

Colección

Trabajos Distinguidos

serie Neurología

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

Volumen 1, Número 4, Abril 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas 3

Artículos distinguidos

- A - El Diagnóstico Precoz es Fundamental en la Enfermedad de Parkinson**
Carlos Andrés Juri Clavería, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Meningoencefalitis Viral: Revisión de los Métodos Diagnósticos y las Normas de Tratamiento**
Steiner I, Budka H, Kennedy P y colaboradores
European Journal of Neurology 17(8):999-1009, Ago 2010 10
- 2 - El Natalizumab y la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: ¿Cuáles son los Factores Causales y Cuáles Pueden Evitarse?**
Warnke C, Menge T, Stüve O y colaboradores
Archives of Neurology 67(8):923-930, Ago 2010 12
- 3 - Tratamiento de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson en la Actualidad**
Salawu F, Olokoba A, Danburam A
Annals of African Medicine 9(2):55-61, Jun 2010 13
- 4 - La Resonancia Magnética en la Esclerosis Múltiple: Revisión y Recomendaciones para la Práctica Clínica**
Lövblad K, Anzalone N, Filippi M y colaboradores
American Journal of Neuroradiology 31(6):983-989, Jun 2010 15
- 5 - Angiografía por Resonancia Magnética para la Evaluación de las Arterias Vertebrales en los Pacientes con Artritis Reumatoidea**
Zenmyo M, Ijiri K, Komiya S y colaboradores
Neurosurgery 66(6):1174-1180, Jun 2010 17
- 6 - Dificultades en la Diferenciación entre Abscesos y Tumores Cerebrales mediante Resonancia Magnética con Difusión**
Mortimer A, O'Leary S, Bradley M, Renowden S
Clinical Radiology 65(6):488-492, Jun 2010 18
- 7 - Tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne con Ciclosporina A: Estudio Multicéntrico, Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo**
Kirschner J, Schessl J, Korinthenberg R y colaboradores
Lancet Neurology 9(11):1053-1059, Nov 2010 20

- 8 - Levetiracetam Intravenoso en el Tratamiento de las Convulsiones Agudas en los Niños**
Reiter P, Huf A, Knupp K, Valuck R
Pediatric Neurology 43(2):117-121, Ago 2010 21

Novedades seleccionadas

- 9 - El Síndrome de las Piernas Inquietas durante la Gestación Representa un Factor de Riesgo para la Aparición de la Forma Crónica Idiopática**
Cesnik E, Caserra I, Manconi M
Neurology 75(7):2117-2120, Dic 2010 24

- 10 - La Angiotomografía Permite la Detección Precoz de los Aneurismas Intracraneales Remanentes o Recurrentes**
Kim B, Kim D, Won Y y colaboradores
Neurosurgery 66(6):1128-1133, Jun 2010 25

Más novedades seleccionadas 26-28

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.....	6
Atención Primaria.....	A, 1, 7-9
Bioquímica.....	1, 6, 14
Cardiología.....	6
Cirugía.....	10
Cuidados Intensivos.....	1, 10
Diabetología.....	5
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 1, 4-5, 10,11
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 5, 6
Emergentología.....	7, 12
Epidemiología.....	5-6, 9
Farmacología.....	1-3, 6-7, 12, 13
Genética Humana.....	9
Geriatría.....	A, 5
Infectología.....	1, 2, 11
Inmunología.....	2, 5
Medicina Familiar.....	A, 7, 8
Medicina Farmacéutica.....	6, 12
Medicina Interna.....	1, 5-8, 11, 12
Nefrología y Medio Interno.....	6, 9
Neumonología.....	6
Neurocirugía.....	4, 11, 12
Oftalmología.....	13
Obstetricia y Ginecología.....	9
Ortopedia y Traumatología.....	5
Pediatría.....	1, 6-7
Reumatología.....	9
Salud Mental.....	A, 3, 9





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)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astaríoa †,
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 Hirschon Prado, Rafael
Hurtado, León Jaimovich,
Miguel A. Largaía, 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 N° 11723. 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/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de 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

Fuentes Científicas

Academic Radiology	European	Journal of Pediatrics
Acta Neurologica Belgica	Neuropsychopharmacology	Journal of Receptor and Signal Transduction
Acta Neurologica Belgica	Expert Review of Neurotherapeutics	Journal of the Neurological Sciences
Acta Paediatrica	Fortschritte der Neurologie 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	Journal de Pédiatrie	Neuroradiology Journal
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine	Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation	Neuroscience
Archivos Argentinos de Pediatria	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	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 Neuroscience Journal of Neurosurgery: Pediatrics	Salud(i)Ciencia
Clinical Pediatrics	Journal of Neurosurgery: Spine	Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
CNS Drug Reviews	Journal of Neurovirology	Scandinavian Journal of Rheumatology
CNS Drugs	Journal of Paediatrics and Child Health	Sleep Medicine Reviews
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Journal of Pain and Symptom Management	Stroke
European Journal of Neurology	Journal of Pediatric Neurology	Thrombosis Journal
European Journal of Pain	Journal of Pediatric Neurosciences	Thrombosis Research
European Journal of Pain Supplements		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 - El Diagnóstico Precoz es Fundamental en la Enfermedad de Parkinson

Carlos Andrés Juri Clavería, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Instructor Asociado. Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/08d10005a.htm



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder clinically characterised by motor symptoms, those manifestations arise after an extensive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. In the last decade evidence had arrived showing us that the onset of the neurodegeneration in PD probably began many years before the onset of the motor symptoms. Additionally non-motor manifestations as olfactory dysfunction, REM behavioural disorder, depression and constipation also arise earlier than the motor manifestations in the course of the disease. Neuroimages are useful for the recognition of subjects at risk to develop PD, from those with early non-motor manifestations or from genetically mutations associated with familiar PD. In this article we review the available evidence about the diagnostic of PD in the early non motor stage and how this approach could help us to improve the treatment of PD patients.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza esencialmente por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia negra, *pars compacta*.¹ Esta enfermedad está presente en cerca del 1% de la población mayor de 60 años y se estima que alrededor de 30 millones de personas en el mundo estarán afectados por ella en el año 2025.²

Si bien característicamente la sintomatología motora manifestada por rigidez, bradicinesia, temblor de reposo y presencia de inestabilidad postural ha sido y continúa siendo el pilar del diagnóstico, hemos asistido en los últimos años a la aparición de numerosas herramientas de diagnóstico que permitirían aproximarse más precozmente a establecer la presencia de la EP y, en algunos casos, adelantarse en años a sus síntomas motores.^{3,4} También en los últimos tiempos hemos presenciado una nueva forma de clasificar esta enfermedad en virtud de las alteraciones anatomopatológicas existentes y que serviría de sustento a las estrategias de diagnóstico temprano.⁵

Participó de la investigación: Reinaldo Uribe San Martín, Alumno-Interno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por la presencia de síntomas motores que aparecen cuando ha ocurrido una extensa pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia negra. En las últimas décadas diversos hallazgos mostraron que el inicio del proceso degenerativo tiene lugar varios años antes de la aparición de los síntomas, involucrando numerosos sistemas de neurotransmisión. Diversas manifestaciones clínicas como disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño REM, depresión y constipación, entre otras, preceden a la aparición de los síntomas motores. Además, las neuroimágenes han permitido reconocer algunos de los sujetos en riesgo de presentar EP a partir de síntomas tempranos o en portadores de mutaciones genéticas asociadas con la EP. En este artículo revisamos la información disponible sobre el diagnóstico en la etapa temprana de la EP, antes de los síntomas motores y cómo esta estrategia puede ser de utilidad en el mejor tratamiento de esta población de pacientes.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos más relevantes sobre el diagnóstico precoz en la enfermedad de Parkinson, enfatizando en las bases anatomopatológicas, las alteraciones premotoras mejor caracterizadas y la utilidad de las neuroimágenes en esta etapa de la enfermedad.

Clasificación anatomopatológica

En la primera descripción conocida sobre la EP, James Parkinson señaló, en 1817, que la médula espinal podría ser el sitio donde radicara el daño en los sujetos portadores.⁶ Fue Edouard Brissaud, en 1894, quien describiera el compromiso de la sustancia negra (*locus niger*) en un sujeto portador de parkinsonismo secundario a un tuberculoma. En 1919, Constantin Tretiakoff describió la despigmentación de la sustancia negra en el cerebro de 9 sujetos afectados por EP.⁷ En 1956, Carlsson describe que la dopamina y la norepinefrina están reducidas en un modelo animal de parkinsonismo, y en 1960, Hornikiewicz y Birkmayer demostraron que los cerebros de portadores de EP tenían una notoria reducción del contenido de dopamina en comparación con sujetos normales.^{8,9} Desde entonces quedó establecido que el defecto esencial en los portadores de EP es la pérdida del neurotransmisor dopamina, secundaria a la muerte de las

neuronas que lo producen, las que se localizan en la sustancia negra mesencefálica.

En 2003, Braak y col.⁵ publicaron un estudio basado en el análisis *post mortem* de 13 cerebros; según los hallazgos clasificaron a los sujetos con EP definitiva o EP en diferentes estadios preclínicos. Esta clasificación se fundamenta en la presencia de cuerpos de Lewy, depósitos intraneuronales de acúmulos constituidos por proteínas, entre ellas la sinucleína alfa.⁵ Por lo tanto, estos autores no incorporan la muerte neuronal como criterio de clasificación. En algunas regiones como la sustancia negra suele existir superposición entre muerte neuronal y presencia de cuerpos de Lewy; sin embargo, en otras áreas como la corteza cerebral y el bulbo olfatorio, la presencia de dichas inclusiones supera el grado de muerte neuronal, en la actualidad se desconoce cuál es el verdadero significado funcional de dichos depósitos.^{10,11} De este modo propusieron una clasificación de la EP en seis estadios anatomopatológicos. Según ellos, el primer estadio involucra sólo el compromiso de estructuras bajas del tronco encefálico y del bulbo olfatorio y clínicamente se manifestaría sólo por hiposmia. En una siguiente etapa el compromiso se extendería a la protuberancia, condicionando manifestaciones como el trastorno conductual del sueño REM. Recién en la etapa III las manifestaciones anatomopatológicas se extenderían hasta la sustancia negra, marcando el inicio de los síntomas motores característicos de la EP. En la etapa IV el compromiso se extendería a regiones límbicas con el resultados de manifestaciones neuropsiquiátricas, y en las etapas V y VI aparecerían alteraciones a nivel cortical cada vez más difuso, lo que determinaría la instauración del deterioro cognitivo en esta población.⁵

Vista así, la EP es una enfermedad que compromete todo el encéfalo y el sistema autónomo periférico, en particular el sistema entérico, en sus diferentes estadios evolutivos y en forma secuencial y potencialmente predecible.¹² Más allá de las limitaciones de un estudio de este tipo, pues es imposible asegurar que los sujetos evolucionarán hacia la EP sobre la base de la anatomía patológica, el valor de esta aproximación es que da un sustento anatomopatológico a las manifestaciones premotoras y a la progresión de esta condición en los sujetos afectados.

En virtud de esta línea de pensamiento se puede proponer entonces que la EP es una condición neurodegenerativa que tendría al menos cuatro estadios evolutivos desde el punto de vista clínico y cada uno de ellos se asociaría con un correlato neuropatológico:³

Estadios evolutivos

Asintomático: En esta etapa la muerte neuronal estaría predominantemente confinada a estructuras del tronco encefálico. Sin manifestaciones clínicas asociadas.

Sintomático premotor: Correspondería a las etapas I y II de Braak. En este período existe daño neuronal en estructuras del bulbo olfatorio, bulbo raquídeo y protuberancia. Aquí las manifestaciones son esencialmente no motoras, en particular corresponderían a disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño REM, algunas manifestaciones autonómicas y posiblemente trastornos afectivos como depresión o cognitivos sutiles como disfunción ejecutiva de menor intensidad.

Sintomático motor: Esta es la etapa comúnmente conocida como el inicio de la EP. Correspondería a las etapas III y IV de Braak y se caracteriza por la presencia de las manifestaciones motoras típicas de la EP en sus diversas combinaciones. Es la

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el trastorno conductual del sueño REM. (Adaptado de: *American Academy of Sleep Medicine* (2001). *International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual*. Rochester, Minnesota, EE.UU.).

Criterios diagnósticos para el trastorno conductual del REM
<p>A. Relato de conducta violenta durante el sueño</p> <p>B. Actividad motora como correlato del contenido onírico</p> <p>C. Al menos una de las siguientes características está presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Conductas violentas o potencialmente peligrosas 2. Aparente "actuación de los sueños" 3. Interrupción del sueño secundaria a los eventos <p>D. La monitorización polisomnográfica muestra al menos una de las siguientes características electrofisiológicas durante el sueño REM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la actividad electromiográfica (EMG) 2. Contracciones EMG aumentadas del mentón o extremidades, independiente de la actividad EMG del mentón y una o más de las siguientes características clínicas durante el sueño REM <ol style="list-style-type: none"> a. Frecuentes movimientos bruscos de extremidades o tronco b. Conductas complejas, vigorosas o violentas c. Ausencia de actividad epiléptica asociada <p>E. Los síntomas no se vinculan con trastornos mentales pero pueden estar asociados con enfermedades neurológicas</p> <p>F. Pueden estar presentes otros trastornos del sueño, por ejemplo, terrores nocturnos o sonambulismo, pero estos no son la causa de la conducta</p>
Nota: Los criterios mínimos son B + C

etapa más frecuente de consulta y diagnóstico y de comienzo del tratamiento.

Sintomático posmotor o multisistémico: Esta etapa se corresponde con los estadios V y VI de Braak. En estos pacientes se han instaurado hace varios años las manifestaciones motoras de la EP y aparecen progresivamente con mayor intensidad las manifestaciones no motoras, en las que las afecciones cognitivas, psiquiátricas y autonómicas comienzan a prevalecer por sobre los rasgos motores típicos.

Es aún imposible determinar la velocidad de progresión del daño o la duración estimada de cada etapa de la enfermedad y además existe un grado importante de variabilidad entre los distintos afectados, no solo en las distintas manifestaciones clínicas, sino también en la intensidad de los síntomas y en su velocidad de progresión.¹²

A continuación describiremos las manifestaciones mejor caracterizadas de la etapa premotora de la EP y los posibles marcadores biológicos de este estadio evolutivo y analizaremos el significado de ellos desde la perspectiva clínica y su aporte a la investigación en esta enfermedad.

Manifestaciones clínicas tempranas

Trastorno conductual del sueño REM

El trastorno conductual del sueño REM (TCR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica del sueño REM, que da como resultado la aparición de episodios de descontrol conductual, generalmente muy violentos, que corresponden al correlato motor de la actividad onírica propia de esta etapa del sueño ("una actuación de los sueños").¹³ Estos pacientes refieren habitualmente ensoñaciones muy vívidas y frecuentemente se autoagreden o agreden al compañero de cama. En la Tabla 1 se señalan los criterios diagnósticos para esta enfermedad, los cuales están basados en la historia clínica y en la aparición durante la fase REM de actividad electromiográfica en la polisomnografía o en la visualización de movimientos en la videosomnografía. Es interesante destacar que el diagnóstico de TCR se podría realizar a expensas de una evaluación clínica, basado principalmente en la conducta durante el sueño observada por el compañero de cama. La sensibilidad con esta metodología alcanza un 100%, con una especificidad del 99%. Sin embargo, no es posible establecer el diagnóstico de esta

manera en pacientes con EP, ya que la sensibilidad cae a sólo un 33%,¹⁴ por lo que en estos casos se hace necesario el uso de una polisomnografía. Además, los síntomas observados en el TCR pueden ser imitados por otros trastornos como el SAHOS.¹⁵

En la fisiopatología del TCR estarían involucrados los núcleos del tronco encefálico. Los mecanismos supraespinales responsables de la atonía del REM se originan en la protuberancia, en el núcleo alfa *peri-locus coeruleus*. Este centro excita neuronas del núcleo *reticularis magnocellularis* bulbar, que a su vez genera impulsos inhibitorios que alcanzan las neuronas alfa espinales, produciendo una hiperpolarización y por ende atonía muscular, que resulta entonces de una inhibición activa y no como simple resultado de un cese pasivo del tono muscular. El daño de estas estructuras llevaría a la pérdida de este freno, al permitir actividad muscular durante el sueño REM y, por lo tanto, el correlato conductual de las ensoñaciones.¹³ La actividad motora observada durante el TCR no presenta signos de parkinsonismo. En el estudio de De Cock y col.¹⁶ se evaluó la presencia de bradicinesia, temblor e hipotonía durante el sueño REM mediante videopolisomnografías de 51 pacientes con TCR y EP. Sorprendentemente, los movimientos observados son rápidos, coordinados y simétricos, sin signos obvios de parkinsonismo. Todos los pacientes tenían parkinsonismo asimétrico al estar despiertos, coincidente con el lado afectado durante el sueño REM. De esta manera existiría una recuperación motora durante el TCR, ya que los movimientos generados por la corteza motora seguirían la vía piramidal sin hacer relevo en los ganglios basales.

Este trastorno puede ser idiopático (sin causa aparente) o secundario, si se asocia con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, uso o privación de drogas, etc.^{13,17} Sin embargo, cabe hacer notar que el TCR puede anteceder en años el inicio de la enfermedad neurodegenerativa, muchos de los casos inicialmente rotulados como idiopáticos llegarán a ser secundarios, como se señalará más adelante. Las características clínicas de los pacientes con TCR son: predominio en hombres, adultos mayores (edad promedio de inicio de los síntomas, 50-65 años), presencia de actividad motora variable durante el sueño, desde vocalizaciones a conductas complejas como agresiones al compañero(a) de cama, conductas violentas durante el sueño, aparición en la segunda mitad de la noche (mayor cantidad de REM); frecuente en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como EP, atrofia multisistémica (AMS), demencia por cuerpos de Lewy (DCL), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración corticobasal (DCB), anticipándose incluso al inicio de la enfermedad neurodegenerativa en un significativo porcentaje de los casos.

En 2006 Iranzo y col.¹⁸ publicaron un estudio retrospectivo de 44 pacientes con TCR, y encontraron que el 45% de ellos presentó un trastorno neurológico (EP, DCL, AMS, déficit cognitivo leve), en promedio 11.5 años después del comienzo de los síntomas clínicos de TCR y 5.1 años luego del diagnóstico polisomnográfico de TCR, catalogado inicialmente como idiopático. Los pacientes que evolucionaron a una enfermedad neurológica fueron aquellos que presentaban el TCR con mayor tiempo de evolución.

Si el TCR es una manifestación clínica temprana de las enfermedades neurodegenerativas, principalmente de alfasinucleinopatías, sería eventualmente posible identificar otros marcadores coexistentes con este trastorno. En

este sentido se halló que estos pacientes presentan una disminución de la perfusión en tronco encefálico, cuerpo estriado y corteza, similar a lo observado durante la EP,¹⁹ además muestran un marcado déficit olfatorio con respecto a controles sanos, sin correlación con la duración de este trastorno o la aparición de signos de parkinsonismo.²⁰ Sin embargo, Stiasny-Kolster y col.²¹ encontraron en 30 pacientes con TCR un umbral olfativo significativamente mayor, con puntajes de discriminación e identificación más bajos y signos de parkinsonismo en 5 pacientes, estos últimos con una larga historia de TCR idiopático. De los 5 pacientes con parkinsonismo, 4 cumplían con los criterios de EP. Además, mediante técnicas de SPECT se demostró degeneración nigroestriatal subyacente, principalmente en los pacientes con mayor duración del TCR. En estudios posteriores se observó que la disfunción olfatoria presente en el TCR estaría asociada a la presencia de narcolepsia y no al diagnóstico *per se* de TCR.²¹

También otros estudios con neuroimágenes funcionales^{22,23} demostraron la existencia de disfunción progresiva en la vía dopaminérgica nigroestriatal de los sujetos con TCR subclínico y clínico, así como en la EP. Lo anterior contrasta con lo observado en aquellos trastornos neurodegenerativos caracterizados por el depósito anormal de proteína Tau, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, degeneración ganglionar corticobasal y parálisis supranuclear progresiva. En todas estas "taupatías", la prevalencia observada de TCR es menor del 3%, muy por debajo de lo informado en EP y otras alfasinucleinopatías.²⁴ Incluso en aquellas condiciones con daño importante de la sustancia negra *pars compacta*, la asociación con TCR sólo se observa en presencia de depósitos de alfasinucleína.²⁵

En la búsqueda de marcadores sutiles tempranos adicionales de EP, Postuma y col.²⁶ estudiaron 25 pacientes con TCR, documentado polisomnográficamente y sin hallazgos clínicos de EP. Encontraron en ellos alteraciones en la discriminación de los colores y el olfato, así como anomalías sutiles de la marcha y la motricidad, presentes en casi la mitad de los pacientes. El compromiso tiende a ser generalizado y abarca estas tres áreas, puesto que quienes tenían compromiso en una de estas funciones, también tendían a presentarlo en otras. Además estos pacientes tenían mayor grado de alteraciones autonómicas, tales como disfunción eréctil y de esfínteres, respecto de los controles.

Finalmente, una vez instaurados los síntomas propiamente motores de la EP, el TCR está asociado con la aparición de alteraciones principalmente cognitivas. Así, se ha observado que la presencia de alucinaciones y TCR implican un mayor riesgo de compromiso en la memoria a corto y largo plazo, alteraciones en las habilidades de lógica y funciones frontales de los pacientes con EP.¹⁶ Además, se encontró mayor duración de la enfermedad y por esto se trata de pacientes más añosos, con mayores complicaciones motoras y que usan mayores dosis de levodopa.^{27,28}

Disfunción olfatoria

Numerosos estudios comunicaron disfunciones olfatorias en pacientes con EP. Estos déficit olfatorios involucran funciones como dificultad en la detección, identificación y discriminación de olores que son independientes de la duración o gravedad de la EP.²⁹⁻³¹ En estos pacientes se observan alteraciones estructurales en el tracto olfatorio que pueden explicar estas disfunciones.^{32,33} Inesperadamente,

análisis histológicos revelaron que el número total de neuronas inmunorreactivas en el bulbo olfatorio es dos veces más alta en los pacientes con EP, en comparación con los controles. Los autores sugieren que debido a que la dopamina es un inhibidor de la transmisión olfativa, el aumento de las neuronas dopaminérgicas sería responsable de la hiposmia en estos pacientes. y explicaría por qué ésta no mejora con el tratamiento con levodopa.³⁴

La aparición de hiposmia está relacionada selectivamente con el déficit de las vías dopaminérgicas nigroestriatales,^{35,36} encontrándose incluso en pacientes sin tratamiento y de reciente diagnóstico de EP. En un estudio de casos y controles se encontró que el 68% de los pacientes con EP refirieron hiposmia al inicio de la aparición de los síntomas motores, siendo aproximadamente un año después del diagnóstico de EP. Mientras que la pérdida del olfato fue referida sólo en un 3% de los controles.²⁹

La pérdida o reducción de la capacidad olfatoria tiene lugar incluso con años de anticipación a la aparición de los síntomas motores. Recientemente, un estudio que siguió durante 4 años a pacientes con hiposmia idiopática encontró que un 7% de estos individuos presentó manifestaciones clínicas de EP y, en total, 13% manifestaban trastornos del sistema motor.³⁷ En el *Honolulu Heart Program* se determinó el olfato en 2 263 ancianos, y se encontró una asociación entre el deterioro del olfato y la aparición futura de EP. En esta población, 164 sujetos que fallecieron sin ser diagnosticados de EP durante el seguimiento; fortuitamente, en el examen *post mortem* de 17 de ellos, se hallaron cuerpos de Lewy en la sustancia negra y en el *locus coeruleus*, además tenían un puntaje de olfato significativamente menor comparado con los sujetos sin hallazgo de cuerpos de Lewy en la autopsia.³⁸

En otro estudio, se realizó DAT SPECT a 30 pacientes con pérdida olfatoria idiopática para determinar la integridad nigroestriatal dopaminérgica y ecografía transcraneal. En 11 pacientes se observó un incremento en la ecogenicidad de la sustancia negra (marcador de susceptibilidad para la EP). En cinco de ellos, además, se encontró un DAT SPECT alterado. Incluso, uno de los pacientes presentaba signos sutiles de parkinsonismo al momento del estudio.⁴

En parientes asintomáticos de personas con formas familiares o esporádicas de EP se han observado disfunciones olfatorias;³⁹ esto indica que la disfunción olfatoria idiopática está asociada con un incremento en el riesgo de EP, como se observó en un estudio prospectivo de cohorte en el que se analizó la sensibilidad olfatoria de 361 familiares asintomáticos de primer grado de pacientes con EP, en el que se encontraron 40 con hiposmia. Luego de 2 años de seguimiento, el 10% de este subgrupo con hiposmia presentó EP y otro 12% tuvo anomalías detectables en las imágenes del DAT SPECT, comparados con aquellos sin alteraciones olfatorias.⁴⁰

En otro estudio se examinó la función olfatoria en 250 familiares de pacientes con EP, se encontraron 25 con hiposmia, a los cuales se les realizaron imágenes con DAT SPECT: 4 de los 25 presentaron reducción en la unión al transportador de dopamina estriatal, 2 de estos últimos subsecuentemente presentaron parkinsonismo clínico 6 a 12 meses luego del estudio con DAT SPECT. Este evento no ocurrió en los familiares sin alteración olfativa.⁴¹ Coincidentemente, en 62 gemelos discordantes para EP, la habilidad para identificar olores estaba reducida aquellos con EP, mientras que en los gemelos no afectados por EP no fue posible detectar hiposmia. Luego de aproximadamente 7.3

años de seguimiento, 2 gemelos inicialmente no afectados por EP, presentaron la enfermedad con una gran declinación en los puntajes de la prueba de olfato. Los autores concluyen que la hiposmia no estaría presente más que 7 años antes de los síntomas motores de la EP.⁴²

La disfunción olfatoria también se ha observado en pacientes con alteraciones premotoras, principalmente con alteraciones del sueño como el trastorno conductual del REM, lo cual se comentará más adelante. Así, la prueba de olfato es un examen fácil de realizar y que serviría para la detección precoz de pacientes con riesgo de EP y tendría un papel fundamental en el desarrollo de futuras estrategias diagnósticas para las etapas premotoras de la EP.

Depresión

La presencia de depresión en sujetos con EP es significativamente mayor de la observada en la población general, con cifras variables que muestran prevalencia entre 40% y 60%.⁴³ Una serie de trabajos, principalmente de casos y controles y de cohorte, han demostrado que la presencia de depresión es un factor de riesgo de EP. Así, un metanálisis reciente muestra que la presencia de depresión confiere un mayor riesgo relativo de padecer EP: entre 1.3 y 3.5, dependiendo del estudio analizado.⁴⁴ Las causas de esta observación no son claras, aunque probablemente se relacionen con el compromiso de estructuras de tronco encéfalo y la disminución de los niveles de neurotransmisores que tiene lugar desde las etapas promotoras de la EP.

Hallazgos similares aunque en un número escaso de estudios se han comunicado para la presencia de ansiedad.

Constipación

La constipación es frecuente en portadores de EP, especialmente más prevalente en esta población es la existencia de síntomas intensos como la necesidad de asistencia para la defecación.⁴⁵ Varios estudios epidemiológicos demostraron la presencia de constipación como síntoma precedente a la aparición de las manifestaciones motoras de la EP. Uno de los trabajos con mayor número de sujetos y de mayor seguimiento ha sido el estudio de Abott y col.⁴⁶ En él, 6 790 individuos sin EP fueron interrogados sobre sus hábitos evacuatorios y luego fueron reevaluados para analizar la evolución hacia EP; a lo largo de 24 años desde la observación inicial, se obtuvo que la incidencia de EP a una media de 12 años disminuía significativamente desde 18.9 por 100 000 en aquellos con menos de un movimiento intestinal por día, en comparación con 3.8 por 100 000 en aquellos con más de 2 movimientos diarios. Otros estudios han obtenido resultados similares.⁴⁷ No existen aún estudios de neuroimágenes funcionales en sujetos con constipación sin EP.

Neuroimágenes en el estadio premotor

Las neuroimágenes tradicionales centradas en la estructura cerebral como TAC cerebral y resonancia magnética cerebral habitualmente se emplean para establecer el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos, en particular para descartar enfermedades estructurales como lesiones vasculares, tumores, hidrocefalia normotensiva, entre otras. Sin embargo, no permiten establecer el diagnóstico de forma positiva por cuanto no es posible encontrar alteraciones específicas y reproducibles a nivel de la sustancia negra, del estriado o de otras estructuras en los portadores de EP.⁴⁸ Una excepción a ello ha sido el reciente desarrollo de las técnicas

segmented inversion recovery ratio imaging (SIRRM), las que han permitido mediante la segmentación de las imágenes obtener una idea aproximada de la pérdida neuronal en la sustancia negra en esta población.⁴⁹

Resonancia magnética cerebral funcional. Esta técnica, basada en la capacidad de estimar el consumo de oxígeno cerebral regional mediante la determinación de la oxihemoglobina, se ha empleado extensamente en el estudio de los portadores de EP.⁵⁰ Diversos datos coinciden en mostrar alteraciones en la activación cerebral frente a tareas motoras, destacando un aumento de la activación de las áreas promotoras de la corteza frontal y disminución de la activación a nivel de los ganglios de la base, lo que probablemente traduce un mecanismo de compensación sobre el control motor.⁵⁰ Estas alteraciones también son evidentes en el estudio de actividades cognitivas frente a tareas específicas, en particular se demostró un aumento de la activación también a nivel prefrontal ante tareas de demanda cognitiva.^{51,52} Si bien se demostraron alteraciones del flujo mediante esta técnica desde etapas iniciales de la EP, no ha sido evaluada aún como un método de diagnóstico precoz en este grupo de pacientes.

Ecografía de sustancia negra. Esta técnica introducida por Berg hace cerca de una década se basa en el empleo de técnicas de ultrasonido para visualizar estructuras del mesencéfalo.⁵³ Así, en sujetos normales, es posible observar la sustancia negra como hiperecogénica, con un área seccional estimada menor de 20 cm² en la mayoría de los estudios. Por otra parte, sujetos afectados por EP presentan aumentos significativos del área hiperecogénica, mientras que portadores de cuadros parkinsonianos atípicos no presentan este aumento en la hiperecogenicidad.⁵⁴ Se desconoce el significado fisiopatológico de este aumento de la ecogenicidad, que se ha atribuido a un aumento del depósito de hierro en estos individuos.⁵⁵

Se ha determinado que el tamaño del área hiperecogénica no se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad ni con características clínicas peculiares.⁵³ Se ha comunicado que la población susceptible de evolucionar a EP presenta un aumento relativo de la región hiperecogénica, lo que podría convertirse en un marcador temprano para el diagnóstico incluso en etapas premotoras de la EP.⁵⁶ También se demostró que las áreas de hiperecogenicidad de mayor tamaño constituyen un factor de riesgo presentar de cuadros parkinsonianos inducidos por fármacos, en particular por neurolepticos, en la población psiquiátrica.⁵⁷

En la actualidad no es posible establecer un diagnóstico de certeza de la EP mediante ecografía de la sustancia negra, y tampoco ha sido validada como marcador temprano de EP en esta población. Debemos esperar estudios en mayor número de sujetos y con seguimiento prolongado para determinar su utilidad en el diagnóstico precoz de la EP.

PET/SPECT. Estas técnicas de estudio por medio de radioligandos han sido ampliamente utilizadas en el diagnóstico diferencial y en el seguimiento de pacientes portadores de EP. Se basan en el uso de moléculas biológicamente activas que están marcadas radiactivamente y que son susceptibles de ser captadas por receptores presinápticos o postsinápticos y marcan poblaciones neuronales de modo selectivo. Así es posible marcar neuronas dopaminérgicas o poblaciones serotoninérgicas, catecolaminérgicas, entre otras. Otra forma de empleo de estas técnicas es mediante el uso de marcadores no selectivos como glucosa u oxígeno, que están dirigidos a evaluar el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral, respectivamente.⁵⁸

La técnica de PET es la de mejor resolución, cerca de 10 veces mejor que la SPECT; sin embargo, requiere radioligandos de mayor costo y usualmente de menor duración, lo que hace de la PET una técnica más costosa y por ende menos disponible que la SPECT.

Ambas técnicas fueron evaluadas en el diagnóstico premotor de la EP. Las estrategias para detectar sujetos en estadios preclínicos han sido dos, ya sea mediante el estudio de portadores asintomáticos de mutaciones genéticas asociadas con EP familiar o mediante el estudio de pacientes afectados por TCR, disfunción olfatoria o una combinación de ambas. Los estudios genéticos con FDOPA PET, DHTBZ y RAC en portadores asintomáticos de la mutación dominante LRRK2 han mostrado un patrón de disminución de la captación similar al observado en EP idiopática y además han sugerido cambios compensatorios por aumento de la actividad de la dopa descarboxilasa y de la densidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos.⁵⁹ Otros estudios en portadores de mutaciones recesivas (PARK, PINK) mostraron también reducción de la captación dopaminérgica, aunque con un patrón de pérdida algo distinto del observado en EP idiopática.⁶⁰⁻⁶²

El uso de neuroimágenes para TCR y trastorno olfatorio ya ha sido comentado y en ambos casos hemos visto que las neuroimágenes demuestran mayor pérdida de captación en los afectados que la esperable en población normal de la misma edad.

Utilidad del diagnóstico de la EP en estadio no motor

El concepto de diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson, asociado o no al concepto del complejo de la EP, aún no ha sido totalmente esclarecido por la comunidad científica y debemos ante todo actuar con cautela y, en particular, no intentar traspasar a la práctica clínica habitual aspectos que tienen hoy lugar especialmente en el campo de la investigación.⁶³ Solo de este modo podemos avanzar uniendo posiciones a veces antagónicas sin perjudicar lo más importante, que es el bienestar actual y futuro de nuestros pacientes.^{12,63}

De lo expuesto en el presente artículo resulta claro que existe información que apoya la existencia de rasgos anatomopatológicos y manifestaciones clínicas que son comunes a un grupo importante de portadores de EP y que por lo tanto ameritan mayor estudio.^{26,40} Obviamente, el objetivo de lograr un diagnóstico precoz de la EP y establecer tempranamente tratamientos destinados a obtener neuroprotección es un anhelo de todos los relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, en la actualidad no estamos en condiciones de emprender con responsabilidad esa tarea sin invertir grandes esfuerzos económicos y de tiempo para lograr beneficios inciertos. Si consideramos que 10% a 15% de la población presenta cuerpos de Lewy incidentales en estudios anatomopatológicos y que el uso de la prueba del olfato, la presencia de TCR o de constipación por sí solos no tienen sensibilidad alta en el diagnóstico, es necesario que nos aboquemos a la tarea de generar estrategias combinadas en las cuales el uso de características clínicas se asocie con el empleo de imágenes en los sujetos en riesgo. Probablemente ésta sea la estrategia más accesible para emprender estudios que permitan esclarecer la utilidad clínica de las manifestaciones premotoras y podamos obtener de ahí resultados para mejorar el diagnóstico, adelantarlos y adentrarnos en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Uno de los principales objetivos del diagnóstico en estadios premotores de la EP es instaurar medidas neuroprotectoras tempranas en los sujetos afectados. Todos los ensayos clínicos llevados a cabo con el fin de retrasar el avance de la EP han resultado ineficaces. Si las estrategias de diagnóstico precoz nos permiten adelantar el diagnóstico a etapas en las que exista menos muerte neuronal es probable que los resultados obtenidos sean mejores.

Conclusiones

En las últimas décadas se ha ampliado el conocimiento respecto del inicio de la EP, lo que ha despertado el interés por encontrar herramientas clínicas que permitan aproximarse precozmente al diagnóstico y desarrollar estrategias neuroprotectoras más eficaces para esta enfermedad. Los estudios en curso con sujetos en riesgo de EP nos ayudarán a comprender mejor los periodos iniciales de la EP y a encontrar estrategias terapéuticas dirigidas a ellos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

Bibliografía

- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5(1):75-86, 2006.
- World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 70(70):309-319, 2006.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 19(10):1196-1202, 2004.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197-211, 2003.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2):223-36; discussion 222, 2002.
- Louis ED. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov Disord* 12(6):1068-1072, 1997.
- Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 70(70):9-15, 2006.
- Juri CC, Chana CP. Levodopa for Parkinson's disease: What have we learned? *Rev Med Chil* 134(7):893-901, 2006.
- Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(6):1661-1668, 2006.
- Ross CA, Poirier MA. Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(11):891-898, 2005.
- Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59(4):591-596, 2006.
- Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5(5):424-432, 2006.
- Eisensehr I, v Lindeiner H, Jager M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 186(1-2):7-11, 2001.
- Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 28(2):203-206, 2005.
- De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Texeira A, Apartis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 130(Pt 2):450-456, 2007.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17(3):146-157, 2004.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5(7):572-577, 2006.
- Mazza S, Soucy JP, Gravel P, Michaud M, Postuma R, Massicotte-Marquez J, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67(9):1618-1622, 2006.
- Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 70(4-6):386-390, 2006.
- Stiasny-Kolster K, Clever SC, Moller JC, Oertel WH, Mayer G. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. *Brain* 130(Pt 2):442-449, 2007.
- Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123(Pt 6):1155-1160, 2000.
- Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus FJ, Wetter CT, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 26(5):507-512, 2003.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16(4):622-630, 2001.
- Boeve BF, Lin SC, Strongosky A, Dickson DW, Wszolek ZK. Absence of rapid eye movement sleep behavior disorder in 11 members of the pallidopontonigral degeneration kindred. *Arch Neurol* 63(2):268-272, 2006.
- Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 66(6):845-851, 2006.
- Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(11):1439-1448, 2005.
- Ozekmekci S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 107(4):306-309, 2005.
- Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday GM. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(7):956-958, 2003.
- Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(1):88-89, 1987.
- Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 33(7):943-946, 1983.
- Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Brenneis C, Jaschke W, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 129(Pt 2):538-542, 2006.
- Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease: a pilot study. *J Neural Transm* 112(10):1363-1370, 2005.
- Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19(6):687-692, 2004.
- Bohnen NI, Gedela S, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Studenski SA, et al. Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol* 254(1):84-90, 2007.
- Siderowf A, Newberg A, Chou KL, Lloyd M, Colcher A, Hurtig HI, et al. 99mTcTROTAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 64(10):1716-1720, 2005.
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(6):839-842, 2007.
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 21(12):2062-2067, 2006.
- Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, et al. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 49(5):1262-1267, 1997.
- Ponsen MM, Stoffers D, Boonij J, Van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56(2):173-181, 2004.
- Berendse HW, Boonij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50(1):34-41, 2001.
- Marras C, Goldman S, Smith A, Barney P, Aston D, Comyns K, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(6):687-693, 2005.
- Montgomery EB, Jr, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 15(3):474-478, 2000.
- Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 113(4):211-220, 2006.
- Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 117(1):60-64, 2008.
- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57(3):456-462, 2001.
- Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 251(Suppl.7):v118-23, 2004.

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 - Meningoencefalitis Viral: Revisión de los Métodos Diagnósticos y las Normas de Tratamiento

Steiner I, Budka H, Kennedy P y colaboradores

Rabin Medical Center, Petah Tiqva, Israel; Medical University of Vienna, Viena, Austria; Southern General Hospital, Glasgow, Reino Unido

[*Viral Meningoencephalitis: A Review of Diagnostic Methods and Guidelines for Management*]

European Journal of Neurology 17(8):999-1009, Ago 2010

En esta reseña se brinda un panorama acerca de los métodos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas de las infecciones virales del sistema nervioso central.

Las infecciones virales afectan de manera poco frecuente el sistema nervioso central (SNC) y el pronóstico depende del patógeno específico, del estado inmunitario del hospedero y de los factores ambientales. El diagnóstico adecuado, así como la terapia de sostén, sintomática y antiviral en los casos específicos, permiten mejorar el pronóstico.

En esta reseña se brinda un panorama acerca de los métodos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas de las infecciones virales del SNC.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline de los artículos publicados en idioma inglés entre 1966 y septiembre de 2009. También se incluyeron los artículos de revisión y los libros de texto. Las recomendaciones brindadas fueron por consenso, basadas en la experiencia clínica de los autores.

Definiciones

La encefalitis se define como el proceso inflamatorio en el parénquima cerebral asociado con manifestaciones clínicas de disfunción cerebral. En general, también hay cierto grado de compromiso meníngeo inflamatorio, por ello en algunos casos el proceso se denomina meningoencefalitis. Cuando el agente etiológico es un virus, en general, la afectación es difusa. En las personas inmunocompetentes, la mayoría de los casos de encefalitis viral se debe a los siguientes virus: herpes simple (HVS) tipo 1 (HVS-1), varicela zoster (VVZ), Epstein-Barr (VEB), parotiditis, sarampión y enterovirus. También, depende del continente o de los factores ambientales, como el virus del Nilo occidental (WNV [*West Nile virus*]), que es frecuente en los EE.UU.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico presuntivo de encefalitis viral se establece ante enfermedad febril acompañada de cefaleas, alteraciones

en el nivel de conciencia y síntomas y signos de disfunción cerebral, como disfunción cognitiva, cambios conductuales, alteraciones neurológicas focales y convulsiones.

Es importante realizar una historia clínica minuciosa para recabar información acerca de la presencia de confusión, agitación o desorientación en el paciente; la región geográfica o el antecedente de un viaje reciente, ya que algunos patógenos son endémicos o prevalentes en ciertas áreas geográficas, y la estación del año, que es importante en virus como WNV y poliovirus; la ocupación; el contacto con animales, que pueden ser reservorios de ciertos virus como WNV, o las mordeduras (arbovirus y rabia); el contacto con personas enfermas y el estado inmunológico.

Es importante realizar un examen físico general, ya que otros órganos pueden estar afectados antes o en asociación con las manifestaciones del SNC, como las erupciones, la parotiditis, los signos gastrointestinales (enterovirus) y del tracto respiratorio superior (virus influenza y HVS-1). Con respecto al examen neurológico, los signos de irritación meníngea y somnolencia indican meningitis, mientras que las alteraciones conductuales y cognitivas, los signos neurológicos focales y las convulsiones demuestran disfunción cerebral. Otros signos incluyen alteraciones autonómicas e hipotalámicas, diabetes insípida y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA). Las edades extremas de la vida se asocian con mayor compromiso y gravedad de la encefalitis.

Las complicaciones secundarias en el curso de la encefalitis viral son frecuentes y comprenden el infarto cerebral, la trombosis venosa cerebral, el SSIHA, la neumonía aspirativa, el sangrado del tracto gastrointestinal superior, las infecciones urinarias y la coagulación intravascular diseminada.

Métodos diagnósticos

La linfocitosis en sangre periférica es común en la encefalitis viral, en tanto que la eritrosedimentación es inespecífica. Los hemocultivos forman parte de la evaluación de un paciente con enfermedad febril.

El beneficio principal en la realización de un electroencefalograma (EEG) radica en demostrar el compromiso cerebral durante etapas iniciales de la enfermedad, dado que raramente permite demostrar características específicas. Con frecuencia se encuentran alteraciones focales. Durante la fase aguda, la gravedad de las alteraciones en el EEG se correlacionan con el pronóstico: la mejoría rápida indica buen pronóstico y la ausencia de mejoría, lo opuesto (clase IV). El EEG generalmente se muestra alterado en la encefalitis por HVS.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es más sensible y específica que la tomografía computarizada (TAC) y debe ser el estudio de elección en la evaluación de la encefalitis viral. La TAC se recomienda solamente cuando no se dispone de RMN.

El método de referencia para el diagnóstico de encefalitis es el aislamiento del virus en cultivo celular, pero actualmente se reemplazó por la detección del ácido nucleico específico en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el tejido cerebral (evidencia clase Ia). La prueba más adecuada para la detección de



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

ácidos nucleicos es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite la identificación de los HVS-1 y 2, VVZ, herpesvirus humano tipos 6 y 7, citomegalovirus (CMV), VEB, dengue, enterovirus, virus respiratorios y VIH. En la encefalitis por HVS, la sensibilidad y la especificidad son del 96% y 99%, respectivamente, cuando el LCR es analizado entre las 48 horas y los 10 días de comienzo de los síntomas. La producción intratecal de anticuerpos dirigidos a un virus específico es indicador de la etiología (evidencia clase Ib). El método para la detección de anticuerpos es el inmunoensayo enzimático y la determinación puede realizarse en suero y LCR. Pueden detectarse anticuerpos contra HVS-1 y 2, VVZ, CMV, herpesvirus humano tipos 6 y 7, CMV, VEB, virus sincicial respiratorio, VIH, adenovirus, influenza A y B, rotavirus, coxsackie B5, enterovirus no tipificado y parainfluenza 1. La detección del virus en fauces, materia fecal, orina o sangre, así como la seroconversión o la detección de inmunoglobulina M específica tiene menor evidencia (clase III). La detección de los antígenos de HVS, VVZ, virus sincicial respiratorio, influenza A y B, parainfluenza 1 y 3 y adenovirus puede realizarse en especímenes de fauces por inmunofluorescencia convencional o inmunoensayo enzimático, pero no son útiles en muestras de LCR. En general, el espécimen más adecuado y recomendado para el diagnóstico viral es el LCR. La biopsia cerebral es un método invasivo, altamente sensible pero que, en la actualidad, no se utiliza con frecuencia en la práctica clínica de rutina. Su utilidad se verifica en los pacientes con deterioro rápido, como aquellos con infección por VIH. Los especímenes obtenidos por autopsia sirven para el aislamiento viral, la detección de antígenos y ácidos nucleicos, para inmunohistoquímica e hibridación *in situ*.

Recomendaciones diagnósticas

El diagnóstico debe basarse en la historia clínica y en el examen físico y neurológico, seguido por el análisis del LCR de los niveles de proteínas y glucosa, las células y la identificación del patógeno por PCR en el LCR (detección de ácidos nucleicos; recomendación nivel A) y pruebas serológicas para la detección de anticuerpos en LCR y suero (nivel B). Los hallazgos del LCR muestran 5-500 células, con predominio de linfocitos, niveles normales de glucosa (raramente disminuidos) y proteínas > 50 mg/dl; puede ser xantocrómico con glóbulos rojos (nivel de recomendación A, clase II). La PCR puede arrojar resultados falso negativos en los 2 primeros días de la enfermedad. En los casos graves sin diagnóstico, este método puede repetirse después de 3 a 7 días y las pruebas serológicas, luego de 2 a 4 semanas para demostrar la seroconversión o el incremento en los niveles de anticuerpos.

En los niños se recomienda el cultivo viral en fauces o materia fecal, así como la detección de antígenos para los herpesvirus y los virus respiratorios dentro de la primera semana. El cultivo viral del LCR es útil en los niños con diagnóstico presuntivo de enfermedad por enterovirus o VVZ si no se cuenta con PCR.

Las neuroimágenes, preferentemente la RMN, que es más sensible que la TAC, son esenciales (nivel de recomendación B, clase II).

La punción lumbar puede realizarse luego de las neuroimágenes, en los casos en que se cuente con ellas inmediatamente, sino debe realizarse primero. La punción lumbar sólo debe posponerse antes circunstancias inusuales.

La biopsia cerebral debe reservarse para los casos inusuales y de difícil diagnóstico.

Tratamiento

Todos los casos con encefalitis aguda deben ser internados, con fácil acceso a las unidades de cuidados intensivos equipadas con respiradores. Independientemente

de la etiología, la terapia de sostén es fundamental. No se requiere el aislamiento de los pacientes con encefalitis aguda adquirida en la comunidad, mientras que debe considerarse en aquellos con inmunodepresión grave, encefalitis por rabia, exantemática y fiebre hemorrágica viral.

El aciclovir es el tratamiento de elección para la encefalitis por HVS (clase Ia), y su eficacia es mayor cuando se administra en etapas tempranas del proceso y permite reducir la morbilidad y la mortalidad. La dosis estándar para la encefalitis por HVS es de 10 mg/kg en infusión intravenosa durante una hora, tres veces por día (30 mg/kg/día), por 14 días; en los neonatos, la dosis es de 60 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 21 días en los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento con aciclovir debe iniciarse ante la presunción diagnóstica de encefalitis por HVS. Las tasas de mortalidad en la encefalitis por HVS no tratada rondan el 70%, mientras que el comienzo rápido de la terapia con aciclovir la reduce en un 20% al 30%. Si el tratamiento con aciclovir se inicia al ingreso y la RMN es normal, debe continuarse hasta los resultados de la PCR en el LCR; si éstos son negativos y se establece un diagnóstico alternativo, puede interrumpirse. En los casos en los cuales la PCR en el LCR es negativa, pero no puede llegarse a un diagnóstico alternativo, la terapia debe continuar por al menos 10 días (clase IV). El foscarnet se recomienda en los casos de encefalitis por HVS resistente a aciclovir (60 mg/kg en infusión intravenosa durante una hora cada 8 horas por 3 semanas). El aciclovir también es eficaz para la encefalitis causada por VVZ en dosis similares a las utilizadas para la encefalitis por HVS y el tratamiento debe continuarse por 3 semanas (clase IV).

La respuesta de la encefalitis por CMV a los antivirales (ganciclovir, foscarnet y cidofovir) es poco satisfactoria. Se recomienda la combinación de ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa dos veces por día) con foscarnet (60 mg/kg cada 8 horas o 90 mg/kg, por vía intravenosa, cada 12 horas) en la terapia de inducción para la encefalitis por CMV (clase IV) seguida por terapia de mantenimiento con ganciclovir (5 mg/kg/día) o foscarnet (60-120 mg/kg/día). La duración recomendada del tratamiento es de 3 semanas para los pacientes inmunocompetentes y de 6 semanas para aquellos inmunocomprometidos (clase IV).

La recomendación para la encefalitis por herpesvirus humano 6 es foscarnet (60 mg/kg cada 8 horas para las variantes A y B), mientras que el ganciclovir (5 mg/kg cada 12 horas) es una opción sólo para la variante B.

El pleconaril se recomienda para el tratamiento de la encefalitis por enterovirus.

La terapia antiviral con oseltamivir y rimantadina fue eficaz en los casos de encefalitis por el virus de la influenza A (H1N1).

Las terapias antivirales no son eficaces en las encefalitis virales enzoóticas o epizoóticas; sin embargo, debido a la alta tasa de mortalidad asociada con la encefalitis por virus B se propone el tratamiento con aciclovir o ganciclovir por vía intravenosa (clase IV).

La utilización de dosis altas de dexametasona como terapia adyuvante para la encefalitis viral aguda no se considera eficaz y su uso es discutible. Se describieron efectos beneficiosos con los pulsos de metilprednisolona en pocos pacientes con encefalitis viral aguda y deterioro progresivo de la conciencia. La utilidad de la terapia adyuvante con corticoides en la encefalitis por HVS se está evaluando en un gran estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los datos disponibles permiten recomendar la terapia combinada con aciclovir y corticoides en los pacientes inmunocompetentes con encefalitis grave por VVZ y, probablemente, en otros casos de encefalitis viral aguda con edema cerebral progresivo. La duración del

tratamiento corticoide debe ser breve, entre 3 y 5 días, para minimizar los efectos adversos.

La descompresión quirúrgica en la encefalitis viral aguda está indicada para impedir la hernia o ante el incremento en la presión intracraneal refractaria al tratamiento clínico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116906

2 - El Natalizumab y la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: ¿Cuáles son los Factores Causales y Cuáles Pueden Evitarse?

Warnke C, Menge T, Stüve O y colaboradores

Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Alemania; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.

[Natalizumab and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: What Are the Causal Factors and Can It Be Avoided?]

Archives of Neurology 67(8):923-930, Ago 2010

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que resultó útil para el tratamiento de las formas agresivas de la esclerosis múltiple; sin embargo, aumenta el riesgo de padecer de leucoencefalopatía multifocal progresiva en quienes presentan una infección latente por el poliovirus JC.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). La presencia de leucocitos en los espacios cerebrales perivasculares es uno de sus signos más relevantes. Estas células expresan a la alfa 4 beta 1 integrina (VLA-4) cuya subunidad alfa es bloqueada por el natalizumab (NZ). Este anticuerpo monoclonal impide la unión de la VLA-4 a sus ligandos naturales de la matriz extracelular y del endotelio, y así inhibiría la migración leucocitaria. Además, se ha postulado que el NZ modifica la expresión de genes vinculada con la diferenciación de distintas clases de leucocitos y de eritrocitos. En los animales de experimentación, el bloqueo de la VLA-4 evita el desarrollo de la encefalitis autoinmunitaria, a pesar de que el NZ es muy inmunogénico para los ratones. En los ensayos de fase III se encontró que el NZ disminuyó el índice de recaídas clínicas de la EM en un 68% y también el riesgo de la progresión a la incapacidad en un 42%. Además, se comprobó que mejora los hallazgos radiológicos. Este anticuerpo fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de las formas recurrentes de la EM. A los 3 meses el laboratorio retiró el NZ en forma voluntaria debido a que 3 pacientes desarrollaron leucoencefalitis multifocal progresiva (LMP). En 2006 el fármaco fue aprobado nuevamente y en Estados Unidos restringieron su uso a los pacientes con EM con más de 2 recaídas anuales y que no toleran o no responden al tratamiento de primera línea. La aparición de los casos de LMP llevó a la realización de diversos ensayos y una revisión sistemática de más de 3 700 pacientes, lo que permitió estimar que el riesgo de LMP es de 1:1 000 tras un tratamiento en promedio de 18 meses. Desde 2006 hasta la actualidad se comunicaron 31 casos confirmados de LMP y se anunció que el riesgo podría haber aumentado.

Aspectos básicos de la LMP

La LMP es una enfermedad desmielinizante oportunista del cerebro, causada por la infección de los oligodendrocitos por el poliovirus JC (PJC) junto con el virus BK y otros 3 virus del mismo grupo. Se la halló en forma casi exclusiva en los pacientes inmunocomprometidos. La detección del PJC en los pacientes con LMP es un indicador de pronóstico favorable. Se desconoce el mecanismo exacto de la infección primaria por el PJC y se postuló que sería asintomática y que ocurriría en la infancia. Se cree que se transmite por la vía orofaríngea o respiratoria; sin embargo, en apariencia el PJC se replicaría en el riñón. El hallazgo del virus en la orina avala la hipótesis no demostrada de que la viruria podría preceder a la viremia, y esta última ser responsable de la infección cerebral. Si bien la carga viral del PJC en la orina, en las células mononucleares o en el plasma podrían correlacionar con la inmunosupresión, carece de valor para predecir la aparición de la LMP. Está demostrada la persistencia del PJC en el cerebro. El ADN viral fue localizado en la glía, pero no en las neuronas, lo que sugiere que el virus llega al cerebro en los sujetos inmunocompetentes. Se postuló que en la persona inmunosuprimida se expresaría el genoma viral e iniciaría su ciclo lítico.

La LMP es una entidad de mal pronóstico a pesar de que su mortalidad disminuyó a partir del empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La LMP carece de síntomas patognomónicos y sus manifestaciones habituales son la demencia progresiva, las alteraciones motrices y la ceguera, las cuales son difíciles de diferenciar de las recaídas de la EM. El diagnóstico se realiza mediante la detección del PJC por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido cefalorraquídeo y por resonancia magnética. Desde la introducción de la TARGA ha disminuido la sensibilidad de la PCR debido a la reducción de la carga viral. A pesar de que existen muy pocos casos de LMP, se han encontrado falsos negativos para la determinación del PJC. La resonancia magnética es un método sensible pero existen varios marcadores inespecíficos. La imagen clásica corresponde a la aparición de anomalías hiperintensas multifocales y asimétricas de la señal en la sustancia blanca subcortical supratentorial, con una ausencia relativa de captación de contraste en la secuencia T2.

La recuperación del sistema inmune es el único tratamiento eficaz para la LMP; no obstante, se asocia con el riesgo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. También se postuló que la plasmáferesis podría acelerar la recuperación de los sujetos tratados con NZ; sin embargo, la vida media farmacológica es superior a la del efecto biológico. A pesar de ello, el tratamiento no surtió el efecto esperado. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo multicéntrico y aleatorizado que evalúa el efecto terapéutico de la mefloquina en los pacientes con LMP.

Alteraciones inmunitarias de los pacientes con EM tratados con NZ

El NZ disminuye el tráfico linfocitario hacia los tejidos periféricos, por lo que se reduce la vigilancia inmunológica del SNC y permitiría la reactivación de una infección latente. En el líquido cefalorraquídeo de los pacientes tratados con NZ se verificó una disminución de los leucocitos totales, de los linfocitos CD4+, de los CD8+, de los B y de los CD138, además de una disminución del cociente CD4:CD8 similar a la de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana. También se observó una reducción de receptores de integrinas libres en la superficie de los linfocitos CD4+, lo que sería responsable de la disminución de la migración de estos linfocitos al SNC. La reducción del recuento celular

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

puede persistir hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento. La vida media biológica del NZ es de 11 días y los autores señalan que no se espera que su actividad biológica se extienda más allá de las 6 semanas. Se postuló que la disminución de las células presentadoras de antígenos sería responsable del efecto prolongado del NZ en las células CD4+. En un estudio realizado en material de autopsia de un paciente que murió de LMP mientras recibía NZ, se verificó la ausencia total de células CD4+ en los espacios perivasculares cerebrales, mientras que los valores de células CD8+ eran normales, inclusive la presencia de linfocitos citotóxicos específicos contra el PJC. La ausencia de las células CD4+ y de sus citoquinas impide el inicio de la respuesta antiviral.

Se postularon 2 mecanismos para explicar la reactivación del PJC: la inmunosupresión y el deterioro de la inmunovigilancia. Las células CD34+ son susceptibles a la infección por el PJC y expresan niveles elevados de VLA-4. En un trabajo previo se demostró que el NZ moviliza las células progenitoras CD34+ debido a la interferencia de la VLA-4 con la matriz extracelular. Además, el NZ aumenta los factores de transcripción para la diferenciación de los linfocitos B, lo que activaría a las células infectadas por el PJC en la médula ósea y provocaría la viremia que conduce a la LMP. No obstante, no está demostrado que la terapia con NZ aumente la incidencia de la viremia del PJC ni la extravasación de las células CD34+. Asimismo, existe escasa información acerca de la reactivación de otras especies virales latentes en el sistema nervioso como el herpes virus de tipo-6, el cual también fue asociado con la LMP y con la EM. Los efectos del NZ sobre el sistema inmune también podrían aumentar el riesgo de malignidad, lo que se basa en el hallazgo de 4 casos de melanoma en los pacientes tratados con NZ.

Determinación del riesgo de LMP

Está demostrado que el riesgo de LMP aumenta durante los primeros 2 años del tratamiento con NZ. La determinación serológica del PJC mediante ELISA permitió hallar anticuerpos anti PJC en más de la mitad de los pacientes con EM y en todos los casos que desarrollaron la LMP. En la opinión de los autores, estos resultados definen un grupo de pacientes con EM con un menor riesgo de sufrir LMP (46%). Los autores advierten que aún se requieren estudios prospectivos de mayor volumen para confirmar la sensibilidad y la especificidad de este ensayo, la realización de la pesquisa serológica del PJC en forma estandarizada, y definir estrategias para el tratamiento de los pacientes seropositivos y seronegativos.

En todos los sujetos que reciben NZ y se encuentran asintomáticos se debería realizar una resonancia magnética anual, en forma independiente de su situación serológica. Además, se les debería informar de los riesgos potenciales de LMP y de los tratamientos alternativos. En los pacientes de riesgo bajo la pesquisa serológica anual es un método factible para excluir a quienes realizan la seroconversión, en cuyo caso deberían pasarse al grupo de alto riesgo.

Los autores destacan que no existen elementos confiables para clasificar el riesgo en los pacientes de alto riesgo. La determinación del PJC en el líquido cefalorraquídeo, la sangre o la orina, o los métodos que evalúan la función de las células T aún no pueden predecir el riesgo de la LMP en los sujetos asintomáticos. Sólo el seguimiento clínico por neurólogos especializados, probablemente en combinación con protocolos de resonancia magnética, podría reducir el riesgo en estos pacientes. Asimismo, no está demostrado que el tratamiento continuo con NZ asegure su eficacia. Señalan que sería necesario limitar el empleo del NZ a un determinado período en los pacientes con un menor compromiso de su EM si pertenecen al grupo de alto riesgo y, además, suspender el tratamiento durante un período en el que deberían recibir

alguno de los esquemas convencionales. En los individuos que padecen una forma agresiva de la EM, el NZ debería emplearse sólo como terapia de inducción. Actualmente estos algoritmos terapéuticos están en evaluación.

Conclusiones

El NZ está indicado sólo como monoterapia en los pacientes con EM que no responden a las terapias de primera línea, en quienes sufren de una EM agresiva o en quienes no toleran el tratamiento convencional. Su uso restringido se debe a la aparición de la LMP cuando el NZ se combina con interferón beta-1a. La LMP no es un efecto adverso del NZ ya que también se asoció con el empleo de otras drogas activas sobre el sistema inmune. Los autores creen que el tratamiento prolongado con NZ aumenta el riesgo de LMP. Además, enfatizan que dada la ausencia de una terapia eficaz para la LMP, es esencial realizar un diagnóstico precoz. Por este motivo, la pesquisa serológica del PJC permitiría un tratamiento diferencial de los pacientes, lo que requiere ser evaluado mediante ensayos clínicos controlados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118145

3 - Tratamiento de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson en la Actualidad

Salawu F, Olokoba A, Danburam A

Federal Medical Centre, Yola, Nigeria; University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria

[Current Management of Parkinson's Disease]

Annals of African Medicine 9(2):55-61, Jun 2010

La creación de terapias neuroprotectoras o curativas para los pacientes con enfermedad de Parkinson es improbable por el momento. En cambio, existen opciones para mejorar la sintomatología que deben considerarse en caso de deterioro funcional.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que fue descrito por primera vez en 1817 y se caracteriza clínicamente por temblor, rigidez y bradicinesia. Su aparición resulta de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta*, donde puede observarse formación de cuerpos de Lewy. Dichos hallazgos también fueron verificados en las fibras nerviosas simpáticas posganglionares y el bulbo olfatorio, entre otras estructuras. En un primer momento, los pacientes con EP recibían tratamiento con anticolinérgicos, con resultados desalentadores. El descubrimiento de la levodopa en el siglo XX representó un avance terapéutico para esta población. En la actualidad existen diferentes abordajes terapéuticos. El objetivo del presente estudio fue evaluar las opciones disponibles para el tratamiento farmacológico de los pacientes con EP.

Cuándo iniciar el tratamiento

Elegir el momento de inicio del tratamiento de los pacientes con EP no es simple. No existe información que permita indicar la utilidad de dicho tratamiento antes de la aparición de síntomas que afectan la vida del paciente. De hecho, el tratamiento suele iniciarse una vez que se alcanza cierto nivel de gravedad sintomática y déficit funcional ya que las drogas disponibles no modifican la progresión de la enfermedad. A la hora de iniciar el tratamiento debe considerarse la edad, la

gravidad de la enfermedad y las consecuencias de la terapia a largo plazo.

Opciones terapéuticas

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EP puede iniciarse con inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), agonistas dopaminérgicos y levodopa/carbidopa. Los pacientes que cursan las etapas iniciales de la enfermedad pueden beneficiarse mediante el tratamiento con drogas que mejoren la actividad dopaminérgica del estriado como la selegilina. Este IMAO-B disminuye el metabolismo de la dopamina, la formación de peróxido de hidrógeno y el estrés oxidativo. Por este motivo, se propuso que presenta propiedades neuroprotectoras. La amantadina es un antiviral que constituye otra alternativa viable ya que disminuye la signosintomatología en forma leve. La droga favorecería la liberación y disminuiría la captación de dopamina. No obstante, puede provocar alucinaciones y edemas y debe emplearse con precaución en ancianos. Su combinación con la levodopa podría ser de utilidad para disminuir las discinesias y las fluctuaciones motoras en pacientes de edad avanzada.

Los anticolinérgicos como el trihexifenidil y el mesilato de bantropina son empleados en forma ocasional en pacientes que no toleran la levodopa o en combinación con esta droga. Estos agentes pueden ser efectivos para disminuir el temblor pero no afectan significativamente la bradicinesia y la rigidez. El aumento rápido de la dosis puede ser tóxico y generar xerostomía, xeroftalmia, constipación y retención urinaria. Además, los anticolinérgicos deben emplearse con precaución en pacientes con glaucoma y en ancianos.

Los agentes que pueden corregir la depleción dopaminérgica presente en pacientes con EP son la levodopa, los estimulantes de los receptores dopaminérgicos y los inhibidores del metabolismo del neurotransmisor. La levodopa es la opción más eficaz y constituye el tratamiento de referencia. Clásicamente, su empleo tiene lugar en combinación con un inhibidor de la dopa decarboxilasa como la carbidopa o la benserazida. Estos últimos agentes disminuyen los efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares de la dopamina y aumentan la vida media y la biodisponibilidad de la levodopa. Entre los agonistas dopaminérgicos disponibles en la actualidad se incluye la apomorfina, el piribedil, la bromocriptina, la lisurida, la pergolida, el pramipexol, el ropinirol y la cabergolina, drogas menos eficaces que la levodopa. Finalmente, se mencionan a los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) como la tolcapona y la entacapona y los IMAO-B selegilina o rasagilina, cuyo empleo prolonga el efecto de la levodopa.

Drogas con efecto neuroprotector

A continuación se evaluará el posible papel neuroprotector de las drogas.

Agonistas dopaminérgicos

La administración de levodopa a largo plazo se asocia con la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias tardías que afectan la calidad de vida del paciente. Esto suscitó la creación de agentes alternativos como los agonistas dopaminérgicos, cuyo empleo resulta efectivo en pacientes con EP de inicio reciente o en presencia de fluctuaciones motoras con el fin de disminuir los periodos *off* o de deterioro de fin de dosis y retrasar la necesidad de administrar levodopa.

El pramipexol es un agonista dopaminérgico cuya administración disminuye notoriamente el riesgo de

complicaciones motoras y la pérdida de transportadores de dopamina en el estriado en comparación con la levodopa. También se informó que el pramipexol disminuye los periodos *off* un 17% en comparación con el placebo en pacientes tratados con levodopa. El pramipexol se emplea en dosis máximas de 4.5 mg/día divididas en 3 tomas y el aumento de la dosis debe ser paulatino. Entre sus efectos adversos se mencionan el aumento del riesgo de juego patológico, la compra compulsiva y la hipersexualidad, entre otros trastornos del control de impulsos. Esto debe tenerse en cuenta al administrar este fármaco.

El ropinirol resulta efectivo para controlar los síntomas y disminuye la incidencia de discinesias en comparación con la levodopa. Asimismo, el ropinirol enlentecería la degeneración de la sustancia *nigra* un 30% en comparación con la levodopa. El ropinirol debe emplearse en una dosis inicial de 0.75 mg divididos en 3 tomas diarias.

La pergolida tiene una afinidad elevada por los receptores dopaminérgicos D2 y es de utilidad para disminuir los síntomas motores en pacientes con EP. Además, su administración permite reducir de manera significativa la dosis de levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras. La dosis inicial de pergolida es de 0.05 mg y puede aumentarse 0.1 a 1.5 mg/día durante 12 días. Su administración puede asociarse con un aumento de la frecuencia de valvulopatías debido a la activación de los receptores serotoninérgicos tipo 2B (5HT2B).

Puede sugerirse que los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos presentan un enlentecimiento de la neurodegeneración nigroestriatal. Asimismo, estas drogas tendrían un efecto neuroprotector, aunque la información al respecto es poco concluyente.

Levodopa

La levodopa es la droga más efectiva para disminuir la disfunción motora en pacientes con EP. Su empleo se asocia con una disminución de la bradicinesia y la rigidez, en tanto que el efecto sobre el temblor es variable. Su combinación con un inhibidor de la decarboxilasa permite disminuir el metabolismo periférico de la levodopa. Esto se asocia con un aumento de la proporción de droga que llega a la sustancia *nigra* y con una disminución de los efectos adversos periféricos.

De acuerdo con los resultados de un estudio realizado por el *Parkinson Study Group*, la administración de levodopa/carbidopa 150, 300 o 600 mg/día se asoció con una mejoría significativa del resultado de la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) en comparación con la administración de placebo. Una vez interrumpido el tratamiento, la mejoría disminuyó. Los resultados mencionados permiten indicar que la levodopa modifica el curso de la EP debido a un efecto neuroprotector sobre la sustancia *nigra* o al aumento de la neuroplasticidad de las redes neuronales. No obstante, la información al respecto es heterogénea. Por este motivo, es necesario contar con estudios adicionales.

Entacapona

La entacapona es un inhibidor de la COMT selectivo y reversible que aumenta los periodos *on* y disminuye los periodos *off*. La droga se administra junto con la carbidopa/levodopa y prolonga la vida media de la levodopa.

IMAO-B

De acuerdo con los resultados del estudio *Deprenyl and Tocoferol Antioxidative Therapy of Parkinsonism* (DATATOP), la selegilina modificaría el curso de la EP. No obstante, dicho efecto se vincularía con su acción sobre los síntomas de la EP. En otro estudio se observó una disminución de la progresión de la enfermedad y un retraso del deterioro de fin de dosis



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

ante la administración de selegilina en comparación con la administración de placebo. Sin embargo, la selegilina no retrasó la aparición de discinesias. De acuerdo con dichos resultados, los autores propusieron que la selegilina podría retrasar la progresión de la EP. La rasagilina es otro IMAO-B con propiedades antiapoptóticas y antioxidativas. De acuerdo con lo informado por el *Parkinson Study Group*, la administración de rasagilina modifica el curso de la EP.

Coenzima Q 10

La coenzima Q 10 tiene una acción antioxidante y bioenergética que protege a las neuronas dopaminérgicas en modelos de EP. En un estudio se evaluó el efecto de la administración de dosis altas de coenzima Q 10 a pacientes con EP en términos de deterioro clínico. La coenzima Q 10 se administró a individuos que no habían recibido levodopa y resultó en una disminución de la incapacidad de acuerdo con los resultados de la UPDRS. Los autores concluyeron que es necesario contar con información adicional para recomendar el empleo de esta coenzima en caso de EP.

Creatina

En diferentes estudios se sugirió que la creatina puede mejorar la función mitocondrial y que actuaría como antioxidante celular. Los investigadores del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke Neuroprotection Exploratory Trials in Parkinson Disease* (NINDS NET-PD) compararon la administración de creatina frente al uso de placebo en pacientes con EP. Si bien la creatina tuvo un efecto favorable, concluyeron que es necesario contar con información adicional para verificar si la creatina modifica el curso de la enfermedad.

Minociclina

La minociclina es un inhibidor de caspasas y de la oxidación nitróxica sintasa inducible, enzimas vinculadas con la apoptosis celular. En modelos de EP realizados en animales de experimentación se observó que la minociclina tiene un efecto protector ante la neurodegeneración dopaminérgica estriatal. Los investigadores del NINDS NET-PD informaron que luego de 12 meses de administración de minociclina o placebo, la disminución del puntaje de la UPDRS fue de 7.09 y 8.39, respectivamente. Se concluyó que la minociclina puede tener un efecto sobre el curso de la EP, aunque son necesarios estudios adicionales al respecto.

Conclusión

La EP es una entidad neurodegenerativa que comienza alrededor de los 60 años, cuya frecuencia aumenta a medida que lo hace la edad de la población. La creación de drogas con efecto curativo requiere, en primer lugar, la comprensión de la etiología de los trastornos neurodegenerativos. Si bien los mecanismos fisiopatológicos de la EP cada vez son más conocidos, la creación de terapias neuroprotectoras o curativas es improbable por el momento. En cambio, existen opciones numerosas para mejorar la sintomatología de los pacientes con EP que deben considerarse en caso de deterioro funcional. El objetivo del tratamiento debe ser la reversión de la disfunción en ausencia de efectos adversos y toxicidad. El pramipexol, el ropinirol, la levodopa, la selegilina, la rasagilina, la coenzima Q 10, la creatina y la minociclina podrían tener cierto efecto sobre el curso de la EP. Se desconoce si dicho efecto se relaciona con el enlentecimiento de la neurodegeneración, el aumento de la neuroplasticidad o una combinación entre ambos mecanismos. Por último, debe considerarse que hasta el momento no se afirmó el efecto neuroprotector de ninguno de estos fármacos.

4 - La Resonancia Magnética en la Esclerosis Múltiple: Revisión y Recomendaciones para la Práctica Clínica

Lövblad K, Anzalone N, Filippi M y colaboradores

Geneva University Hospitals, Ginebra, Suiza; San Raffaele University Hospital, Milán, Italia

[*MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice*]

American Journal of Neuroradiology 31(6):983-989, Jun 2010

La resonancia magnética es el mejor método neurorradiológico para el diagnóstico y la evaluación terapéutica de la esclerosis múltiple. Este trabajo resume la opinión de un comité de expertos acerca de los aspectos más relevantes para la práctica clínica.

La resonancia magnética (RM) cumple un papel cada vez más importante en el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). En combinación con los síntomas, provee el diagnóstico más precoz y confiable de esta enfermedad. Además, contribuye con el conocimiento de la fisiopatología de la EM y permite evaluar los efectos de la terapéutica en cada paciente y en los ensayos clínicos. Existen distintos protocolos de RM descritos para evaluar la EM, por lo que los expertos recomiendan el desarrollo de protocolos estándares basados en la información proveniente de la práctica clínica de mejor calidad.

El objetivo de este trabajo consistió en resumir las opiniones de un comité de expertos que discutieron acerca del empleo óptimo de la RM en el marco de la EM.

Aplicaciones diagnósticas

Si bien el diagnóstico de la EM se basa en el examen clínico, los criterios de McDonald fueron los primeros en incorporar las imágenes de las lesiones cerebrales y espinales obtenidas mediante la RM para el diagnóstico de la EM. Estos criterios fueron evaluados con el objeto de mejorar su aplicación en la práctica clínica. Si bien permiten ayudar a demostrar la diseminación de las lesiones, mejorar la evaluación de las lesiones espinales y simplificar el diagnóstico de las formas progresivas de la EM, fueron criticados debido a su complejidad y baja sensibilidad (60%).

Por su parte, los criterios de Swanton tienen una especificidad similar (87%) y mayor sensibilidad (72%) en comparación con los criterios de McDonald, pero la mayor parte de los médicos no los adoptaron. Las recomendaciones actuales avalan el empleo de los criterios de McDonald.

La EM se presenta de modo diferente en los sujetos asiáticos con respecto a las poblaciones occidentales. En el primer grupo predominan las lesiones ópticas y espinales, afecta a pacientes mayores de 35 años y el líquido cefalorraquídeo muestra elevada concentración de proteínas. En estos casos, los criterios de Poser son más apropiados que los de McDonald, por lo que el consenso de expertos estableció que estos últimos requieren modificaciones para esta población en particular.

La EM es una enfermedad por inmunocomplejos originada en los monocitos y en las células T, que ocasiona la inflamación de la sustancia blanca del sistema nervioso central responsable de la desmielinización axonal y el deterioro neurológico acumulativo. La RM permite detectar las alteraciones de la barrera hematoencefálica, la desmielinización y la gliosis provocada por la reacción autoinmunitaria. Además, este método permitió comprender el mecanismo de acción de los fármacos de primera línea.

Se demostró que los pacientes con síndrome clínico aislado e imágenes que sugieran EM muestran una probabilidad del 88% de presentar esta enfermedad en un plazo de 14 años y una posibilidad de un 82% en un plazo de 20 años. En el 80% de los pacientes que tiene recaídas frecuentes, el curso de la EM es progresivo. La progresión de la enfermedad varía entre los sujetos y las imágenes convencionales de RM poseen escasa correlación con los resultados clínicos. En un metanálisis se demostró que la RM por contraste con gadolinio tiene escasa capacidad para predecir las recaídas y la aparición de incapacidad. Según los autores, esta disociación entre la clínica y la radiología podría atribuirse a una valoración clínica y por RM deficientes, a la presencia de lesiones estratégicas y no estratégicas, el papel dual del sistema inmunitario en la destrucción y en la reparación tisular, los procesos neurodegenerativos, la presencia de alteraciones en la sustancia gris o blanca aparentemente normales y los procesos de adaptación y reorganización que compensan el daño provocado por la enfermedad. El consenso estableció que el pronóstico de la EM no se puede basar en las imágenes detectadas por RM.

Evaluación terapéutica

La RM en T2 y en la secuencia T1 en contraste con gadolinio se emplea para evaluar la eficacia de las distintas terapias en los ensayos clínicos. Así se halló que el efecto máximo del interferón beta-1A aparece en el tercer mes de tratamiento. En un metanálisis se encontró una correlación importante entre las imágenes por RM y la eficacia de los tratamientos para evitar las recaídas. Los autores sugieren la evaluación del tratamiento mediante RM al tercer o sexto mes y, luego, al año de tratamiento. La ausencia de cambios en la RM en un paciente asintomático avala la decisión de no modificar el tratamiento. La detección de nuevas lesiones o el incremento de éstas podrían indicar la necesidad de una nueva estrategia terapéutica. El consenso de expertos estableció que se necesita mayor cantidad de información para avalar el papel de la RM en el control de la respuesta terapéutica en la práctica clínica diaria.

Existe una tendencia hacia el inicio precoz del tratamiento de la EM, de modo que casi todos los pacientes reciben tratamiento luego del primer evento. Mediante ensayos clínicos controlados con placebo se ha demostrado que el tratamiento precoz con interferón beta puede disminuir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión hacia la incapacidad. Estos hallazgos fueron avalados por el uso de la RM con contraste con gadolinio. No obstante, la mayor parte de estos trabajos se efectuó a corto plazo, excepto uno, que realizó un seguimiento de 1 504 pacientes durante 7 años. El consenso estableció que la iniciación precoz del tratamiento beneficia la mayor parte de los pacientes y que la RM, al facilitar un diagnóstico precoz, permite iniciar el tratamiento.

Técnicas y protocolos de la RM

La RM convencional es un método eficaz, permite encontrar hallazgos compatibles con EM en el 95% de los pacientes con manifestaciones clínicas de esta enfermedad. La RM es superior a otros métodos de diagnóstico por imágenes: permite hallar las placas de EM y precisar su localización, la morfología, la intensidad de señal y el grado de captación del contraste. En la etapa aguda, estas placas aparecen como áreas redondeadas con intensidad elevada en T2. El refuerzo con gadolinio en T1 se relaciona con el daño de la barrera hematoencefálica ocasionado por la inflamación. El refuerzo se presenta de dos modos: de modo uniforme en las lesiones nuevas y en forma de anillo en la reactivación de las lesiones más antiguas. Las lesiones que no presentan refuerzo son consecuencia de los primeros episodios de la enfermedad.

La RM con imagen ponderadas en T2 es el método más sensible para demostrar la diseminación de la enfermedad, en tanto que las imágenes contrastadas ponderadas en T1 tienen mayor especificidad. Las placas ubicadas en la interfase callososeptal y perivenular son hallazgos específicos de la EM. Los hallazgos atípicos pueden simular tumores o vasculitis autoinmunes. En estos casos, la clínica y el laboratorio confirman el diagnóstico, lo que está considerado en los criterios de McDonald.

La RM permite localizar lesiones asociadas con neuritis óptica, neuromielitis óptica y EM espinal. Aproximadamente la mitad de los pacientes presenta neuritis óptica, que se refuerza con gadolinio. El compromiso de la médula espinal es frecuente en la EM y la mayor parte de los pacientes presenta compromiso cerebral y espinal. Sin embargo, la cuarta parte de los casos presenta lesiones espinales en forma exclusiva. Habitualmente, las lesiones se presentan en forma multifocal y asimétrica en el segmento cervical. El consenso de expertos afirma que la RM es el método óptimo de diagnóstico por imágenes y que su eficacia se incrementa cuando se la realiza con gadolinio.

Existen diversos agentes derivados del gadolinio, como el gadobutrol, el gadobenato de dimeglumina, el gadopentato de dimeglumina y el ácido gadoxético. Estos agentes se clasifican de acuerdo con su estructura molecular en macrocíclicos o lineales: los primeros son más estables y tienden a liberar menos iones de gadolinio, responsables de la fibrosis nefrogénica sistémica. Esta complicación no es frecuente y se caracteriza por la asociación de daño renal grave y engrosamiento de la piel, se presenta con mayor frecuencia vinculada con el uso de agentes lineales no iónicos. La dosis habitual de estos agentes es de 0.1 mmol/kg; sin embargo, la capacidad de detección de lesiones es mayor con concentraciones mayores (0.2 a 0.3 mmol/kg). El gadobutrol es el agente macrocíclico con mayor relaxividad, propiedad fisicoquímica de los materiales de contraste para RM que se relaciona con la capacidad de generar un contraste más eficaz.

Los expertos del consenso consideran que la estabilidad del agente que contiene gadolinio concierne a la seguridad de los pacientes con enfermedad renal. Así, finalizan que el gadobutrol es el agente que posee mayor estabilidad y permite reducir la secuencia de T1 con alta calidad de imágenes.

Los protocolos de RM varían ampliamente de acuerdo con los centros, la disponibilidad de equipamiento y la preferencia del profesional. Un protocolo exhaustivo debería incluir una exploración de localización, imagen con atenuación de fluidos (FLAIR [*fluid-attenuated inversion recovery*]) sagital, T2 y FLAIR axial, imágenes en T1 axial previas al contraste o posteriores a éste y, opcionalmente, imagen ponderada en difusión e imágenes tridimensionales ponderada en T1 con gradiente de eco dañado. Los expertos recomiendan un protocolo más sencillo que permita ahorrar tiempos y costos, que incluye imágenes en eco-dual y FLAIR axiales de todo el cerebro para detectar lesiones de la sustancia gris; en forma opcional, imágenes realizadas en la misma secuencia pero sagitales, para detectar las lesiones del cuerpo caloso. Además, obtener imágenes contrastadas en T1 y, en forma opcional, imágenes ponderadas en difusión. Los expertos proponen evitar la secuencia en T1 sin contraste, debido a que provee poca información, y consideran que este protocolo permite estandarizar el diagnóstico de la EM. Además, recomiendan el empleo sistemático de estudios con contraste con gadolinio en la dosis usual. Asimismo, señalan que se están desarrollando nuevas modalidades de RM y de materiales de contraste.

Conclusiones

El comité de expertos concluyó que la RM es fundamental para el diagnóstico y la caracterización de la EM de acuerdo

con los criterios de McDonald. Advierten que este método no es eficaz para predecir el curso de la enfermedad y que las decisiones clínicas no deberían tomarse en forma exclusiva sobre la base de estas imágenes. Además, enfatizan en que debería adoptarse un protocolo de examen de acuerdo con los criterios de McDonald, aunque éstos deberían modificarse para los pacientes asiáticos. El consenso recomienda la exploración del cerebro con RM en las formas clínicas que no comprometen la médula espinal; en caso de compromiso medular, ésta debería ser la primera estructura a evaluar. Los autores concluyen con la recomendación de un protocolo estandarizado de evaluación que incluya el estudio con contraste con la dosis usual de gadolinio, las secuencias de eco-dual y FLAIR de todo el cerebro, eco-dual previo al contraste y con una secuencia contrastada en T1. Por último, señalan que deben emplearse puntos de referencia para comparar los estudios seriados.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118136

5 - Angiografía por Resonancia Magnética para la Evaluación de las Arterias Vertebrales en los Pacientes con Artritis Reumatoidea

Zenmyo M, Ijiri K, Komiya S y colaboradores

Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japón

[Magnetic Resonance Angiography for Vertebral Artery Evaluation in Rheumatoid Arthritis Patients]

Neurosurgery 66(6):1174-1180, Jun 2010

Más del 30% de los enfermos con artritis reumatoidea presenta estenosis, oclusión u otras anomalías de las arterias vertebrales. La identificación de dichos trastornos, por ejemplo mediante angiografía por resonancia magnética, es decisiva antes de la cirugía de la columna cervical.

En la artritis reumatoidea (AR), el compromiso de la columna cervical y especialmente de la articulación atlantoaxial (AA) es común. La mielopatía cervical es uno de los principales síntomas asociados con las lesiones cervicales superiores. La fusión quirúrgica de la articulación AA con los procedimientos de Magerl o de Goel se asocia con buenos resultados. Sin embargo, en ambas intervenciones es necesaria la inserción transarticular de tornillos en C1 y C2, un paso que se asocia con un riesgo elevado de daño de las arterias vertebrales (AV); la incidencia de esta complicación es del 0% al 8.2% según las series.

El daño vascular incluye disección, aneurismas o pseudoaneurismas, hematoma intramural o de la subintima y oclusión. El riesgo, además, sería mayor en los enfermos con AR por las características de las AV en estos casos. Cabe destacar, añaden los autores, la importancia de la evaluación no sólo del segmento V2 (del foramen transverso C6 al foramen transverso C2) sino de todos los segmentos de las AV antes de la intervención y de la colocación de los tornillos. De hecho, en presencia de una AV aplásica, hipoplásica o con obstrucción en los segmentos V1 o V2, la lesión en la AV contralateral dominante podría tener consecuencias fatales. En estos casos se debe modificar la técnica quirúrgica.

La presente investigación tuvo por objetivos evaluar las AV entre los segmentos V1 (desde la arteria subclavia hasta el

foramen transverso C6) y V3 (desde el foramen transverso V2 hasta la duramadre del foramen mayor) con la finalidad de identificar los hallazgos patológicos en los pacientes con AR. Para ello, los autores utilizaron angiografía por resonancia magnética (ARM).

Materiales y métodos

Entre 2000 y 2006 se evaluaron 47 pacientes con AR diagnosticada según los criterios de la *American Rheumatism Association* de 1987, derivados para cirugía de la columna cervical. Los hallazgos se compararon con los de 46 controles, sin antecedente de enfermedad vascular. La falta de visualización de un segmento de la AV se consideró oclusión, mientras que la estenosis se estableció en presencia del 70% o menos de señal.

Las determinaciones radiológicas se efectuaron en proyección lateral de la columna cervical para observar la subluxación anterior AA (SAA), la subluxación vertical (SV) y la subluxación subaxial. La SAA se diagnosticó cuando el intervalo atlantodental (IAD) en la columna cervical en flexión fue de más de 3 mm. La SV se estimó con el método de Ranawat o con el método de Redlund-Johnell. En el primer caso, recuerdan los autores, los valores normales son de más 13 mm en las mujeres y superiores a los 15 mm en los hombres; en el segundo caso, los valores normales son de más de 28 y de más de 34 mm, respectivamente. La subluxación subaxial se definió en presencia de un desplazamiento de más de 3 mm en relación con la vértebra inferior subyacente, con el cuello en flexión o en extensión. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t*.

Resultados

El 8.5% (n = 4) de los enfermos con AR presentaron oclusión de las AV; en estos 4 pacientes se comprobó SV grave (valor promedio con el método de Ranawat de 6.7 mm y valor promedio con el método de Redlund-Johnell de 18.2 mm). Además, presentaban SAA leve (IAD promedio de 4.06 mm). El nivel de oclusión fue entre C7 y T1 en tres enfermos y entre C1 y C2 en el paciente restante. Los 4 sujetos sólo referían dolor del cuello.

La ARM reveló estenosis de las AV en 9 de los 47 pacientes (19.1%); todos tenían SAA moderada con IAD promedio de 5.1 mm y SV moderada (valor promedio Ranawat de 9.4 mm y valor promedio Redlund-Johnell de 21.8 mm).

Se registraron diferencias significativas entre los controles y los pacientes con estenosis u oclusión en los valores Ranawat y Redlund-Johnell pero no en los valores del IAD. En el grupo con oclusión, la AR llevaba 20, 21, 23 y 30 años, mientras que la enfermedad en el grupo con estenosis tenía una duración mucho más variable (4 a 45 años). No se encontraron relaciones sustanciales entre la duración de la AR y las anomalías de las AV; por ende, agregan los expertos, la gravedad y no la duración de la AR sería un factor importante en términos de las lesiones vasculares. De hecho, la gravedad de la SV se correlacionó con la presencia de anomalías vasculares en los enfermos con AR.

En 3 pacientes (6.4%) se encontraron otras anomalías vasculares; en dos sujetos se comprobaron AV con curso aberrante (*high-riding*) entre C1 y C2 y en el tercer caso se observó una duplicación de la AV. Sólo un individuo del grupo control tuvo estenosis a nivel de C7, sin trombosis. En cambio, no se encontraron anomalías u oclusiones.

Entre los 9 enfermos con AR y diabetes, la ARM reveló una estenosis y 2 oclusiones. El 50% de las oclusiones (2 de 4) se comprobaron en sujetos con AR y diabetes. Un caso de estenosis se observó en un enfermo con hipercolesterolemia. Por el contrario, los 2 pacientes con hipercolesterolemia y el sujeto con diabetes del grupo control tuvieron

hallazgos vasculares normales. Globalmente se detectaron anomalías vasculares en 16 enfermos con AR (34%) y en un control (2%). Ninguno de ellos refería síntomas neurológicos.

Discusión

El compromiso de la columna cervical es frecuente en los pacientes con AR; las vértebras cervicales se comprometen en el 15% al 70% de estos enfermos. Los cambios degenerativos del complejo AA ocasionan trastornos neurológicos y reducen la expectativa de vida. De hecho, en un estudio previo realizado por los autores, el pronóstico de los pacientes con AR y mielopatía no sometidos a cirugía fue muy desfavorable, con un elevado índice de mortalidad. Es por ello que muchos grupos recomiendan la fusión quirúrgica AA con tornillos transarticulares, con lo cual se logran resultados muy satisfactorios. No obstante, el procedimiento no es sencillo y se asocia con un riesgo considerable de daño potencialmente fatal de las AV. En un trabajo, los índices de complicaciones fueron del 4.1% por paciente y del 2.2% por cada tornillo insertado. Más aún, la AR sería un factor de riesgo significativo de AV con curso aberrante, de forma tal que la evaluación vascular prequirúrgica es fundamental.

En el presente estudio con ARM se encontró un elevado índice de anomalías de las AV en los segmentos V1 a V3 en los enfermos con AR, en comparación con los controles. La mayoría de los casos de estenosis y de oclusión se comprobó en el segmento V1; los hallazgos son muy importantes para determinar el mejor abordaje quirúrgico. De hecho, en muchas ocasiones, el procedimiento planificado debe ser modificado.

La mayoría de los enfermos con lesión de la AV no refieren síntomas como consecuencia del suficiente flujo sanguíneo colateral por la AV contralateral y por las arterias comunicantes posteriores; sin embargo, esta situación no siempre ocurre, sobre todo en los enfermos con un círculo de Willis con determinada morfología. En el 10% de las personas, el aporte sanguíneo de dicha estructura depende exclusivamente de la arteria basilar. En estos casos, el daño de las AV puede ser mortal. Por ende, añaden los expertos, en los enfermos con oclusión o estenosis de las AV debe realizarse ARM de la arteria basilar.

Si bien la angiografía es un procedimiento diagnóstico muy útil, puede asociarse con diversas complicaciones, entre ellas, amnesia retrógrada y ceguera cortical. Por el contrario, la ARM es un procedimiento menos invasivo y más útil para demostrar anomalías de las AV. Además, permite la evaluación de todos los segmentos vasculares (V1 a V3) en un único examen y sin exposición a radiación. En opinión de los expertos, la ARM sería el procedimiento de elección para evaluar las posibles anomalías en las AV. El estudio Doppler, en cambio, no suele ser de utilidad para detectar lesiones en C1 y C2, especialmente en los enfermos con AR.

La ARM también tiene sus desventajas, especialmente en relación con resultados falsos positivos en el caso de vasos pequeños con flujo lento. Cuando los hallazgos no son categóricos, la angiografía por sustracción digital o la angiografía por tomografía computarizada antes de la intervención pueden ser de ayuda.

En el estudio, alrededor del 30% de las anomalías vasculares se encontraron en pacientes con diabetes o hipercolesterolemia, de forma tal que éstas no estarían asociadas exclusivamente con factores mecánicos atribuibles a la subluxación sino también con factores estructurales relacionados con las enfermedades subyacentes.

Conclusión

Las anomalías de las AV son frecuentes en los pacientes con AR; la ARM reveló que la mayoría de las estenosis se

localiza en los segmentos V1 y V2. En opinión de los expertos, la ARM debería considerarse el primer procedimiento diagnóstico antes de la cirugía cervical ya que permite una evaluación de todos los segmentos arteriales en un único examen y sin exposición a radiación.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118131

6 - Dificultades en la Diferenciación entre Abscesos y Tumores Cerebrales mediante Resonancia Magnética con Difusión

Mortimer A, O'Leary S, Bradley M, Renowden S

Severn School of Radiology, Bristol, Reino Unido; Frenchay Hospital, Bristol, Reino Unido

[Pitfalls in the Discrimination of Cerebral Abscess from Tumour Using Diffusion-Weighted MRI]

Clinical Radiology 65(6):488-492, Jun 2010

Si bien los abscesos se describen como de aspecto hiperintenso en las imágenes de resonancia magnética con difusión, y de aspecto hipointenso en la del coeficiente de difusión aparente, este patrón se observa también en ciertos casos de tumores cerebrales.

Establecer la diferencia entre un absceso cerebral y un tumor con necrosis, que se visualizan como lesiones con refuerzo en anillo, resulta difícil con métodos como la tomografía computarizada (TC) con contraste o la resonancia magnética (RM) convencional; en estos casos suele recurrirse a la RM con difusión (RMD), que se basa en la difusión de agua. En general, los abscesos cerebrales aparecen como lesiones hiperintensas en la RMD, debido a la restricción de la difusión, lo que se corresponde con una intensidad disminuida en las imágenes de coeficiente de difusión aparente (CDA). Por el contrario, las áreas necróticas de los tumores cerebrales se muestran hipointensas en las RMD e hiperintensas en las de CDA, ya que la difusión de agua no estaría restringida. Los autores presentan el caso de un paciente con una lesión cerebral que reunía las características de un absceso, pero que resultó ser una metástasis cerebral de un carcinoma pulmonar de células escamosas. Como explicación, plantean la hipótesis de que la configuración densamente compactada de las células tumorales y su relación elevada núcleo-citoplasma (lo que se comprobó en el examen histológico) habrían limitado la difusión de los protones del agua, tanto dentro como fuera de la célula. Esta restricción deriva en una disminución de la velocidad de difusión aparente y en un aumento en la señal en la RMD, similar a lo descrito para los abscesos. También discuten otros métodos para ayudar a la diferenciación entre abscesos y tumores con necrosis, como la espectroscopia por RM.

Informe del caso

El caso presentado es el de una mujer que consultó por cefaleas progresivas de 10 días de evolución, con dificultades para la concentración y trastornos mnésicos. El examen no mostró alteraciones neurológicas focales, pero sí un estado confusional leve. La TC de encéfalo mostró una lesión a nivel frontal con refuerzo en anillo y edema perilesional con escaso efecto de masa. Una radiografía de tórax no mostró alteraciones.

La RM confirmó la presencia de una lesión hipointensa en T1 con refuerzo en anillo con la administración de gadolinio,

e hiperintensa en T2, con una restricción de la difusión en la RMD, con hiperintensidad, y con hipointensidad en las imágenes de CDA.

Se planteó el diagnóstico de absceso cerebral y se procedió al tratamiento quirúrgico. En éste, los extendidos histológicos iniciales no indicaron la presencia de pus, sino de células tumorales, lo que implicó la realización de una craneotomía frontal con extirpación del tumor. El informe anatomopatológico señaló la infiltración de la sustancia blanca por un tumor de células escamosas y algunos focos de necrosis tumoral sin signos de hemorragia.

Una TC de tórax reveló la presencia de una masa tumoral de 45 mm en el pulmón izquierdo (no visible en la radiografía) muy cercana a la aorta torácica, y adenopatías homolaterales y contralaterales asociadas. El cuadro resultaba compatible con un carcinoma broncogénico primario.

Discusión

La diferenciación entre un absceso cerebral y un tumor cerebral con necrosis resulta difícil con los métodos de TC con contraste o RM convencional. En general, el absceso aparece con hipointensidad central en T1 y con hiperintensidad en T2. La administración de contraste resulta en un refuerzo periférico, con lo que la pared del absceso aparece hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. Sin embargo, estos rasgos también pueden verse en los casos de tumores cerebrales quísticos o necróticos, por lo que no son específicos.

La RMD, que informa acerca de la difusión del agua, es una prueba que se usa habitualmente para ayudar al diagnóstico diferencial. Diversos informes sugieren que la intensidad de la señal del pus en el absceso cerebral en las RMD es notablemente distinta de la del área quística o necrótica de un tumor. Usualmente, los abscesos se presentan como hiperintensos debido a la restricción en la difusión del agua, con una baja densidad en las imágenes de CDA. Por el contrario, las áreas necróticas de los tumores cerebrales muestran una señal de intensidad disminuida en las RMD y un aumento en los valores de CDA en relación con el parénquima normal, ya que generalmente no hay restricciones al pasaje del agua.

Aún no se comprende cabalmente la razón de la restricción a la difusión del agua. Se postula que se debería al aumento de la viscosidad del líquido proteináceo, que contiene altas concentraciones de bacterias y células inflamatorias. La unión de las moléculas de agua a otras moléculas grandes, como el fibrinógeno en el pus, también podría contribuir a la restricción de la difusión de agua.

Sin embargo, cada vez hay más informes acerca de tumores cerebrales cuyas características en las RMD se asemejan a las descritas para los abscesos, lo que sugiere que dichas características no son patognomónicas de estos.

Otras lesiones cerebrales que presentan señales hiperintensas en las RMD incluyen las sobreinfecciones piógenas de tumores cerebrales, las áreas de necrosis por radiación y las metástasis con necrosis. En este último caso, se ha propuesto que las áreas de necrosis estéril por licuefacción podrían contener material semejante al pus con una alta concentración de polimorfonucleares. Las metástasis con hemorragias también pueden aparecer como lesiones de mayor intensidad en las RMD. El aumento de la intensidad de la señal podría deberse a un efecto de *T2 shine-through*, por el cual las lesiones con tiempos de relajación T2 prolongados suelen verse levemente hiperintensos en las RMD; sin embargo, este fenómeno puede diferenciarse de una verdadera restricción a la difusión con la imágenes de CDA.

En el caso presentado por los autores, el informe anatomopatológico no describió ni una alta proporción de polimorfonucleares ni signos de necrosis o hemorragia, y la

señal de baja intensidad observada con el CDA sugirió que el efecto mencionado anteriormente no sería responsable de la hiperintensidad vista en la RMD. Esto implica otra explicación. La hipótesis de los autores es que la relación núcleo-citoplasma elevada en las células tumorales en la metástasis hallada podría haber limitado la movilidad de los protones de agua intracelulares y que la disposición relativamente compacta de las células podría haber limitado la movilidad extracelular de dichos protones. Esta restricción habría generado una reducción en la velocidad de difusión aparente y un notable aumento en la señal de la RMD.

Los autores se plantearon la utilidad de otras opciones para discriminar los abscesos de los tumores, y analizaron el papel de la espectroscopia de protones por RM, que puede usarse con la RMD para aportar más información en este sentido. En relación con esto, mencionan un estudio en el que la sensibilidad y especificidad de la espectroscopia por RMN en las lesiones quísticas cerebrales con refuerzo en anillo eran de 96% y 100%, respectivamente, frente a valores de 72% y 100% para la RMD. En otro trabajo que analizó las ventajas del uso de la espectroscopia por RMN en el diagnóstico diferencial de lesiones quísticas intracraneales, se concluyó que la precisión del método era del 93.2%, la sensibilidad del 85.1%, la especificidad del 100%, el valor predictivo positivo del 100% y el negativo del 88.5%, mientras que en el caso de la RMN convencional todos los valores rondaban el 60%. Ese trabajo también señaló que el uso adicional de la RMD aumentaban las cifras señaladas a 97.7%, 95.2%, 100%, 100% y 95.8%, respectivamente.

El espectro de señal característico de los hallazgos asociados con los tumores quísticos o necróticos y los abscesos cerebrales incluye un aumento en los niveles de lactato (detectado en 1.3 ppm), un metabolito inespecífico producto de la glucólisis anaerobia. Sin embargo, en el caso de los abscesos también se observa un incremento en los de acetato (detectado en 1.92 ppm), succinato (detectado en 2.4 ppm) y alanina (detectada en 1.5 ppm), así como de ciertos aminoácidos citosólicos como valina, leucina e isoleucina, que producen una inversión del espectro en 0.9 ppm, y se ha postulado que su especificidad *in vivo* para los abscesos cerebrales se acerca al 100%. Los aumentos de lactato, acetato y succinato provendrían de un aumento de la glucólisis y la fermentación por parte de los agentes infecciosos involucrados y se reconoce que los aminoácidos son productos finales de la acción de enzimas proteolíticas liberadas por los neutrófilos en el pus. Los abscesos también pueden presentar un escape de lípidos, que se detecta en 0.8-1.2 ppm. La diferenciación entre los lípidos y los aminoácidos citosólicos es importante, ya que los primeros aparecen tanto en tumores necróticos de la glía como en abscesos. De hecho, los tumores gliales muestran valores del espectro correspondientes a N-acetilaspártato en 2.2 ppm, colina en 3.2 ppm y fosfocreatina en 3 ppm. Estos metabolitos pueden detectarse en los gliomas pero no en los abscesos.

El diagnóstico de un absceso cerebral sobre la base de los hallazgos clínicos es difícil, y puede derivar en un deterioro importante en el estado del paciente si no es tratado. Aunque una lesión que aparece como hiperintensa en la RMD e hipointensa en las del CDA tiene más probabilidades de ser un absceso, los autores señalan que el caso presentado indica que la restricción a la difusión del agua no es patognomónica de este tipo de lesión. En estos casos debe considerarse el uso de métodos de diagnóstico alternativos como la espectroscopia de protones por RM.



7 - Tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne con Ciclosporina A: Estudio Multicéntrico, Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo

Kirschner J, Schessl J, Korinthenberg R y colaboradores

University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Alemania

[Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy with Ciclosporin A: A Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Multicentre Trial]

Lancet Neurology 9(11):1053-1059, Nov 2010

La terapia con ciclosporina A, aisladamente o en combinación con corticoides en forma intermitente, no mejora la fuerza muscular ni el rendimiento funcional en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

La frecuencia de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), un trastorno genético ligado al cromosoma X, es de alrededor de uno por cada 3 500 varones. El diagnóstico por lo general se realiza alrededor de los 4 años en presencia de debilidad muscular proximal que progresa hasta la pérdida total de la capacidad de deambular. En la segunda década de la vida, la mayoría de los enfermos presenta insuficiencia respiratoria y miocardiopatía dilatada. Antes de la utilización de la ventilación asistida no invasiva, la edad promedio en el momento del fallecimiento era de 19 años; en la actualidad, en cambio, la supervivencia es mayor.

Los corticoides (prednisona en dosis de 0.75 mg/kg/día o deflazacort en dosis de 0.9 mg/kg/día) son los únicos fármacos que se han asociado con un retraso en la progresión de la enfermedad. Diversos trabajos no controlados también refirieron mejoría de la función respiratoria y cardíaca y de la escoliosis en relación con el uso de corticoides, por mecanismos que todavía no se comprenden. Sin embargo, es muy posible que el beneficio observado obedezca a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. La utilización prolongada de corticoides, sin embargo, se asocia con numerosos efectos adversos; en los pacientes con DMD, los esquemas con corticoides en días alternos han sido menos eficaces.

La ciclosporina A es un agente inmunosupresor que se utiliza en numerosas enfermedades pediátricas inmunológicas y no inmunológicas. Dos estudios abiertos sugirieron la eficacia de la ciclosporina A en dosis de 5 mg/kg en la DMD; con dichos antecedentes, en la presente investigación los autores analizan la eficacia de la ciclosporina A en dosis más bajas en pacientes con DMD.

Pacientes y métodos

Fueron reclutados enfermos con DMD asistidos en diversos centros de la *German Muscular Dystrophy Network* [MD-NET] entre 2004 y 2007. Los pacientes incluidos tenían 5 años como mínimo y caminaban sin ayuda al menos 50 m. El diagnóstico de DMD se basó en los síntomas clínicos, en el aumento de los niveles de creatina quinasa en suero, en el estudio genético o en la biopsia muscular.

Los enfermos fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con ciclosporina A en dosis de 3.5 a 4 mg/kg/día en dos dosis o a recibir placebo. Después de 3 meses de terapia exclusiva con ciclosporina A, en todos los pacientes se agregó prednisona intermitente (0.75 mg/kg/día durante 10 días seguidos de 10 días sin medicación). El tratamiento combinado se mantuvo por 12 meses.

El criterio principal de valoración fue la función muscular, valorada con la escala del *Medical Research Council* (MRC), un instrumento útil para conocer la fuerza de 28 grupos musculares en los enfermos con DMD. Se calculó el puntaje de la MRC como porcentaje del puntaje MRC posible total (%MRC). El cambio en el %MRC a los 3 meses permitió conocer la respuesta a la ciclosporina A, mientras que la modificación del %MRC entre los 3 y los 15 meses determinó la respuesta al tratamiento combinado. También se efectuaron pruebas musculares con dinamometría. Los parámetros funcionales de evaluación incluyeron el tiempo necesario para caminar 10 m sin ayuda y el tiempo para levantarse de la posición supina. La calidad de vida se valoró con la versión alemana del KINDL. La seguridad de la ciclosporina A se analizó durante el tratamiento y a los 30 días de finalizado el estudio. Como marcador de la funcionalidad renal se midió el nivel de creatinina C. En los pacientes con elevación de la presión arterial o con niveles de creatinina C por encima de los valores normales, la dosis de la ciclosporina A se redujo en una cuarta parte. También se determinaron los niveles séricos de la droga.

El criterio principal de valoración se determinó en la población con intención de tratar; el cambio en el %MRC se analizó con modelos de regresión lineal que incluyeron diversas variables de confusión. La evolución libre de eventos (por ejemplo, pérdida de la capacidad de deambular) se calculó con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

En total, 77 enfermos fueron asignados al tratamiento con ciclosporina A y 76 recibieron placebo. Ocho pacientes de cada grupo no completaron los 15 meses del protocolo; 9 abandonaron prematuramente el estudio (6 en el grupo placebo y 3 en el grupo activo) por falta de eficacia.

A los 3 meses de terapia con ciclosporina A o con placebo no se registraron diferencias significativas en la fuerza muscular (%MRC); lo mismo ocurrió a los 15 meses, luego de 12 meses del tratamiento adicional con corticoides en forma intermitente.

El modelo de regresión reveló una diferencia entre los grupos en el %MRC de 0.7 puntos al tercer mes ($p = 0.67$), con un aumento en el grupo placebo de 0.05 por mes ($p = 0.45$) y una disminución en el grupo activo de -0.02 ($p = 0.81$). Los criterios secundarios de valoración (la fuerza, medida con dinamometría, las pruebas funcionales y la calidad de vida) no difirieron entre los grupos. Al inicio del estudio, 31 enfermos (15 del grupo placebo y 16 del grupo activo) no eran capaces de levantarse sin ayuda. Durante los 15 meses del estudio, 23 pacientes (13 y 10, respectivamente) perdieron dicha función y 16 sujetos (9 y 7, en igual orden) perdieron la capacidad de caminar 10 m sin ayuda. En los modelos de regresión de Cox con ajuste según la edad, los HR fueron de 0.75 y de 0.70, respectivamente, para la ciclosporina A respecto del placebo ($p = 0.56$ y $p = 0.39$, en igual orden).

El número de efectos adversos fue similar en ambos grupos; se produjeron cuatro efectos adversos graves en cada uno de los grupos, aunque ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento. La cantidad de pacientes con elevación de la presión arterial y con trastornos bioquímicos fue semejante en los dos grupos.

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación indican que el tratamiento durante 3 meses con 3.5 a 4 mg/kg de ciclosporina A no mejora la fuerza muscular ni los parámetros funcionales en los enfermos con DMD. Igualmente, el agregado de ciclosporina A a la terapia intermitente con



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

corticoides no se acompañó de beneficio importante alguno. Cabe destacar, sin embargo, que la terapia con ciclosporina durante 15 meses en total se asoció con un buen perfil de seguridad. Los trabajos previos con dicho fármaco han mostrado resultados variables. En opinión de los expertos, las dosis de ciclosporina superiores a las utilizadas en la presente ocasión no son recomendables porque el agente inhibe las vías de señalización mediadas por la calcineurina, esenciales para la correcta regeneración del tejido muscular. De hecho, los estudios en ratones revelaron que la ciclosporina A en dosis elevadas se asocia con efectos deletéreos sobre la morfología del músculo y con disminución de la fuerza muscular. Además, añaden, las dosis altas de este medicamento se asocian con daño renal y neurológico.

La ciclosporina A y los corticoides ejercen diferentes mecanismos de acción como inmunomoduladores. La ciclosporina A inhibe las células efectoras T y suprime la producción y liberación de citoquinas. Los corticoides, por su parte, podrían ser útiles en la DMD por la estabilización de las membranas de las fibras musculares, por el aumento de la reparación miogénica y por los cambios en la expresión de diversos genes. La mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos que participan en la DMD seguramente permitirá, en el futuro, un mejor abordaje terapéutico en estos enfermos. Asimismo, es posible que otros agentes inmunomoduladores, por ejemplo los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, puedan ser de alguna ayuda.

La administración intermitente de corticoides podría mejorar el perfil de toxicidad de estos agentes. Aunque en la presente investigación el esquema no fue eficaz, los resultados por ahora deben interpretarse con cautela.

Debido a que la DMD es una enfermedad muy rara, es difícil planificar estudios a gran escala para analizar la eficacia de los posibles fármacos. De allí la importancia de la colaboración de los distintos centros que asisten a estos enfermos. La red alemana representa un claro ejemplo en este sentido, concluyen los especialistas.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119975

8 - Levetiracetam Intravenoso en el Tratamiento de las Convulsiones Agudas en los Niños

Reiter P, Huf A, Knupp K, Valuck R

Children's Hospital, Aurora, EE.UU.; University of Colorado Denver, Aurora, EE.UU.

[*Intravenous Levetiracetam in the Management of Acute Seizures in Children*]

Pediatric Neurology 43(2):117-121, Ago 2010

El levetiracetam parece ser eficaz en los episodios convulsivos agudos en los niños, con mayor eficacia para las convulsiones simples e inferior para el estado epiléptico. La droga fue bien tolerada y los efectos adversos más frecuentes fueron los conductuales.

El anticonvulsivo levetiracetam fue aprobado por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos como tratamiento adjunto de las convulsiones parciales, mioclónicas y tónico clónicas generalizadas a partir de los 4 años, para la formulación oral, y desde los 16 años para la preparación intravenosa. Esta droga tiene características únicas, como su rápida absorción, con un 100% de biodisponibilidad, una

farmacocinética lineal, menos de 10% de unión a proteínas, la ausencia de metabolismo o biotransformación hepática; así como de interacción con otras drogas y alimentos. La falta de interacciones medicamentosas le otorga ventajas frente a otros anticonvulsivos como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el ácido valproico.

Los estudios en la población pediátrica, incluso de 1 mes de edad, demostraron la eficacia y tolerabilidad del levetiracetam tanto como monoterapia o como terapia aditiva en diversos tipos de convulsiones. La formulación intravenosa parece ser eficaz en los niños con convulsiones agudas o estado epiléptico; aunque hay pocos datos publicados al respecto.

Los autores describen su experiencia con el uso de levetiracetam en las crisis convulsivas agudas durante un período de 2 años en cuanto a las dosis, los subtipos de convulsiones, los efectos adversos, la eficacia en el control de las convulsiones y los predictores de resultados.

Pacientes y métodos

El diseño del estudio fue retrospectivo y comprendió la revisión de las historias clínicas de los lactantes y niños (hasta 18 años) que recibieron una dosis de levetiracetam intravenoso para el tratamiento de un episodio convulsivo agudo entre el 1 de septiembre de 2006 y el 1 de septiembre de 2008. La información recabada consistió en los datos demográficos, los referidos a la eficacia y tolerabilidad de la droga de interés, el subtipo de convulsiones, los agentes anticonvulsivos concomitantes y la dosis de levetiracetam.

La descripción de las convulsiones y sus tipos se basó en las historias clínicas y los registros electroencefalográficos. Se definió como convulsión aguda cualquier episodio que durase más de 5 minutos o la reiteración del episodio con requerimiento de tratamiento dentro de los 30 minutos.

Las convulsiones se clasificaron como simples, en serie y estado epiléptico. Este último se definió como convulsiones continuas con una duración superior a los 5 minutos o más de dos convulsiones leves luego de la recuperación incompleta de la conciencia. La eficacia o tasa de respuesta se definió como la duración del intervalo sin convulsiones luego del comienzo de la terapia con levetiracetam. Los intervalos sin convulsiones se establecieron en 1 hora, 12 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas. El criterio principal de valoración fue el logro de intervalos sin convulsiones. Se registraron los efectos adversos.

Con respecto a la metodología estadística, se realizó un análisis descriptivo y los datos se presentaron como media \pm desviación estándar o rangos y porcentajes. A fin de identificar los predictores de eficacia (tasa de respuesta clínica) se utilizó un análisis de regresión logística. Se empleó la prueba de *chi* cuadrado para determinar diferencias en la eficacia según la clasificación de las convulsiones. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Setenta y tres pacientes recibieron una dosis de levetiracetam intravenoso dentro de los 30 minutos del episodio convulsivo agudo en el período de estudio. La media de la edad fue de 5.53 ± 4.85 años (mediana 3.92 años; rango 1 día a 17.8 años) y la del peso de 21.5 ± 17.6 kg (mediana 15.18 kg; rango 3.6-99 kg); el 58% correspondió al sexo masculino. La media de la dosis de levetiracetam fue de 29.4 ± 13.5 mg/kg (rango 6.6-89 mg/kg). La mayoría de los participantes ($n = 54$; 74%) recibía medicación anticonvulsiva crónica (levetiracetam, fenobarbital, oxcarbazepina, topiramato, fenitoína, entre las más utilizadas) antes de la administración del levetiracetam intravenoso y la mayoría ($n = 49$; 67%) recibió medicación adicional durante el episodio convulsivo agudo (lorazepam, diazepam, fenitoína, midazolam, entre las más frecuentes). Es de destacar que

24 pacientes recibían levetiracetam como monoterapia. En conjunto, la media del número de medicamentos anticonvulsivos concomitantes (rescate más medicación crónica) utilizados fue de 2.53 ± 1.7 (1.07 ± 0.98 y 1.42 ± 1.29 , respectivamente).

Según las descripciones de la historia clínica o los registros electroencefalográficos, se identificaron once subtipos de convulsiones. La mayoría de los niños recibieron levetiracetam después de convulsiones en serie (79%), 12% por una convulsión simple y 8% por estado epiléptico. Los participantes con convulsiones simples presentaron la mayor tasa de respuesta al levetiracetam a la hora, 12, 24, 48 y 72 horas luego de la dosis de carga; mientras que se observaron menores tasas de respuesta para los niños con convulsiones en serie y estado epiléptico. El 89% de los pacientes permaneció sin convulsiones a la hora; pero esta tasa disminuyó en las evaluaciones posteriores. Los niños que recibieron solamente levetiracetam durante el tratamiento del episodio convulsivo agudo ($n = 24$) tuvieron en su mayoría convulsiones en serie ($n = 20$; 83%) y la droga demostró una elevada eficacia a la hora (100%) y a las 12-24 horas (87%-90%). La mayoría de los participantes recibieron el alta a las 48 horas ($n = 14$; 58%). Diez de los 24 niños no recibían medicación anticonvulsiva crónica; mientras que los 14 restantes recibían una media de 1.86 agentes anticonvulsivos. El análisis de regresión logística demostró que sólo la media del número de drogas anticonvulsivas concomitantes fue predictora de los resultados terapéuticos. Si bien la eficacia del levetiracetam fue buena, el 33% de los participantes requirió tratamiento anticonvulsivo adicional dentro de las 72 horas de la dosis de carga del levetiracetam debido a la recurrencia de las convulsiones. La tolerabilidad fue buena, con 12 efectos adversos registrados. Las reacciones adversas más comunes fueron los efectos conductuales (agresión, irritabilidad, cambios en el estado de ánimo, $n = 7$), seguidos por síntomas gastrointestinales, ataxia y aumento del apetito. A la mayoría de los pacientes (71%) se les indicó levetiracetam como terapia de mantenimiento dentro de las 24 horas de la dosis intravenosa de carga.

Discusión y conclusión

Comentan los autores, que los resultados de su estudio demuestran que los niños con convulsiones simples tuvieron mayor probabilidad de permanecer sin convulsiones luego de la dosis de carga de levetiracetam; mientras que lo contrario ocurrió con aquellos con estado epiléptico. La droga fue bien tolerada y los efectos adversos más frecuentes fueron los conductuales.

El levetiracetam es un anticonvulsivo de segunda generación, cuya utilización en el tratamiento agudo, a partir de la aparición de la formulación intravenosa, aumenta cada vez más en pediatría. El tratamiento agudo de las convulsiones en la emergencia se basa generalmente en las benzodiazepinas y fosfenitoína intravenosas; pero el levetiracetam es reconocido como una alternativa como medicación aditiva. Datos recientes indican que el levetiracetam en dosis de carga de 20-60 mg/kg permite la infusión de modo rápido y seguro en 5-6 minutos, con el logro de elevadas concentraciones séricas. Esta droga, como monoterapia, demostró su eficacia y seguridad hasta en pacientes de 1 mes de vida. Hay pruebas que avalan el uso de levetiracetam para los episodios convulsivos agudos y el estado epiléptico en los niños con fracaso terapéutico a otras drogas.

En la presente investigación, que incluyó pacientes de 1 día de vida con episodios convulsivos agudos, se demostró que la mayoría de los casos tratados con levetiracetam habían tenido un fracaso terapéutico con otros agentes. La indicación más frecuente para el levetiracetam fue el control de las convulsiones tónico clónicas. La mayoría de los pacientes

cumplieron el principal criterio de valoración, ya que lograron el cese de sus convulsiones y permanecieron sin ellas a la hora de la dosis de carga. La tasa de respuesta más alta fue para los niños con convulsiones simples, mientras que las inferiores fueron para las convulsiones en serie y el estado epiléptico. Este hallazgo está relacionado con la gravedad de las convulsiones y era esperable.

En un informe previo se documentó que los pacientes con convulsiones parciales tuvieron mayor probabilidad de responder que aquellos con convulsiones generalizadas, algo que no se observó en esta investigación en la cual no hubo influencias de la edad, el sexo o la clasificación de las convulsiones. El análisis de regresión logística del estudio presentado indica que el número de drogas anticonvulsivas concomitantes tuvo una influencia negativa sobre los resultados terapéuticos; algo ya registrado en otros ensayos.

Como limitaciones se señalan la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio y la falta de un grupo control. Por ello, resaltan que no es posible establecer conclusiones definitivas en cuanto a la eficacia o causalidad, aunque permite agregar información sobre el papel de este fármaco en los pacientes pediátricos con episodios convulsivos agudos.

En conclusión, el levetiracetam intravenoso parece ser eficaz en los episodios convulsivos agudos en los niños, con mayor eficacia para las convulsiones simples e inferior para el estado epiléptico. En las dosis estudiadas, el fármaco fue bien tolerado. El número de anticonvulsivos utilizados concomitantemente se asoció con los resultados terapéuticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119953



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



**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

Novedades seleccionadas

9 - El Síndrome de las Piernas Inquietas durante la Gestación Representa un Factor de Riesgo para la Aparición de la Forma Crónica Idiopática

Cesnik E, Caserra I, Manconi M

Neurology 75(7):2117-2120, Dic 2010

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) es un trastorno motor asociado con el sueño que se caracteriza por una sensación desagradable en las piernas que se agrava en reposo y por la noche y que mejora con el movimiento. Los pacientes con el SPI suelen presentar insomnio, antecedentes familiares y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño. El trastorno por lo general responde al tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

El SPI, señalan los expertos, tiene una prevalencia del 5% al 10% en la población adulta; predomina entre las mujeres. En la mayoría de los casos, el SPI es idiopático y se hereda en forma autosómica. La gestación representa un factor de riesgo del SPI: induce su aparición o agrava las formas que existen antes del embarazo. La frecuencia del SPI durante el embarazo es del 26% al 30%, con un pico en el último trimestre. La etiopatogenia del SPI que aparece durante la gestación (SPIg) no se conoce; sin embargo, el antecedente familiar del síndrome y haber tenido varios partos son factores predictivos independientes del SPIg.

La mayoría de las enfermas que presentan por primera vez el SPI durante la gestación se recupera luego del parto; por lo tanto se suele considerar que el trastorno es transitorio y que tiene un pronóstico benigno. Sin embargo, no se han publicado estudios de seguimiento a largo plazo que permitan conocer estos aspectos con exactitud. La presente investigación tiene por objetivo primordial determinar si el SPIg representa un factor de riesgo del SPI crónico idiopático.

Esta investigación prospectiva, con un seguimiento prolongado, es una extensión de un amplio trabajo epidemiológico realizado con anterioridad. En dicho estudio se valoró la prevalencia del SPI en 606 mujeres de 31.8 años en promedio, reclutadas entre 2000 y 2002. Las participantes fueron entrevistadas dos días después del parto y, en ese momento, se clasificaron en tres grupos: 1) 445 mujeres sanas, sin SPI en el embarazo y sin antecedentes personales del trastorno; 2) 60 pacientes con antecedente de SPI y con SPI durante la gestación y 3) 101 mujeres en quienes el SPI apareció por primera vez durante la gestación. A los 6 meses del parto, sólo el 5% de estas últimas todavía refería el SPI. En la presente investigación, los autores entrevistan a estas últimas participantes después de un intervalo promedio de 6.5 años y a un grupo de mujeres sanas comparables en edad.

Después de 77.3 meses en promedio pudieron ser entrevistadas nuevamente 74 de las 101 mujeres con SPIg y 133 mujeres sanas. En la ocasión se aplicó la misma entrevista que se había utilizado en el estudio original. El diagnóstico del SPI se estableció en presencia de los cuatro criterios propuestos por el grupo de estudio del síndrome (IRLSSG), con una frecuencia de por lo menos tres veces por mes o de cuatro veces en dos meses consecutivos desde la entrevista telefónica a los 6 meses del parto y la última entrevista. Se

excluyeron las pacientes con otros trastornos asociados con el SPI, entre ellos, insuficiencia renal, artritis reumatoidea y trastornos neurológicos o del sueño. Tampoco se consideraron las mujeres con cualquier tipo de tratamiento farmacológico crónico. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los *odds ratio* (OR).

La muestra final de análisis incluyó 74 pacientes de 38.15 años en promedio con SPIg y 133 controles de 37.85 años en promedio. Durante el seguimiento se diagnosticó el SPI en 28 mujeres, con una prevalencia total de 13.5%: 10 en el grupo control (prevalencia del 7.5%) y 18 entre las pacientes con SPIg (prevalencia del 24.3%). Las mujeres con SPIg tuvieron 4 veces más riesgo de presentar SPI con posterioridad, en comparación con las enfermas sin dicho antecedente (OR de 3.9).

A lo largo de la observación, 33 mujeres del grupo control y 24 pacientes con SPIg quedaron embarazadas. Sólo una paciente del primer grupo presentó el SPI durante la nueva gestación (3%) mientras que entre las enfermas con antecedente de SPIg, la frecuencia fue del 58.3% (n = 14); OR de 44.8. En conjunto, ninguna paciente del grupo control y 4 enfermas del grupo con SPIg presentaron SPI crónico, sin remisión después de la gestación.

Durante el seguimiento, la incidencia del SPI transitorio o crónico por 1 000 personas/año fue de 27.7, es decir 56 en el grupo con SPIg y 12.6 en el grupo control. Por lo tanto, el SPI que aparece durante la gestación eleva considerablemente el riesgo del SPI en los años posteriores de la vida (RR de 4.4). La incidencia del SPI en su forma crónica fue de 34.4 por 1 000 en el grupo de SPIg y de 11.5 en el grupo control con un RR de 3.

El objetivo de este amplio estudio prospectivo de seguimiento fue determinar si el SPI que aparece durante la gestación eleva el riesgo del síndrome en años posteriores de la vida. Los resultados revelan que la incidencia del SPI en las mujeres con antecedente de SPIg es cuatro veces mayor en comparación con el grupo control; además, alrededor del 60% de las pacientes con SPIg volvió a presentar síntomas en un nuevo embarazo. Las observaciones indican que el SPIg representa un fuerte factor predictivo del trastorno en su forma crónica idiopática así como también de la forma transitoria en una nueva gestación.

El trabajo reveló una incidencia del SPI en el grupo control de 12.6 por 1 000, similar a la incidencia anual referida en una población sana de Italia. Posiblemente, añaden los autores, la elevada prevalencia (7%) del SPI en el grupo control tenga que ver con tres factores conocidos de riesgo: el sexo femenino, el número de embarazos y la edad promedio por encima de los 35 años. Por ende, es probable que un seguimiento más prolongado revele cifras aun mayores.

La evolución a largo plazo de las mujeres con el SPI que aparece durante la gestación es variable; algunas pacientes presentan en el futuro la forma crónica, otras sólo vuelven a tener el síndrome en el contexto de un nuevo embarazo y en otras pacientes, los síntomas nunca reaparecen. La elevada prevalencia de antecedentes familiares en las mujeres con el SPI de la gestación, respecto del grupo control, sugiere fuertemente una base genética. De hecho, los estudios genéticos más recientes revelaron la importancia de determinadas variantes alélicas en regiones genómicas específicas como factor de riesgo del SPI. Es probable que las características genéticas influyan en la aparición del SPI idiopático, así como del SPI sintomático. La gestación sería, en este contexto, un factor precipitante sólo en aquellas mujeres genéticamente predispuestas.



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

Por último, señalan los autores, el pronóstico inmediato del SPI que aparece durante la gestación es muy bueno, pero la evolución a largo plazo es más incierta. Estas pacientes deben saber que los síntomas casi con seguridad desaparecerán luego del parto, pero que tienen un riesgo considerablemente mayor de presentar la forma idiopática crónica, años después. Los expertos recalcan la importancia de indagar siempre sobre el antecedente del síndrome en las enfermas que consultan por SPI idiopático.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/119950

10 - La Angiotomografía Permite la Detección Precoz de los Aneurismas Intracraneales Remanentes o Recurrentes

Kim B, Kim D, Won Y y colaboradores

Neurosurgery 66(6):1128-1133, Jun 2010

La incidencia de los aneurismas recurrentes luego del clipaje quirúrgico varía entre el 1.7% y el 19%, lo que representa un riesgo significativo de resangrado; por esta razón, distintos investigadores propusieron que estos aneurismas deben ser tratados nuevamente. Sin embargo, la reoperación presenta un riesgo elevado de complicaciones asociadas con el procedimiento. En algunos trabajos se comprobó que la embolización con espirales es una alternativa segura y eficaz a la reoperación para el tratamiento de los aneurismas recurrentes, aunque se desconoce la presentación clínica y su pronóstico.

El objetivo de este trabajo consistió en presentar la experiencia de la embolización con espirales de los aneurismas previamente clipados, como también los aspectos técnicos y pronósticos del procedimiento.

Los autores presentan un trabajo retrospectivo sobre 24 casos consecutivos de aneurismas recurrentes o remanentes sometidos a intervención por parte del servicio de neurocirugía de un hospital universitario de Corea. Todos los individuos habían sido tratados en forma previa mediante clipaje quirúrgico de los aneurismas. Se evaluaron las historias clínicas y los hallazgos radiológicos, como también los resultados clínicos y las complicaciones antes y después de la embolización con espirales. La *Glasgow Outcome Scale* (GOS) se empleó para determinar la situación clínica al momento del alta y durante el seguimiento.

El grado de oclusión de los aneurismas se dividió en tres grupos luego de la embolización: obliteración completa, cuello residual (cuando la mayor parte del saco aneurismático fue ocluida) y saco residual. El seguimiento angiográfico del 75% de los pacientes se realizó durante una media de 16 meses. Los resultados fueron categorizados en tres grupos: estable o mejorado, cuando el grado de oclusión del saco aneurismático mostró cambios mínimos o ninguna variación; recurrencia mayor, cuando apareció una variación en la región del cuello que no requirió un tratamiento nuevo, y recurrencia mayor, cuando el contraste relleno el saco aneurismático y se requirió un tratamiento nuevo.

El análisis estadístico se realizó mediante la formación de dos grupos: uno de resultados favorables (GOS entre 4 y 5) y otro de resultados adversos (GOS entre 1 y 3). El análisis univariado se efectuó mediante la prueba de χ^2 para evaluar los resultados clínicos con respecto a la edad, el modo de presentación y tamaño del aneurisma, el grado inicial de Hunt y Hess, el intervalo entre el clipaje y la embolización y el modo de presentación de la recurrencia. Las variables con un valor de

$p < 0.2$ fueron sometidas a análisis multivariado de regresión logística. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los autores analizaron 24 casos (11 varones) con una media de edad de 52 años. En 22 casos, los aneurismas se presentaron con hemorragia subaracnoidea y, en los restantes, mediante efecto de masa. En 8 pacientes, los aneurismas mostraron resangrado y, en los 16 restantes, se encontraron en las angiotomografías de seguimiento ($n = 12$) o mediante la angiografía con catéter ($n = 4$). El intervalo entre el clipaje y la embolización varió entre 8 días y 114 meses, con una media de 31 meses. Doce casos fueron tratados con un único catéter, 6 mediante un *stent*, 4 con catéteres múltiples, 1 con balón y catéter y uno, con balón y *stent*. En las angiografías posteriores a la embolización se comprobó obliteración completa en 19 sujetos y la presencia de cuello residual en los casos restantes. El índice de morbilidad permanente asociada con el procedimiento fue del 4.2% (un caso). No se produjo mortalidad ni resangrado durante el seguimiento. La presentación clínica con ruptura aneurismática luego del clipaje fue el único factor predictivo de resultados desfavorables ($p = 0.0007$).

Las dificultades técnicas o anatómicas durante la cirugía, el deslizamiento del clip y el crecimiento de un saco aneurismático como consecuencia de un clipaje incompleto fueron los factores que conducen a la recurrencia o a la presencia de los aneurismas remanentes luego del clipaje quirúrgico. Los aneurismas remanentes suelen ser sintomáticos e incluso pueden volver a sangrar. En la bibliografía consta que su incidencia varía entre un 4% y 19%; sin embargo, en un estudio de observación se halló que el índice de retratamiento de un aneurisma roto, previamente clipado, es del 1.7%. Los autores destacan que en este trabajo hallaron que el índice de resangrado fue significativamente mayor en los aneurismas ocluidos en forma incompleta frente a aquellos ocluidos en forma total (5% frente a 0.9%, respectivamente).

La mayor parte de los investigadores propone un nuevo tratamiento de estos aneurismas remanentes debido al riesgo significativo de hemorragia subaracnoidea, en especial en los pacientes jóvenes. No obstante, la reoperación tiene riesgo quirúrgico elevado, asociado con la cicatrización del aneurisma ya intervenido. Además, los autores advierten que el clipaje incompleto sugiere la presencia de dificultades técnicas durante la cirugía inicial. Esto condujo a la indicación de la embolización como método alternativo a la reoperación para el tratamiento de estos pacientes. Los expertos destacan que los resultados del presente estudio concuerdan con los de la bibliografía en términos de eficacia y seguridad.

Los autores advierten que el retratamiento mediante la embolización con espirales también debe enfrentar dificultades técnicas. En primer lugar, la presencia de los clips de la intervención inicial dificulta el campo de trabajo. En segundo lugar, estos clips alteran la estructura del aneurisma y la tornan desfavorable para la embolización. Así, señalan que la angiografía con reconstrucción tridimensional y el avance de las técnicas endovasculares permitirán superar estas dificultades. La técnica multicatéter, el desarrollo de balones de remodelación y de *microstents* neurovasculares permitirán superar las dificultades técnicas.

Los autores aclaran que, en este trabajo, encontraron 3 recurrencias graves luego de la embolización (17.6%) que requirieron un nuevo tratamiento y destacan que no se produjeron nuevos episodios de sangrado durante el seguimiento clínico medio de 24 meses.

El índice de recurrencia es compatible con la información brindada por la bibliografía actual y los índices de morbilidad y mortalidad son similares a los de la embolización primaria y la reintervención. La presencia de un intervalo inferior a un mes

entre el clipaje y la embolización es un factor de pronóstico adverso; esto también concuerda con trabajos previos.

En este estudio, la ruptura de un aneurisma luego de su clipaje fue el único factor predictivo significativo que se correlacionó con un resultado final adverso. De los 8 casos que se presentaron con ruptura aneurismática, el 62% tuvo un valor entre 1 y 3 en la GOS, mientras que, a excepción de un único caso, no se observó deterioro neurológico en los pacientes que se presentaron con aneurismas indemnes. Por este motivo, los autores afirman que la detección de la recurrencia o de los aneurismas remanentes es un aspecto de importancia para mejorar el resultado clínico de estos pacientes. Habitualmente, ante la sospecha de un aneurisma remanente se indica la angiografía posoperatoria, en tanto que la efectuada en forma intraoperatoria tiene un índice de 4% de falsos negativos para su detección.

Los autores destacan que dado el riesgo de resangrado y su correlación con resultados clínicos adversos, se recomienda la realización de estudios específicos por imágenes posoperatorios.

En esta serie, la tomografía computarizada permitió hallar el 75% de los aneurismas remanentes o recurrentes hallados o sospechados inicialmente. Dado que la angiotomografía es un estudio no invasivo que se puede realizar en forma ambulatoria, los autores la recomiendan para su uso de rutina durante el seguimiento posoperatorio.

Los investigadores concluyen que la embolización con espirales es un método seguro y eficaz para el tratamiento de los aneurismas remanentes o recurrentes luego del clipaje. Además, la presencia del sangrado luego de la intervención es el único factor predictivo de resultados clínicos adversos. Recomiendan el uso de rutina de la angiotomografía para el seguimiento posoperatorio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118133

11 - La Neurocisticercosis Puede Presentarse como Meningitis Aséptica Recurrente

Boulos M, Aviv R, Lee L

Canadian Journal of Neurological Sciences 37(6):878-880, Nov 2010

Debido a la mayor frecuencia de movimientos migratorios y turísticos, la neurocisticercosis (NCC) debería considerarse entre los posibles diagnósticos diferenciales de la meningitis aséptica recurrente, incluso en los países industrializados.

Se denomina NCC a la infestación del sistema nervioso central por la forma larvaria de *Taenia solium*. Esta enfermedad es una causa frecuente de epilepsia adquirida en aquellas naciones donde la parasitosis es endémica. Los quistes suelen localizarse en el espacio subaracnoideo, aunque pueden encontrarse también en el parénquima de los hemisferios cerebrales, el cuarto ventrículo y, ocasionalmente, a nivel de la médula espinal o de la unión cervicomedular.

Los autores de este ensayo describen el caso de una mujer de 35 años de origen salvadoreño, quien residía en Canadá pero había efectuado un viaje a su país natal cinco años antes. Asimismo, varios años previos a la consulta que motivó esta publicación, la enferma había sido evaluada por cefaleas recurrentes, con diagnóstico de meningitis aséptica sobre la base de los resultados de una punción lumbar.

En el contexto de un primer episodio de cefalea intensa y de duración prolongada, se corroboró un examen físico neurológico en límites normales, con una resonancia magnética del encéfalo que fue informada como normal. En el fondo de ojos se observó edema bilateral de papila. Pocos meses después, la revisión de las imágenes por parte de un segundo profesional permitió reconocer la presencia de un refuerzo leptomeníngeo por el contraste a nivel de la superficie anterior de la protuberancia y del surco parietooccipital. En el líquido cefalorraquídeo se comprobó aumento del recuento de leucocitos, con predominio de linfocitos, así como hiperproteíorraquia con hipoglucorraquia. Los cultivos para bacterias, virus, hongos y micobacterias fueron negativos.

Con el diagnóstico presuntivo de meningitis aséptica recurrente se indicó un tratamiento con amitriptilina y gabapentín. Pese a la mejoría en el examen oftalmoscópico, la paciente requirió otras dos internaciones por cefalea intensa y refractaria, con parestesias hemifaciales izquierdas y un evento de hemiparesia facial derecha. Los resultados de una nueva punción lumbar y de una segunda resonancia magnética de cerebro fueron similares a los de la primera internación. No obstante, en la segunda hospitalización se identificó una masa situada en la región posterior de la unión cervicomedular que se reforzaba en forma homogénea con la administración de gadolinio, en asociación con un refuerzo leptomeníngeo.

Se llevó a cabo una craniectomía con laminectomía de la primera vértebra cervical y exéresis parcial de la lesión, debido a su proximidad con la arteria vertebral. Mediante la evaluación histológica y una prueba de inmunotransferencia, se confirmó el diagnóstico de cisticercosis.

Se indicó tratamiento postoperatorio con dos ciclos de albendazol y un esquema de corticoterapia, con resolución de las cefaleas y recuperación de la funcionalidad previa.

Como consecuencia de su baja prevalencia, el enfoque de la NCC medular no se ha definido por completo, si bien se recomienda el abordaje quirúrgico. De todos modos, se describen casos de resolución por medio del tratamiento antihelmíntico y se ha enfatizado el diagnóstico mediante estudios por imágenes para evitar una cirugía innecesaria. En el presente trabajo se destaca el prolongado lapso que medió entre la exposición al parásito y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo cual se especula tanto con un período de incubación prolongado para la NCC como con la posibilidad de autoinfección por la presencia de ejemplares adultos en el tubo digestivo en el contexto de peristalsis inversa.

La presentación clínica de la NCC depende de la localización y el recuento de los quistes parasitarios en el sistema nervioso central, así como de la respuesta inmune del hospedero. En el caso descrito, se presume la participación de la ruptura de la lesión en el contexto de las agudizaciones de la enfermedad. Se hace hincapié en la posible presentación elusiva de la NCC, limitada a un refuerzo leptomeníngeo en las imágenes, en el contexto de cefalea intensa y meningitis aséptica recurrente. Por lo tanto, los investigadores proponen que, ante estos signos clínicos, la NCC debe considerarse entre los potenciales diagnósticos diferenciales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/119967

12 - Utilidad del Tratamiento Combinado con Lacosamida y Levetiracetam en Caso de Estado Epiléptico Refractario

Chen L, Haneef Z, Stern J y colaboradores

Seizure, Nov 2010

La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Commission* aprobaron el empleo de la lacosamida como adyuvante para el tratamiento de los pacientes que presentan crisis de inicio parcial. El objetivo del presente artículo fue describir el caso de un paciente con estado epiléptico motor simple tratado en forma exitosa con levetiracetam y lacosamida ante el fracaso de otras drogas antiepilépticas.

Paciente de 57 años con antecedente de traumatismo cerebral a los 25 años que le había generado un deterioro cognitivo y del lenguaje. Se presenta a la consulta acompañado por su familia, con debilidad en el brazo y la pierna derechos que generaban la caída de objetos y del propio paciente y se acompañaban por movimientos involuntarios. Siete años luego del traumatismo cerebral comenzó un cuadro de epilepsia que logró controlarse con fenitoína.

Al examen físico el paciente se encontraba orientado respecto de su propia persona, aunque se verificó desorientación en tiempo y espacio, discurso no fluido, perseveraciones y respuesta sólo ante órdenes simples. También se verificó hipertonia leve derecha y contracción rítmica del pulgar en reposo. El electroencefalograma (EEG) permitió apreciar enlentecimiento posterior izquierdo y ritmo epileptiforme occipital izquierdo con propagación centroparietal. Mediante la resonancia magnética nuclear (RMN) logró apreciarse encefalomalacia quística parietal, temporal y occipital izquierda e hiperintensidad en DWI/FLAIR. Dicho hallazgo coincidió con la presencia de crisis focales.

El paciente recibió tratamiento de emergencia con 2 mg de lorazepam por vía intravenosa. Al ingreso presentaba una concentración sérica de fenitoína de 4 µg/ml. Luego se le administró una carga de 1 000 mg de fosfenitoína seguida por 3 000 mg de levetiracetam intravenoso. La dosis de mantenimiento de las drogas fue 360 mg/día y 1 500 mg dos veces por día. No se observaron anomalías en los análisis de laboratorio. El monitoreo mediante EEG reveló una remisión breve de las crisis con enlentecimiento posterior izquierdo residual. Al día siguiente, el cuadro empeoró nuevamente, con crisis frecuentes de 50 a 60 segundos de duración a pesar de la administración de lorazepam. En menos del 10% de los eventos se registraron movimientos epileptiformes en la mano derecha, aunque con disfunción persistente. La administración de valproato por vía intravenosa no mejoró el cuadro clínico. Con posterioridad se aumentó la dosis de levetiracetam a dos tomas diarias de 2 000 mg y la dosis de fenitoína hasta alcanzar una concentración sérica de 20–30 µg/ml. Esta estrategia tampoco permitió controlar las crisis.

Trascurridos 4 días de estado epiléptico motor focal refractario se inició el tratamiento con lacosamida por vía oral. La dosis fue de 50 mg dos veces por día. La fenitoína y el valproato fueron interrumpidos, en tanto que el paciente continuó el tratamiento con levetiracetam. Trascurridos 4 días desde el inicio del tratamiento con lacosamida se verificó la finalización de las crisis, acompañada por una mejoría del funcionamiento de la mano derecha. La dosis de lacosamida se aumentó hasta llegar a dos tomas diarias de 200 mg. Luego de 5 días libres de crisis, el paciente fue dado de alta. El esquema terapéutico final incluyó el empleo de 2 000 mg de levetiracetam dos veces por día y 200 mg de lacosamida dos veces por día. No se registraron efectos adversos. Luego de

un mes el paciente no había presentado recurrencias y el EEG no mostraba descargas epileptiformes.

Según la información disponible, la lacosamida puede ser útil como complemento terapéutico en caso de estado epiléptico convulsivo o no convulsivo y estado epiléptico parcial. Es sabido que el control de las crisis es más difícil a medida que transcurre el tiempo. Esto se verificó en el paciente descrito en el presente estudio. El empleo exitoso de lacosamida observado en este caso permite sugerir que la droga es de utilidad en caso de estado epiléptico refractario. El beneficio observado podría deberse al empleo de lacosamida o a su combinación con levetiracetam.

Es necesario evaluar la terapia combinada con lacosamida ya que su mecanismo de acción difiere del observado ante el empleo de otros antiepilépticos. Un hallazgo a destacar es la posibilidad de titular rápidamente la dosis de lacosamida. Esto permite emplearla en situaciones de urgencia sin riesgos significativos. Son necesarios estudios adicionales que permitan evaluar el empleo de lacosamida en pacientes con estado epiléptico motor simple.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/119955

13 - El Interferón Beta no es Util en el Tratamiento de la Neuromielitis Óptica

Palace J, Leite M, Nairne A, Vincent A

Archives of Neurology 67(8):1012-1015, Ago 2010

El interferón beta (IFN-beta) puede producir incremento en las recidivas de la neuromielitis óptica (NO), además de generar el aumento en los niveles de los anticuerpos antiacuaporina 4 durante el tratamiento.

La NO es una enfermedad inflamatoria desmielinizante rara que afecta predominantemente el nervio óptico y la médula espinal. Recientemente, ha sido asociada con los anticuerpos antiacuaporina 4 que se encuentran en hasta el 85% de los pacientes, mientras que son muy raros en aquellos que presentan esclerosis múltiple. La NO es una enfermedad crónica recidivante que se trata con terapias inmunosupresoras, de forma similar a la miastenia *gravis*. Puede presentarse con un fenotipo similar al de la esclerosis múltiple, por lo que los pacientes en general reciben un diagnóstico erróneo y son asignados a terapias específicas para esta enfermedad, como es el caso del IFN-beta. De hecho, el 1% de los pacientes tratados en ensayos clínicos con esta droga por síndromes clínicos aislados (es decir, con síntomas similares a un primer ataque de esclerosis múltiple) retrospectivamente resultaron ser positivos para los anticuerpos antiacuaporina 4.

Algunos estudios previos han sugerido que el tratamiento con IFN-beta en pacientes con anticuerpos antiacuaporina 4 positivos no tiene efecto o, incluso, aumenta la tasa de recidivas. Esto puede explicarse por un cambio en el perfil inmunológico hacia el sistema de los linfocitos T-*helpers* tipo 2, que probablemente estimula la producción de anticuerpos, aunque no existen datos concretos que apoyen esta idea.

Sobre la base de esta información, se propuso hacer un análisis cuantitativo de los niveles de anticuerpos antiacuaporina 4 en un caso de NO que recibía tratamiento

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

con IFN-beta y que, posteriormente, fue tratado de manera eficaz con terapia inmunosupresora convencional.

El caso analizado se trató de una paciente de 46 años que presentó un cuadro inflamatorio del tronco encefálico con mielitis transversa y que luego tuvo 2 recaídas durante los 3 años siguientes. La paciente recibió el diagnóstico de esclerosis múltiple y comenzó el tratamiento con IFN-beta 1-a. Tuvo una recaída inmediatamente después del inicio de la terapia y otros 3 episodios a lo largo de 10 meses, lo cual llevó a la revisión del caso. El diagnóstico se cambió al de NO, dado que se confirmaron anticuerpos antiacuaporina 4 positivos en suero. El tratamiento con IFN-beta 1-a se interrumpió y se administró prednisona y metotrexato. La paciente no volvió a tener recaídas durante los 3 años siguientes. Se analizaron las muestras de suero desde el inicio del tratamiento con IFN-beta 1-a en busca de anticuerpos antiacuaporina 4 y se observó que los niveles de estos anticuerpos ascendieron notablemente durante el tratamiento, para luego disminuir al ser sustituido éste por la terapia inmunosupresora convencional.

Diversos estudios previos sugirieron que el IFN-beta no tiene efecto o es capaz de exacerbar los síntomas de la NO. Por su parte, el informe de este caso fue el primero en demostrar el incremento en los niveles de anticuerpos antiacuaporina 4 y la falta de respuesta clínica en los pacientes con NO que reciben IFN-beta, lo cual contrasta con el efecto clínico y serológico que se obtiene con la terapia inmunosupresora. Este estudio apoyó la idea de que la NO tiene una patogénesis diferente a la de la esclerosis múltiple y que en su tratamiento debe emplearse la inmunosupresión convencional.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/118146

14 - El Hallazgo de Biomarcadores de Enfermedad de Parkinson Será de Gran Utilidad

Lancet Neurology

Lancet Neurology 9(12):1139, Dic 2010

Los biomarcadores confiables pueden ser utilizados para el diagnóstico temprano y el control de la progresión de las enfermedades. En el caso de las entidades degenerativas, dichos biomarcadores son fundamentales para la investigación de terapias que permitan modificar el curso de la enfermedad. Desafortunadamente, en la actualidad no se cuenta con biomarcadores validados, económicos y sencillos que permitan efectuar investigaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) es una asociación público-privada encabezada por la Fundación Michael J. Fox. Su creación fue inspirada en la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) con el objetivo de identificar marcadores de progresión de la enfermedad. En la actualidad constituye el primer estudio internacional, prospectivo y observacional de gran escala diseñado con el objetivo de identificar y validar marcadores de progresión en pacientes con enfermedad de Parkinson. El costo estimado de la iniciativa es de 40 millones de dólares y la duración calculada es de 5 años. Participarán pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson que aún no recibieron tratamiento farmacológico y presentan una disminución de transportadores dopaminérgicos demostrada mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Además se

incluirá un grupo de referencia integrado por 200 individuos saludables.

Los biomarcadores candidatos se evaluarán mediante diagnóstico por imágenes, pruebas de laboratorio y evaluaciones clínicas. En primer lugar se valorarán marcadores en líquido cefalorraquídeo como alfa-sinucleína, DJ-1, beta-amiloide y tau. Asimismo, se evaluará el papel de los uratos sanguíneos. Una cuestión a destacar de la PPMI es que la información y las muestras utilizadas serán accesibles para la comunidad científica. Esto permitirá efectuar investigaciones adicionales de suma utilidad.

Se espera que la PPMI permita identificar y crear marcadores objetivos y validados que sirvan como indicadores de riesgo de enfermedad de Parkinson en pacientes sin síntomas clínicos. La evaluación de la correlación entre los diferentes marcadores será de utilidad para generar algoritmos de detección sistemática de la enfermedad de Parkinson, así como subgrupos fisiopatológicos de pacientes con respuesta terapéutica en común a determinadas drogas. Esto permitirá adaptar las estrategias terapéuticas a las características del individuo. Además de la clasificación de los pacientes, los biomarcadores servirán para efectuar estudios objetivos y precisos sobre la progresión de la enfermedad en respuesta a determinadas drogas. A su vez, esto disminuirá la cantidad de pacientes necesaria para efectuar estudios adecuados, así como la duración y el costo de las investigaciones. Finalmente, la disponibilidad de marcadores farmacodinámicos ayudará a saber si la droga llega a su lugar de acción y a identificar los casos en los cuales la ineficacia de las drogas se vincula con aspectos farmacodinámicos.

En la actualidad existen diferencias entre los centros de investigación respecto de la metodología de recolección, procesamiento y almacenamiento de las muestras. Esto significa un obstáculo para la PPMI. Por lo tanto, uno de los objetivos de la iniciativa es estandarizar dichos procedimientos e implementar mecanismos de control de calidad con el fin de asegurar la aceptabilidad de la información, que será publicada con posterioridad. Este proceso no será simple, por diversas cuestiones como la utilización de equipos diferentes de diagnóstico por imágenes. Además, la utilidad de los biomarcadores requiere que su evaluación sea simple y fácil de llevar a cabo. Por este motivo, los biomarcadores fluidos pueden ser más útiles que los obtenidos mediante técnicas de diagnóstico por imágenes. Más aun, a pesar de lograr una validación adecuada, los biomarcadores útiles con fines diagnósticos pueden no resultar adecuados para el seguimiento de los pacientes. A esto debe sumarse la heterogeneidad de la enfermedad de Parkinson y la existencia de diferentes formas de la enfermedad. De todos modos, la iniciativa brindará información integral, longitudinal, prospectiva y accesible que constituirá un complemento y un estímulo para los investigadores que se desempeñan en el área de la enfermedad de Parkinson.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/119976

Contacto Directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

..... Firma Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	El Diagnóstico Precoz es Fundamental...	● Dr. C. A. Juri Clavería. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
1	Meningoencefalitis Viral: Revisión...	● Dr. I. Steiner. Rabin Medical Center, Department of Neurology, Petah Tiqva, Israel
2	El Natalizumab y la Leucoencefalopatía...	● Dr. O. Stüve. Neurology Section, VA North Texas Health Care System, Medical Service, TX 75216, Dallas, Texas, EE.UU.
3	Tratamiento de los Pacientes...	● Dr. F. Salawu. Neurology Unit, Department of Medicine, Federal Medical Centre, 640 001, Yola, Adamawa, Nigeria
4	La Resonancia Magnética en la Esclerosis...	● Dr. K. O. Lövblad. Diagnostic Neuroradiology Unit, Radiology Department, Geneva University Hospital, CH-1211, Ginebra, Suiza
5	Angiografía por Resonancia Magnética...	● Dr. K. Ijiri. Orthopaedic Surgery, Kagoshima University, 890-8520, Kagoshima, Japón
6	Dificultades en la Diferenciación...	● Dr. A. Mortimer. Department of Neuroradiology, Frenchay Hospital, BS16 1QA, Bristol, Reino Unido
7	Tratamiento de la Distrofia Muscular...	● Dr. J. Kirschner. Division of Neuropaediatrics and Muscle Disorders, University Medical Centre Freiburg, 79106, Freiburg, Alemania
8	Levetiracetam Intravenoso...	● Dr. P. D. Reiter. Department of Pharmacy, Center for Pediatric Medicine, Children's Hospital, CO 80045, Aurora, Colorado, EE.UU.
9	El Síndrome de las Piernas Inquietas...	● Dr. M. Manconi. Sleep Disorders Center, Scientific Institute and Ospedale San Raffaele, 20127, Milán, Italia
10	La Angiotomografía Permite la Detección...	● Dr. B. M. Kim. Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 120-752, Seúl, Corea del Sur
11	La Neurocisticercosis Puede Presentarse...	● Dr. M. I. Boulous. Sunnybrook Health Sciences Centre, M4N 3M5, Toronto, Ontario, Canadá
12	Utilidad del Tratamiento Combinado...	● Dr. L. L. K. Chen. CA 90095, Los Angeles, California, EE.UU.
13	El Interferón Beta no es Util en el...	● Dr. J. Palace. Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, OX3 9DU, Oxford, Reino Unido
14	El Hallazgo de Biomarcadores de...	● Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las dosis y la duración recomendadas para el tratamiento de la encefalitis por herpesvirus simple en hospederos inmunocompetentes?	A) Treinta mg/kg/día durante 14 días. B) Sesenta mg/kg/día durante 14 días. C) Treinta mg/kg/día durante 21 días. D) Sesenta mg/kg/día durante 21 días.
2	¿Cuál es el mecanismo de acción terapéutica del natalizumab?	A) La disminución de la diferenciación de las células T CD8+. B) La disminución de la producción de anticuerpos. C) El aumento de la adhesión de los neutrófilos a la matriz extracelular. D) El bloqueo de la integrina VLA-4.
3	¿Cuál es el efecto de la combinación de la levodopa con un inhibidor de la decarboxilasa?	A) Disminuye el metabolismo periférico de la levodopa. B) Aumenta la proporción de levodopa que llega a la sustancia nigra. C) Disminuye los efectos adversos periféricos de la levodopa. D) Todas son correctas.
4	Señale la opción correcta con respecto al papel de la resonancia magnética (RM) en el control del tratamiento de la esclerosis múltiple.	A) Carece de utilidad, ya que la evaluación clínica es más sensible. B) La RM puede avalar la decisión de un cambio en la terapia. C) La evaluación sistemática con neuroimágenes debe efectuarse cada 6 meses. D) La RM se emplea para la evaluación de nuevos tratamientos en los ensayos clínicos controlados.
5	¿Qué porcentaje de enfermos con artritis reumatoidea presenta anomalías de las arterias vertebrales?	A) Menos del 5%. B) Alrededor del 8%. C) Alrededor del 15%. D) Más del 30%.
6	¿Cuál de los siguientes patrones es el considerado característico de los abscesos cerebrales en las imágenes de resonancia magnética con difusión?	A) Aparece como una lesión hiperintensa por la restricción a la difusión del agua. B) Aparece como una lesión hipointensa por la restricción a la difusión del agua. C) Aparece como una imagen hipointensa por la ausencia de restricción a la difusión del agua. D) Ninguna es correcta.
7	¿Qué efectos ejerce la ciclosporina A en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne?	A) Mejora considerablemente la fuerza muscular. B) Mejora la calidad de vida. C) Ambos efectos. D) Ningún beneficio.
8	¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes del levetiracetam en los niños?	A) Síntomas gastrointestinales. B) Conductuales. C) Insomnio. D) Ataxia.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Treinta mg/kg/día durante 14 días.	La dosis estándar para el tratamiento de la encefalitis por herpesvirus simple es de 10 mg/kg en infusión intravenosa, durante una hora, tres veces por día (30 mg/kg/día) por 14 días, en los neonatos, la dosis es de 60 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 21 días en los pacientes inmunodeprimidos.	A
2	El bloqueo de la integrina VLA-4.	El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la subunidad α 4 de la integrina VLA-4. Así impide su unión con sus ligandos naturales de la matriz extracelular y del endotelio e inhibe la migración leucocitaria. Además, modificaría la expresión de genes vinculada con la diferenciación de distintas clases de leucocitos y de eritrocitos.	D
3	Todas son correctas.	La combinación de la levodopa con un inhibidor de la decarboxilasa permite disminuir su metabolismo periférico. Esto se asocia con un aumento de la proporción de droga que llega a la sustancia nigra y con una disminución de los efectos adversos periféricos.	D
4	La RM puede avalar la decisión de un cambio en la terapia.	La RM se emplea para evaluar la respuesta terapéutica de cada paciente. Esto debería realizarse al tercer o sexto mes y, luego, al año de tratamiento. La ausencia de cambios en la RM en un paciente asintomático avala la decisión de no modificar el tratamiento, en tanto que la detección de nuevas lesiones o el incremento de éstas parecen indicar la necesidad de una nueva estrategia.	B
5	Más del 30%.	Más del 30% de los enfermos con artritis reumatoidea presentan estenosis, oclusión u otras anomalías de las arterias vertebrales.	D
6	Aparece como una lesión hiperintensa por la restricción a la difusión del agua.	Los abscesos aparecen como lesiones hiperintensas en la resonancia magnética con difusión, porque las características del material del absceso limitan la movilidad de los protones del agua. En teoría, en el caso de los tumores cerebrales, no se produciría dicha limitación, aunque cada vez hay más informes en contrario, de lo que surge la necesidad de otros métodos diagnósticos para la diferenciación.	A
7	Ningún beneficio.	En un estudio reciente, la terapia con ciclosporina A, aisladamente o en combinación con corticoides, no se asoció con mejoría alguna en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.	D
8	Conductuales.	Las reacciones adversas más comunes fueron los efectos conductuales (agresión, irritabilidad, cambios en el estado de ánimo), seguidos por síndromes gastrointestinales, ataxia y aumento del apetito.	B