro superior. Sin embargo, no todos los pacientes describen un uso excesivo de la mano, en contraste con lo observado en los músicos profesionales con DFM. Se ha informado que estos 2 grupos de enfermos presentan distintas alteraciones fisiopatológicas, demostradas por medio de la evaluación de la capacidad de integración sensoriomotora. Estos hallazgos son similares a los de aquellos modelos en los cuales se describe que la práctica musical en los músicos sanos se asocia con beneficios en la adaptación plástica en la corteza motora. Por el contrario, en los individuos con DFM, la reducción de los umbrales motores y el incremento de la excitabilidad progresan en forma acelerada y se vinculan con alteraciones en los patrones de movimiento, sin inducir acciones beneficiosas. Por lo tanto, se postula que la DFM se asocia con el exceso de actividad.

De acuerdo con los investigadores, estas enfermedades se han descrito en forma relativamente reciente, en la primera etapa del período romántico. Así, Robert Schumann, destacado músico de aquel período, tocaba el piano hasta 7 horas diarias para adaptarse a las exigentes obras de compositores como Paganini o Liszt. Schumann padeció DFM con afección del dedo medio derecho, si bien se presume que

los factores psicosociales influyeron en la génesis de su enfermedad. Según informes de la época, el pianista se caracterizaba por un comportamiento laboral impulsivo, nivel de autocrítica elevado y tendencia a la depresión, la ansiedad y el consumo excesivo de alcohol.

La música se correlaciona con las emociones de una manera no comparable a la de otras actividades de los seres humanos. Muchos músicos experimentan sentimientos intensos y contradictorios, ya que reúnen el placer de tocar con el temor de cometer errores en el contexto del sistema estricto de recompensas y castigos del ambiente profesional. Los autores conjeturan que, en los sujetos perfeccionistas y ansiosos con DFM, la música y las emociones intensas podrían facilitar la aparición de movimientos anormales. El estrés psicológico se vincularía con una cascada de procesos de consolidación de la memoria, relacionada con la activación de circuitos noradrenérgicos en la amígdala basolateral. La corteza motora primaria (área fundamental de representación de las secuencias motoras digitales) recibe proyecciones de esta región de la amígdala. Estos procesos representan un epifenómeno presente en un subgrupo de sujetos con perfiles psicológicos específicos. La participación de circuitos límbicos en la aparición de las distonías focales se ha descrito para otras tareas (calígrafos, golfistas), caracterizadas por su precisión elevada y su componente emocional importante. Se especula que la tendencia a la ansiedad y el perfeccionismo también pueden relacionarse con la consolidación de patrones de movimientos dísticos en estos individuos.

El uso excesivo y las conductas laborales compulsivas, así como ciertas características psicológicas y restricciones espaciotemporales, parecen asociarse con la aparición de las DFM, sobre la base de una predisposición genética. El perfeccionismo exagerado y la ansiedad constituyen factores desencadenantes que deben ser considerados durante la educación de los músicos. Se propone a los educadores hacer hincapié en los esfuerzos necesarios para el aprendizaje en un entorno apropiado, con planificaciones razonables.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116343

9 - Asociación entre Determinados Loci y las Características de la Enfermedad de Alzheimer

Biffi A, Anderson C, Rosand J y colaboradores

Archives of Neurology 67(6):677-685, Jun 2010

La causa más frecuente de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio tardío, entidad cuyo comienzo y progresión aún no pueden explicarse en forma completa. De acuerdo con la información disponible, los factores genéticos tienen un papel significativo respecto de la aparición de EA de inicio tardío y la heredabilidad de la entidad puede alcanzar el 80%. Es sabido que existe una asociación entre la edad de comienzo y el riesgo de EA y las variaciones del gen que codifica la apolipoproteína E (APOE). Según hallazgos más recientes obtenidos en estudios de asociación genética, el riesgo de EA también se vincula con los loci *CLU*, *PICALM* y *CR1*.

El riesgo y la progresión de la EA también se correlacionan con determinados parámetros obtenidos mediante estudios de neuroimágenes y posiblemente relacionados con factores genéticos. El conocimiento esta relación podría favorecer el

esclarecimiento de los mecanismos de acción de dichos factores.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de investigar las bases genéticas de los hallazgos obtenidos mediante estudios de neuroimágenes informados en el estudio *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). Los autores evaluaron si los loci candidatos potenciales o validados mediante estudios de asociación genómica influyen sobre los hallazgos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y sobre el cuadro clínico de los pacientes. Debido a la presencia de limitaciones metodológicas, se llevó a cabo un análisis sobre la base de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphism*).

Se empleó la información correspondiente a los pacientes incluidos en la base de datos de la iniciativa ADNI llevada a cabo por el *National Institute on Aging*, el *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering* y la *Food and Drug Administration*, entre otras entidades. El objetivo de dicha iniciativa fue evaluar la asociación entre los hallazgos obtenidos mediante RMN, tomografía por emisión de positrones (TEP), evaluaciones clínicas y neuropsicológicas y medición de marcadores biológicos, y la progresión de los pacientes con EA o deterioro cognitivo leve.

Los participantes fueron reclutados en Estados Unidos y Canadá y evaluados en forma prospectiva. Para conocer la gravedad del cuadro clínico se utilizó una entrevista semiestructurada que permitió obtener un puntaje correspondiente a las escalas *Clinical Dementia Rating* (CDR) y *CDR Sum of Boxes*. Además se aplicó la *Mini-Mental State Examination* y se efectuó una evaluación mediante una batería neuropsicológica. El grupo de referencia estuvo conformado por 205 individuos con un funcionamiento cognitivo normal. Además, se incluyó un grupo de 364 pacientes con deterioro cognitivo leve y un grupo de 171 pacientes con EA probable. Un total de 140 sujetos con deterioro cognitivo leve presentaron EA durante el período de seguimiento.

Cada paciente fue evaluado mediante dos RMN de alta resolución ponderadas en T1. Para el procesamiento de cada imagen, se unificaron con la remoción del tejido no cerebral y la segmentación de la sustancia blanca subcortical y de las estructuras profundas conformadas por sustancia gris. Además, se midieron el espesor cortical y los volúmenes cerebrales derecho e izquierdo, previa consideración del volumen intracraneal total de cada individuo. Las variables de interés fueron el volumen hipocampal y amigdalino, la presencia de lesiones de la sustancia blanca y el grosor de la corteza entorrinal, del giro parahipocampal y de la corteza del polo temporal.

La base de datos de la iniciativa ADNI permitió conocer el genotipo de 818 individuos, 746 de los cuales reunieron los criterios de calidad y fueron seleccionados para llevar a cabo el presente estudio. Los loci validados incluidos en el análisis fueron *APOE*, *CLU*, *PICALM* y *CR1*. El genotipo *APOE* fue obtenido mediante genotipificación. Los genotipos de los loci restantes seleccionados para el análisis fueron aquellos con el mayor nivel de asociación según lo informado en estudios anteriores: rs11136000 en *CLU*, rs3851179 en *PICALM* y rs1408077 en *CR1*. Además, se seleccionaron 16 SNP candidatos adicionales. La exclusión de 6 casos debido a la obtención de neuroimágenes de baja calidad resultó en la evaluación de un total de 740 individuos.

La población evaluada fue clasificada de acuerdo con las características genotípicas y fenotípicas. Los autores aplicaron un modelo de regresión logística en el grupo de referencia y en los grupos de pacientes con deterioro cognitivo leve, con deterioro cognitivo leve que evolucionaron hacia EA o con EA. El objetivo fue obtener información adicional respecto de la asociación entre los loci *APOE*, *CLU*, *PICALM* y *CR1* y la EA. La

asociación más notoria entre un locus y un diagnóstico clínico determinado se verificó al considerar el genotipo *APOE*. En cuanto al resto de los loci, sólo el SNP rs1408077 del locus *CR1* presentó una asociación significativa con el diagnóstico clínico. Además, se identificaron dos variantes adicionales vinculadas significativamente con el cuadro clínico: el SNP rs10501927 en *CNTN5* y el SNP rs7561528 en *BIN1*. Los SNP que contribuyeron con el puntaje de riesgo genético fueron rs11136000 (*CLU*), rs3851179 (*PICALM*), rs1408077 (*CR1*), rs10501927 (*CNTN5*) y rs7561528 (*BIN1*). También se detectó una asociación entre el puntaje de riesgo genético y el diagnóstico.

El alelo *APOE* $\epsilon 4$ se asoció significativamente con todos los parámetros de interés obtenidos mediante RMN, con excepción del volumen de las lesiones de la sustancia blanca. El puntaje de riesgo genético predijo la gravedad vinculada con dichos parámetros. En cuanto a los loci validados, se halló una asociación entre el SNP rs1408077 en *CR1* y el grosor de la corteza entorrinal y el SNP rs3851179 en *PICALM* y el volumen hipocampal y el grosor de la corteza entorrinal. Además, se halló una asociación entre los SNP candidatos rs10501927 en *CNTN5* y las lesiones de la sustancia blanca, el grosor del giro parahipocampal, el grosor de la corteza del polo temporal y el grosor de la corteza entorrinal. Lo mismo se verificó entre el SNP rs7561528 en *BIN1* y el grosor de la corteza del polo temporal y de la corteza entorrinal.

De acuerdo con los resultados obtenidos, existe una asociación entre el diagnóstico clínico de EA, los hallazgos obtenidos mediante neuroimágenes y determinados loci, cuya vinculación con la EA es conocida, como el *APOE*. Es posible que las variantes genotípicas relacionadas con el riesgo de EA influyan sobre los cambios estructurales cerebrales apreciados mediante neuroimágenes. Asimismo, se observó una relación entre los genes *BIN1* y *CNTN5* y las neuroimágenes compatibles con la EA. Esto requiere estudios adicionales. En cuanto a los loci vinculados con la EA, según los hallazgos obtenidos en estudios anteriores sólo el *CR1* se asoció significativamente con el cuadro clínico. En cambio, no se halló una asociación significativa al considerar los loci *CLU* y *PICALM*. Esto podría deberse a la inclusión de una cantidad limitada de participantes. Es posible que algunos de los loci mencionados tengan un papel biológico vinculado con la EA. De hecho, la inclusión de loci no validados con anterioridad, ubicados en los genes *BIN1* y *CNTN5* coincidió con dicha suposición. Es decir, la afectación estructural cerebral se vincularía con la secuencia de determinados genes que influirían sobre procesos biológicos subyacentes a la EA.

Al considerar los loci validados, *APOE*, *PICALM* y *CR1*, se verificó su asociación con los hallazgos obtenidos mediante neuroimágenes. Esto no tuvo lugar al tener en cuenta el locus *CLU*. El genotipo *APOE* influyó sobre todas las lesiones evaluadas, con excepción de la afectación de la sustancia blanca. En cambio, el locus *PICALM* se vinculó con el volumen hipocampal y el grosor de la corteza entorrinal, en tanto que el locus *CR1* sólo se relacionó con este último parámetro. Por lo tanto, los efectos biológicos de los genes mencionados serían en cierta medida específicos para algunas lesiones. Esto permitiría comprender el efecto de cada variante genética sobre el riesgo de EA. Respecto de los loci candidatos identificados en estudios anteriores, se halló una asociación entre el *CNTN5* y la presencia de lesiones de la sustancia blanca y el grosor de la corteza entorrinal, del giro parahipocampal y de la corteza del polo temporal. En cambio, el locus *BIN1* se vinculó con el grosor de la corteza entorrinal y de la corteza del polo temporal. Se sabe que las proteínas codificadas por dichos genes participan en el crecimiento de las neuritas, en el mantenimiento de la integridad del citoesqueleto y en la fisión de las vesículas sinápticas. Estos hallazgos podrían ser de utilidad para la realización de investigaciones futuras.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la inclusión de una cantidad escasa de participantes. Además, sólo se pudieron analizar los SNP y los loci con alta probabilidad de vinculación con la EA y los hallazgos obtenidos mediante neuroimágenes de acuerdo con lo informado en estudios anteriores. No fue posible obtener conclusiones definitivas sobre los efectos de los genes sobre la estructura cerebral. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

Los genes con relación conocida o potencial con la EA, como *APOE*, *PICALM* y *CR1*, se vincularon con los hallazgos obtenidos mediante neuroimágenes. Asimismo, se hallaron dos genes candidatos adicionales posiblemente relacionados con la EA: *CNTN5* y *BIN1*. Los genes mencionados podrían tener un efecto selectivo sobre un determinado hallazgo estructural cerebral o vincularse con varios de estos hallazgos.

 Información adicional en www.slicsalud.com/dato/resiic.php/116590

10 - Interacción entre Polimorfismos Genéticos, Exposición a Organoclorados y Enfermedad de Parkinson

Dutheil F, Beaune P, Elbaz A y colaboradores

Archives of Neurology 67(6):739-745, Jun 2010

En la mayor parte de los casos, la enfermedad de Parkinson se considera una afección de origen multifactorial, con participación de factores ambientales que interactúan en el contexto de la susceptibilidad genética. La exposición a la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) se asocia con la aparición de signos parkinsonianos por sus efectos sobre la función mitocondrial en las neuronas dopaminérgicas. Esta acción de la MPTP requiere de su metabolismo previo a un derivado del piridinio, de estructura molecular similar al herbicida paraquat.

Se ha señalado la existencia de una asociación entre la exposición a pesticidas y la enfermedad de Parkinson. El riesgo individual podría variar en función de factores como los polimorfismos genéticos. Los autores recuerdan que la glucoproteína P (P-gp) forma parte de la superfamilia de proteínas transportadoras ABC y se encuentra codificada en el gen *ABCB1* (*MDR1*) localizado en el cromosoma 7. La P-gp es una proteína transportadora que puede identificarse en la luz de los capilares de la barrera hematoencefálica. Numerosos pesticidas, como los organoclorados, son sustratos o inhibidores de la P-gp. En este análisis, los autores se propusieron el estudio de la asociación entre la enfermedad de Parkinson y 2 polimorfismos del gen *ABCB1* vinculados con alteraciones funcionales de la P-gp en un grupo poblacional con elevada exposición a insecticidas organoclorados.

Participaron miembros de la *Mutualité Sociale Agricole*, una organización que provee reembolsos por gastos de salud a los trabajadores de la agricultura en Francia. Se diagnosticó enfermedad de Parkinson ante la presencia de signos clínicos compatibles después de la exclusión de otras causas de parkinsonismo.

Por otra parte, se completaron cuestionarios para evaluar la exposición a pesticidas, en los cuales se incluyeron datos relacionados con el tipo de producto y su utilización, la frecuencia anual de aplicación, el número de horas destinadas a este procedimiento y el período del año elegido para su uso,

entre otros. Con estos datos se completó un informe acerca de la exposición a estas sustancias para cada sujeto. Se analizaron tanto las interacciones para los sujetos con exposición definida a los organoclorados como aquellas vinculadas con la exposición imputada y estimada sobre la base de las principales variables predictivas (sexo, edad, etapa del año, cosecha, puntaje de la escala MMSE).

Asimismo, mediante técnicas de discriminación de alelos se detectaron los polimorfismos de nucleótidos simples en los exones 21 y 26. Todos los datos reunidos se analizaron con pruebas estadísticas específicas.

Se obtuvieron muestras de material genético de 207 participantes y de 482 sujetos de control. La cantidad de varones en cada grupo fue de 101 y 234, en el mismo orden. Se destaca que los 2 polimorfismos estudiados (G2677[A,T] y C3435T) se encontraban en equilibrio de acuerdo con el principio de Hardy-Weinberg ($p = 0.37$ y $p = 0.36$, en orden respectivo). De la misma manera, la frecuencia de los alelos en los integrantes de la cohorte de control era similar a la descrita previamente en los sujetos de raza blanca. De este modo, no se describieron diferencias en la distribución de ambos polimorfismos en los casos y los controles.

Según los expertos, en los sujetos de sexo masculino se describió un *odds ratio* (OR) de 2.2 para la exposición definida a los organoclorados ($p = 0.02$) y de 2.1 para los individuos con exposición imputada ($p = 0.03$). Entre los varones con exposición definida, se reconoció que la asociación entre los organoclorados y la enfermedad de Parkinson fue significativamente más elevada para los portadores de variantes en 2 alelos, en comparación con los no portadores, en términos de ambos polimorfismos. Se destaca que los homocigotos expuestos a los organoclorados presentaban el mayor riesgo de enfermedad de Parkinson. Mediante modelos de imputación múltiple, sólo se identificó una interacción débilmente significativa para el polimorfismo G2677(A,T), si bien el nivel de asociación para el polimorfismo C3435T se redujo de manera acentuada. Por otra parte, la interacción entre los organoclorados y el polimorfismo G2677 no alcanzó niveles de significación estadística en los sujetos en quienes la enfermedad de Parkinson había comenzado ya sea antes de una mediana de 65 años o bien después de dicha edad.

En el análisis de los sujetos afectados, se verificó una correlación entre la portación de 2 variantes de los alelos y la exposición a los organoclorados (OR = 5.4 y $p = 0.04$ para el polimorfismo G2677[A,T]; OR = 4.1 y $p = 0.05$ para el polimorfismo C4335T). Del mismo modo, la presencia de 2 variantes de los alelos se vinculó con la cantidad acumulada de horas de exposición a estos productos para el polimorfismo G2677(A,T), aunque esta asociación no se confirmó para el polimorfismo C3436T ($p = 0.005$ y $p = 0.08$, en el mismo orden). No se describieron relaciones entre ambos polimorfismos y los organoclorados en el grupo control.

Los expertos citan que el ajuste estadístico en función de la velocidad de metabolización de la isoenzima CYP2D6 no modificó los resultados obtenidos.

Si bien los 2 polimorfismos evaluados del gen *ABCB1* no se asociaron en forma global con la enfermedad de Parkinson, los expertos consideran que se demostró una interacción entre el polimorfismo G2677(A,T) y los organoclorados. Así, la relación entre estos pesticidas y la enfermedad de Parkinson fue 3.5 veces más acentuada entre los varones con 2 variantes en los alelos en comparación con los no portadores, mientras que se describió una asociación entre este polimorfismo y los organoclorados entre los sujetos con enfermedad de Parkinson mediante 2 evaluaciones diferentes del nivel de exposición.

En estudios previos se había señalado que el gen *ABCB1* se asociaba sólo con repercusiones menores en la enfermedad de Parkinson, aunque en la mayor parte de esos ensayos no se determinó la exposición a los pesticidas. En 2 publicaciones que no incluyeron un grupo control se advirtió una interacción entre estos productos y el polimorfismo C3435T. Sin embargo, en ambos ensayos no se distinguió entre varones y mujeres, que se caracterizan por perfiles diferentes de exposición. Además, no se consideró por separado a las distintas familias de pesticidas.

Mediante la aplicación de un método detallado de evaluación de la exposición, los autores aseguran que el polimorfismo G2677(A,T) se vinculó con modificaciones de la asociación entre los organoclorados y la enfermedad de Parkinson. De la misma manera, se ha descrito recientemente que el beta-hexaclorociclohexano se detecta con mayor frecuencia y en niveles más elevados en la circulación de los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con sujetos de control. Se señala que los organoclorados tienden a acumularse en los tejidos con alto contenido de lípidos, como el cerebro. Asimismo, algunos de estos productos, como el DDT, así como los ciclodienos (heptaclor, endosulfán, dieldrina), presentan efectos selectivos sobre las neuronas dopaminérgicas estriatales. La dieldrina se asocia con mayores niveles de toxicidad para las neuronas dopaminérgicas en comparación con otras poblaciones neuronales y se ha vinculado con la depleción cerebral de los niveles de dopamina por medio de la mayor expresión de los transportadores de este neurotransmisor en los terminales presinápticos de las neuronas dopaminérgicas.

Distintos pesticidas, como los organoclorados, pueden actuar como sustratos o como inhibidores de la P-gp. En consecuencia, se especula que esta proteína transportadora representa un mecanismo importante para la depuración de los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los pesticidas. Algunos insecticidas, como el organoclorado endosulfán, parecen inhibir la actividad transportadora de la P-gp en bajas concentraciones. Por lo tanto, se presume que la capacidad de esta proteína para eliminar xenobióticos puede disminuir en presencia de pesticidas, con una mayor repercusión de sus efectos tóxicos.

En relación con los polimorfismos del gen *ABCB1*, aquellos localizados en los exones 21 y 26 resultan de particular importancia, en el contexto de sus efectos sobre la función de la P-gp. En 2 estudios previos se ha informado la presencia de asociaciones entre el polimorfismo C3435T y la enfermedad de Parkinson, a pesar de que en el presente análisis esta correlación fue más acentuada para el polimorfismo G2677(A,T).

Aunque los expertos reconocen como limitación del estudio a las dificultades para cuantificar las exposiciones múltiples correlacionadas, hacen hincapié en el enfoque particular dedicado a los organoclorados debido, entre otros factores, a su mayor asociación con la enfermedad de Parkinson y a la disponibilidad de datos de laboratorio acerca de la toxicidad de estos productos para las neuronas dopaminérgicas.

Sobre la base de las hipótesis biológicas, los autores aseguran que los insecticidas organoclorados parecen interactuar con el gen *ABCB1* en términos del riesgo de enfermedad de Parkinson. Afirman que estos resultados avalan la teoría de la interacción entre el sustrato genético y la exposición a pesticidas en esta afección. De este modo, concluyen haciendo énfasis en la necesidad de una mayor investigación de la relación entre la P-gp y los pesticidas, por un lado, y de la funcionalidad de los polimorfismos del gen *ABCB1*, por el otro.

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el tratamiento inmunomodulador de primera línea en los enfermos con miastenia gravis?	A) Corticoides, aisladamente o en combinación con azatioprina. B) Ciclosporina. C) Metotrexato. D) Micofenolato mofetilo.
2	¿Cuál de los siguientes factores se relaciona con el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío?	A) La diabetes. B) La hipertensión. C) La enfermedad coronaria. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de las siguientes citoquinas es secretada por las células gliales en respuesta a la lesión de un nervio periférico?	A) El factor de necrosis tumoral alfa. B) La interleuquina-1 beta. C) La interleuquina-6. D) Todas son correctas.
4	¿Qué influencia tiene el sueño sobre la memoria?	A) Facilita la codificación de la memoria. B) Facilita la memoria a corto plazo. C) Facilita la consolidación de la memoria a largo plazo. D) Todas ellas.
5	¿Cuál de las siguientes herramientas es la más útil para determinar la presencia de respuesta al tratamiento?	A) El electromiograma. B) La determinación de la fuerza de agarre. C) Estudios por imágenes. D) La modificación del puntaje de la escala ajustada INCAT.
6	¿Qué valor tiene la menor densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas en la biopsia de piel de la parte inferior de la pierna?	A) Sugiere el diagnóstico de neuropatía de pequeñas fibras. B) Sugiere el diagnóstico de neuropatía de fibras de calibre mediano. C) Sugiere el diagnóstico de neuropatía de fibras de gran calibre. D) Es útil en todos estos casos.
7	Señale la opción correcta con respecto a la influencia de los estados emocionales sobre la calidad del sueño.	A) La soledad deteriora la calidad del sueño de los ancianos. B) El duelo provoca disminución de los pensamientos intrusos que dificulta el poder conciliar el sueño. C) La hostilidad no se asocia con las alteraciones del sueño. D) Los adolescentes en la etapa de enamoramiento tienen un sueño de mejor calidad.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Corticoides, aisladamente o en combinación con azatioprina.	La primera opción de tratamiento inmunosupresor incluye los corticoides y la azatioprina.	A
2	Todas son correctas.	Los factores de riesgo vascular como la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, la enfermedad coronaria, la dislipidemia y la obesidad se relacionan con el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.	D
3	Todas son correctas.	Estas citoquinas proinflamatorias son secretadas por la microglía activada; si esta activación se sostiene en el tiempo, mantienen la neuroinflamación y propagan este estado al activar a los astrocitos cercanos, favoreciendo así la aparición y mantenimiento del dolor neuropático.	D
4	Todas ellas.	La mayoría de los estudios avalan la hipótesis de que el sueño facilita la codificación de la memoria, la memoria a corto plazo y la consolidación de la memoria a largo plazo, tanto en adultos como en niños y adolescentes.	D
5	La determinación de la fuerza de agarre.	Si bien se utiliza tradicionalmente la disminución de al menos un punto en la escala ajustada INCAT, la fuerza de agarre puede mejorar en forma previa, además de ser más sencilla de determinar.	B
6	Sugiere el diagnóstico de neuropatía de pequeñas fibras.	La densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas, valorada en la biopsia de piel de la parte distal de la pierna, es una variable muy útil en el diagnóstico de las neuropatías de las pequeñas fibras.	A
7	Los adolescentes en la etapa de enamoramiento tienen un sueño de mejor calidad.	En los adolescentes, el efecto del enamoramiento disminuye la somnolencia diurna, aumenta la concentración diurna y la actividad física y mejora el humor en comparación con los adolescentes que no se están en pareja o bien que mantienen una relación prolongada. Las emociones positivas intensas pueden alterar la cantidad de sueño debido a la estimulación sostenida de la actividad psicofisiológica, mejorando la percepción de la calidad del sueño y de la actividad diurna.	D