

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

Volumen 1, Número 5, Julio 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas 3

Artículos distinguidos

A - Distrofia Muscular de Duchenne: Revisión del Tratamiento con Corticosteroides
David Feder, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Farmacología de los Medicamentos Antiepilépticos en la Práctica Clínica
Guimaraes J, Mendes Ribeiro J
Neurologist 16(6):353-357, Nov 2010 10

2 - Complicaciones Neurológicas Pediátricas de la Pandemia de Influenza A (H1N1) de 2009
Kedia S, Stroud B, Dominguez S
Archives of Neurology 68(4):455-462, Abr 2011 12

3 - Biomarcadores en la Enfermedad de Parkinson
Morgan J, Mehta S, Sethi K
Current Neurology and Neuroscience Reports 10(6):423-430, Nov 2010 13

4 - Utilización de Estatinas luego de una Hemorragia Intracerebral: Análisis de Decisión
Westover M, Bianchi M, Greenberg S y colaboradores
Archives of Neurology 68(5):573-579, May 2011 16

5 - La Endarterectomía Carotídea Frente a la Colocación del Stent: Metanálisis de Estudios Aleatorizados
Yavin D, Roberts D, Wong J y colaboradores
Canadian Journal of Neurological Sciences 38(2):230-235, Mar 2011 17

6 - Apnea Obstructiva del Sueño, Accidente Cerebrovascular y Enfermedades Cardiovasculares
Bagai K
Neurologist 16(6):329-339, Nov 2010 19

7 - Revisión Sistemática del Insomnio y de la Medicina Complementaria
Sarris J, Byrne G
Sleep Medicine Reviews 15(2):99-106, Abr 2011 21

Novedades seleccionadas

8 - Estudian si la Rasagilina Puede Modificar el Curso de la Enfermedad de Parkinson
Mehta S, Morgan J, Sethi K
Current Neurology and Neuroscience Reports 10(6):413-416, Nov 2010 23

9 - Describen las Variantes de la Afasia Progresiva Primaria
Bonner M, Ash S, Grossman M
Current Neurology and Neuroscience Reports 10(6):484-490, Nov 2010 23

10 - La Neurorradiología Permite Distinguir las Lesiones Talámicas Bilaterales Primarias de las Secundarias
Menon G, Nair S, Krishnakumar K y col.
British Journal of Neurosurgery 24(5):566-571, Oct 2010 24

11 - Inmunoglobulina Intravenosa en la Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica
Donofrio P, Brill V, van Doorn P y col.
Archives of Neurology 67(9):1082-1088, Sep 2010 25

12 - Hallan una Elevada Comorbilidad Psiquiátrica en Pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal
Bragatti J, Torres C, Muxfeldt Bianchin M y col.
Arquivos de Neuro-Psiquiatria 69(2):159-165, 2011 26

Más Novedades seleccionadas 28
Contacto Directo 29
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Diabetología.....	6
Diagnóstico por Imágenes.....	3, 9
Diagnóstico por Laboratorio.....	3, 6
Educación Médica.....	8, 9
Endocrinología y Metabolismo.....	6
Epidemiología.....	1, 3, 6, 7, 12, 13
Farmacología.....	A, 1, 4, 6-8
Genética Clínica.....	A
Geriatría.....	3, 4, 6-9
Hematología.....	6
Infectología.....	2
Inmunología.....	12
Medicina Familiar.....	2, 3, 6-9, 12
Medicina Farmacéutica.....	1, 4, 7
Medicina Interna.....	1, 3-9, 12
Neumonología.....	6
Neurocirugía.....	4, 5, 10
Otorrinolaringología.....	3, 6
Pediatría.....	2
Psicofarmacología.....	7
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	7, 12
Salud Mental.....	1, 3, 7
Salud Pública.....	6, 7, 12, 13





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 Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Díez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, 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, 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 Zuffardi.

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

Artículos distinguidos

<http://www.siiisalud.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 - Distrofia Muscular de Duchenne: Revisión del Tratamiento con Corticosteroides



David Feder

Función que desempeña: Profesor Titular, Farmacología, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat053/09o15006a.htm



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

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an inherited X-linked recessive form of muscular dystrophy, which affects 1 in 3 500 men, and is caused by a mutation in the gen coding for the protein dystrophin. Most DMD patients show absence of dystrophin. Until a molecular therapy is available for this condition, corticosteroids temporary increase muscular function. Several studies have demonstrated that both prednisone (0.75 mg/kg) and deflazacort (0.9 mg/kg) increase muscular mass and delay DMD progression. The use of corticosteroids delay the loss of independent ambulation, the rate of muscular degeneration, and it also improves cardiac and respiratory function. Aside from their positive effects on motor function preservation, prednisone and deflazacort are associated with significant side effects. Deflazacort has fewer side effects, but the risk of developing cataracts is higher. The beneficial and side effects of corticosteroids must be carefully monitored.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en el gen responsable por la síntesis de la proteína distrofina, lo que resulta en una cantidad muy reducida, nula o anormal de esa proteína. El gen anormal, que codifica la distrofina, se encuentra en el *locus* Xp21.

La distrofina es una proteína transmembrana que actúa en la fibra muscular ligando filamentos intracelulares de actina a la matriz extracelular (MEC) y otras glucoproteínas transmembrana.

La cantidad reducida de distrofina ocasiona inestabilidad de la fibra muscular con un influjo alterado de calcio que conlleva a su muerte y necrosis con reemplazo por tejido fibroso y graso.

La DMD tiene una incidencia de 1:3 500 nacidos masculinos y una prevalencia de 1.9 a 3.4 casos por 100 000 habitantes y constituye el tipo más común de distrofia en la niñez.

Resumen

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una afección hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, que afecta a 1 de cada 3 500 hombres y es causada por mutaciones en el gen que codifica la distrofina. La gran mayoría de los pacientes con DMD carecen de la proteína distrofina. Hasta contar con la terapia molecular, los corticosteroides aumentan temporalmente la función muscular. Varios estudios demostraron que la prednisona (0.75 mg/kg) y el deflazacort (0.9 mg/kg) aumentan la masa muscular y retrasan el avance de la DMD. El uso de esteroides retrasa la pérdida de la deambulación independiente, disminuye la velocidad de la degeneración muscular y mejora las funciones cardíaca y respiratoria. Además de sus efectos positivos sobre la preservación de la función muscular, la prednisona y el deflazacort se asocian también con efectos secundarios importantes. El deflazacort tiene menos efectos secundarios, pero aumenta el riesgo de cataratas. Los efectos beneficiosos y los efectos secundarios de los corticosteroides deben ser monitorizados en forma cuidadosa.

La DMD no se detecta clínicamente hasta los 2-4 años, cuando surgen los primeros signos: debilidad muscular progresiva inicialmente en los miembros inferiores; al inicio de la enfermedad el músculo gastrocnemio es reemplazado por tejido fibroso, causando una pseudohipertrofia y maniobra de Gowers positiva (movimiento de rodamiento del cuerpo, cuando el paciente se arrodilla y se apoya en el piso con la extensión de los antebrazos y se levanta con dificultad luego de apoyar las manos sobre las rodillas).

La enfermedad evoluciona hacia la pérdida de la deambulación alrededor de los 7 a 12 años y aparición de escoliosis 5-6 años después, en promedio, luego de la pérdida de la capacidad de deambular.

Los signos de deterioro de los músculos cardíaco y esquelético se intensifican en la adolescencia. La enfermedad lleva a la muerte en la segunda o tercera décadas de vida por insuficiencia respiratoria o cardíaca. El diagnóstico es clínico y se confirma por estudio del ADN o biopsia muscular.

Hasta la fecha no hay ningún tratamiento curativo disponible; sin embargo, la terapia con esteroides se ha mostrado eficiente. En una revisión reciente informamos los

Participaron en la investigación: Luiza Panosso Macedo, Renata Schewed Razaboni, Helena Wohlers Sabo y Karina Perez Sacardo, Alunas do 3º ano do curso de Medicina, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

beneficios relacionados con el uso de corticoides tales como prednisona, prednisolona y deflazacort;¹⁴ sin embargo, los temores de los familiares respecto de los efectos adversos y el desconocimiento de los profesionales de la salud impiden el uso más difundido de los corticoides en Brasil.

El objetivo del presente artículo fue revisar recientes trabajos publicados hasta 2008 que relacionan el uso de corticoides para el tratamiento de la DMD, evaluando su eficacia terapéutica y eventos adversos.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión de la literatura utilizándose como criterio de inclusión estudios sobre casos de DMD tratados con corticoides en pacientes de ambos sexos. Se buscaron en PubMed artículos hasta 2008 y solo se encontraron estudios realizados con individuos de sexo masculino, de cualquier edad, en cualquier etapa de evolución de la enfermedad, sin restricción de etnia y del tiempo de tratamiento.

Los descriptores utilizados en la búsqueda fueron: *muscular dystrophy*, *Duchenne*, *corticoid*, *prednisone*, *prednisolone*, *deflazacort*, *steroids*, *glicocorticoid*, *corticosteroid*.

Mecanismo de acción de los corticosteroides

Los efectos fisiológicos, farmacológicos y clínicos de los corticoides están bien establecidos; no obstante, los mecanismos de acción exactos de la DMD aún no han sido bien dilucidados.

Se cree que los corticoides tienen una gran importancia en varios aspectos de la distrofia y se plantean diversas hipótesis para explicar su actividad:²⁵ efecto positivo de los esteroides en la miogénesis; efectos anabólicos positivos, que resultan en un aumento de la masa muscular; estabilización de la membrana de la fibra muscular; atenuación de la necrosis (efecto controvertido); efecto en la concentración intracelular de calcio; aumento de los niveles de utrofina, proteína análoga a la distrofina cuya sobreexpresión podría reducir el efecto de la falta de distrofina; reducción del proceso inflamatorio en el músculo; aumento de los niveles musculares de creatina y taurina; interferencia en la transmisión neuromuscular; alteración de los niveles de ARNm de los genes del sistema inmunitario; efecto inmunosupresor, con reducción de las células mononucleares, particularmente de las células CD8. Este último es un mecanismo poco probable, visto que la azatioprina, que tiene el mismo mecanismo de acción, no puede impedir la evolución de la enfermedad.

Los efectos adversos de los corticoides también son importantes y merecen atención.

Los corticoides tienen efecto inmunosupresor, lo que puede favorecer la aparición de enfermedades oportunistas. Algunos trabajos demuestran que el uso de corticoides puede facilitar la aparición de infecciones virales y bacterianas como el sarampión y la tuberculosis, lo que impide la continuidad del tratamiento.³¹

El uso de los corticoides sintéticos puede causar síndrome de Cushing, con reducción de la absorción intestinal de calcio, disminución de la densidad ósea y, consecuentemente, osteoporosis. Por ese motivo, en muchos casos, los pacientes tratados con corticoides reciben suplementos con calcio y vitamina D.

Estudios sobre el uso de los corticoides en la DMD

En la Tabla 1 se presentan los estudios recientes con el uso de corticoides en la DMD.

Entre los pacientes que recibieron tratamientos con corticoides (deflazacort o prednisona/prednisolona con distintas dosis por tiempos variables) se observaron los siguientes efectos:

Efectos terapéuticos

Función motriz

Algunos estudios demostraron mejoría de la fuerza motriz total con el uso de corticoides,^{2,4,6,21,25,27,31} mejorando también la habilidad motriz y la capacidad para realizar ejercicios físicos como levantarse del piso, andar o correr 9 metros y subir cuatro escalones.^{2,4,5,13,18,25,27,29,31} Algunos trabajos demostraron un aumento de la masa muscular,² con incremento del tiempo de deambulaci3n.^{2,7,18,20,21,31}

Estudios con dosis elevadas de prednisolona muestran una inducci3n de la expresi3n de distrofina, utrofina y desmina, con una estabilizaci3n de la fibra muscular que conlleva a la preservaci3n de la c3lula que evita su muerte y causa mejoría de la funci3n motriz.¹⁶

Funci3n pulmonar

Los trabajos demostraron tambi3n una mejoría de la capacidad vital pulmonar^{2,6,13,20,21,27,31} como consecuencia de la mejoría de la fuerza de los m3sculos respiratorios o axiales.¹³

Funci3n cardíaca

Los estudios comprobaron la preservaci3n de la funci3n cardíaca con el uso de corticoides antes de la aparici3n de alguna disfunci3n ventricular.^{6,18,23-25} Es m3s, con el uso de deflazacort se observ3 que el 93% de los pacientes tratados no presentaron disfunci3n ventricular, en comparaci3n con el 53% de los no tratados.²⁴

El uso de los corticoides durante 4 a3os y su posterior interrupci3n preserva la funci3n cardíaca por 6 a3os luego de la interrupci3n del tratamiento.²³ Algunos trabajos tambi3n informaron la reducci3n de la frecuencia de cardiomiopatía dilatada con el uso de deflazacort (32% en los tratados en comparaci3n con 58% del grupo control).¹⁸

Escoliosis

En los trabajos revisados, el uso de corticoides presenta un efecto benéfico sobre el desarrollo de la escoliosis donde se observa una disminuci3n de la gravedad de esta afecci3n entre los pacientes tratados.^{2,18,21,27} El grado de la escoliosis puede alcanzar $46^\circ \pm 24^\circ$ entre los pacientes no tratados, en comparaci3n con $14^\circ \pm 2.5^\circ$ entre los tratados y, de esa manera, se reduce la necesidad de cirugía de la columna vertebral.^{2,18,20,21}

En otro estudio, 52% de los pacientes no tratados necesitaron cirugía, comparados con 11.1% de los tratados con prednisona y ninguno de los tratados con deflazacort.²

Otros trabajos informaron un retraso en el surgimiento de la escoliosis y aumento de la edad de aparici3n de la mayor gravedad.^{6,20}

Efectos adversos

Peso

El tratamiento con corticoides indujo, en la mayoría de los casos, aumento de peso,^{2,6,17,21,24,27,29,31} un factor que a menudo impide la continuidad del tratamiento.^{21,31} Sin embargo, algunos estudios no muestran diferencias significativas de peso entre los pacientes tratados cuando se los compara con los sujetos no tratados.^{4,18}

Tabla 1. Estudios sobre el uso de los corticoides en la DMD.

Autor	Tipo de estudio	Dosificación de los medicamentos	Pacientes	Efectos adversos	Resultados
Houde MD y col. ¹⁸	Prospectivo	Inicialmente 0.9 mg/kg/día de D ajustados al máximo para 1.0 mg/kg/día, por 8 años y promedio de 66 meses. Dosis diarias.	79 pacientes con DMD, 37 tratados con D y 42 no tratados (controles).	Fractura de vértebras y crecimiento disminuido.	El uso de D preserva la función cardíaca, retrasa la pérdida de la deambulación, reduce la gravedad de la escoliosis, elimina la necesidad de cirugía de columna.
Mavrogeni S y col. ²⁵	Prospectivo	0.9 mg/kg/día de D por, como mínimo, 7 años en dosis diarias.	34 pacientes con DMD, 17 tratados con D, con edad entre 17 y 22 años, y 17 no tratados (controles) con edad entre 12 y 15 años.	El trabajo no informa efectos colaterales.	Pacientes tratados con D presentan mejores resultados respecto de los músculos esqueléticos y cardíaco cuando se los compara con los no tratados, aunque aquellos son mayores.
Markham LW y col. ²⁴	Cohorte	0.75 mg/kg/día de P o 0.9 mg/kg/día de D por 4.5 años promedio. Dosis diarias.	37 pacientes con DMD, 14 tratados (9 con P y 5 con D) y 23 no tratados (controles).	Exceso de peso entre los pacientes tratados con esteroides.	El tratamiento con esteroides antes de la disfunción ventricular retrasa su aparición.
Kinali M y col. ²⁰	Retrospectivo	0.75 mg/kg/día de PO 10 días por mes, durante 1 año promedio.	123 pacientes con DMD con edad \geq 17 años, 37 tratados y 86 no tratados (controles).	El trabajo no informa efectos colaterales.	Los pacientes tratados con PO tienen menos probabilidad de evolucionar a escoliosis antes de los 14 años.
Parreira SLS y col. ²⁹	Cohorte	1 mg/kg/día de D con dosis diarias y 0.75 mg/kg/día de PO administrado por 10 días y pausa de 10 días, por 14 meses.	32 pacientes con DMD tratados con corticoides, con edad entre 5 y 12 años.	Exceso de peso entre los pacientes tratados.	La pérdida de la fuerza muscular y de habilidades motrices entre los pacientes con DMD fue más lenta con el uso de corticoides.
Daftary AS y col. ¹³	Retrospectivo	0.75 mg/kg/día de P o 0.9 mg/kg/día de D.	35 pacientes con DMD, entre 7 y 12 años, con DMD, 10 tratados y 25 no tratados (controles).	El trabajo no informa efectos colaterales.	El flujo máximo de la tos y la presión espiratoria máxima de los pacientes con corticoterapia son más elevados que entre los no tratados.
Gáti I y col. ¹⁶	Cohorte	Biopsia de músculo esquelético (400 mg) y cultivo con posterior administración de α -metilprednisolona (1 μ M y 10 μ M) y otros inhibidores.	Niños con 4 años de edad con DMD.	El trabajo no informa efectos colaterales.	El tratamiento con PO no afecta la proliferación de las fibras musculares, todavía afecta su morfología.
Bonifati DM y col. ⁷	Retrospectivo	P a 0.75 mg/kg/día durante un año, luego 1.5 mg/kg/día hasta la pérdida de la deambulación. D a 0.9 mg/kg/día por 1 año, luego 1.8 mg/kg/día hasta la pérdida de la deambulación.	48 pacientes con DMD.	El trabajo no informa efectos colaterales.	El grupo que presentaba la diferencia en el gen GRL fue muy pequeño y no permitió la formulación de datos estadísticos relevantes.
Hussein MR y col. ¹⁹	Cohorte	0.75 mg/kg/día por 6 meses.	30 pacientes con DMD, 18 tratados y 12 no tratados (controles).	El trabajo no informa efectos colaterales.	Correlación positiva entre la mejoría funcional e histológica, con reducción en el número de células dendríticas con el mecanismo inmunitario que relaciona DC y Mics.
King WM y col. ²¹	Cohorte histórico	0.75 mg/kg/día de P y 0.9 mg/kg/día de D durante 3 años.	143 pacientes con DMD, 75 tratados y 68 no tratados (controles), edad entre 11.3 y 22.5 años.	El grupo tratado presentó aumento de fracturas en la columna vertebral y cefaleas.	Reducción de las fracturas, de la escoliosis, prolongación de la deambulación y aumento de la altura en el grupo tratado.
Biggar WD y col. ⁶	Cohorte	0.9 mg/kg/día de D, reduciendo la dosis según el aumento de la edad, del peso y los efectos colaterales.	74 pacientes con DMD, 40 tratados y 34 no tratados (controles), con edad entre 10 y 18 años.	El grupo tratado, en comparación con el no tratado, tuvo altura inferior, mayor peso corporal, cataratas y fracturas vertebrales.	Los tratados presentaron mayor capacidad de realizar las pruebas físicas, mejor función pulmonar; la aparición de escoliosis en este grupo fue más tardía.
Pradhan S y col. ³¹	Cohorte	0.75 mg/kg/día de PO con dosis diarias por 2 años.	34 pacientes con DMD, 15 tratados con PO, con promedio de edad de 8.83 \pm 1.25 años y 19 no tratados (controles con promedio de edad de 8.18 \pm 0.65 años).	Aumento de peso y apariencia facial de Cushing. Algunos presentaron tuberculosis, leucocitosis, infecciones de garganta a repetición y sarampión.	Se registró un retraso de 3 años en la pérdida de la deambulación en el grupo que utilizaba PO. Se registró mejoría de la capacidad respiratoria, la fuerza muscular, el tiempo de caminar, levantar y subir escaleras.
Alman BA. ¹	Revisión de literatura	-----	-----	-----	El tratamiento ideal sería cambiar el gen alterado por uno normal, todavía, como esto aún no es posible, los corticoides constituyen la mejor alternativa para la mejoría de la calidad de vida del paciente.
Balaban B y col. ²	Retrospectivo	0.75 mg/kg/día de P y 0.9 mg/kg/día de D durante 7 años.	49 pacientes con DMD, 18 tratados con P, 12 con D y 19 no tratados (controles), con edad entre 13 y 16 años.	El grupo tratado presentó aumento de peso, caída de pelo, síntomas gástricos, hipertensión, cambios de conducta y fracturas de la columna vertebral.	Los esteroides prolongan la deambulación, aumentan la capacidad de realizar ejercicios físicos, aumentan la capacidad vital pulmonar, retrasan las fracturas y cirugías de la columna vertebral en el grupo tratado.
Markham LW y col. ²³	Retrospectivo	Cualquier dosis desde que su uso sea por más de 6 meses.	111 pacientes con DMD, 48 tratados con esteroides y 63 no tratados (controles), con edad inferior a 22 años.	El trabajo no informa efectos colaterales.	Hubo mayor fuerza de eyección y mejor función cardíaca en el grupo tratado.
Beenaker, EAC y col. ⁴	Cohorte	Forma intermitente: En los 10 primeros días del mes, 0.75 mg/kg/día de P y en los otros 20 días del mes, placebo. Ese ciclo se realizaba por 2 meses con una duración de 6 meses.	16 pacientes con DMD, 7 tratados con P y 9 no tratados (controles).	Irritabilidad, apariencia facial de Cushing e hiperactividad.	En el grupo tratado hubo mayor velocidad para la realización de los ejercicios físicos, mayor fuerza muscular total y también de los músculos proximales.
Hawker G y col. ¹⁷	Cohorte	0.08 mg/kg/día de alendronato con 0.3-0.96 mg/kg/día de D por 2 años.	16 pacientes con DMD tratados con D y alendronato.	El trabajo no informa efectos colaterales.	Hubo una asociación negativa entre la edad de los pacientes, el uso de corticoides y la densidad ósea. El alendronato mantuvo estable la densidad ósea permitiendo el crecimiento de los pacientes tratados.
Moxley III RT y col. ²⁷	Revisión de literatura	Cualquier dosis con uso a corto o largo plazo.	-----	El trabajo no informa efectos colaterales.	

D = deflazacort; P = prednisona; PO = prednisolona.

Altura

El uso de corticoides puede retrasar la maduración ósea y, por ende, a menudo se observa un crecimiento inferior al normal. Por lo tanto, suele observarse una estatura inferior entre los pacientes tratados cuando se los compara con los no tratados.^{6,18,20,24} En otro estudio, con el uso de deflazacort y prednisona los pacientes tratados eran, en promedio, 10 cm más altos que los no tratados.²⁴

Alteraciones óseas

Se registró reducción de la densidad ósea y evolución hacia osteoporosis, lo que puede causar un aumento del número de fracturas.^{17,21} En el grupo tratado con corticoides fue frecuente el hallazgo de fracturas vertebrales.^{2,9,18,21} Entre los no tratados no hubo informes de este tipo de fracturas, pero presentaron otro tipo de fracturas, más frecuentes en los huesos proximales^{2,18,21} y menos en los distales.^{17,18}

Alteraciones oculares

Se informó la aparición de cataratas relacionada con el uso de corticoides, principalmente con el deflazacort.^{2,6,17,18} En los estudios revisados, la mayoría de los casos se registraron luego de 5 años o más del inicio del tratamiento (49% de los pacientes tratados con deflazacort presentaron cataratas y, entre éstos, en el 94% se diagnosticó cataratas luego de 5 años).¹⁸

Otros efectos adversos

Algunos trabajos informaron efectos adversos menos comunes tales como dolores musculares,²⁷ síntomas gastrointestinales,^{2,27} hipertensión arterial,² cambios de conducta e irritabilidad,^{2,4,27} cara de luna llena,^{4,27,31} caída de pelo,² cefaleas,²¹ acné^{2,6} e hirsutismo.⁶

Discusión

En la actualidad, la corticoterapia sistémica constituye el principal tratamiento de la DMD y, aunque sus efectos adversos conocidos sugieren compromiso de la calidad de vida de los pacientes, en la mayoría de los estudios revisados sus efectos terapéuticos se superponen con los efectos adversos, actuando en un espectro más amplio de los síntomas de la distrofia que las otras drogas disponibles.

La principal acción terapéutica de los corticoides resulta de su efecto antiinflamatorio sistémico que retrasa la progresión de la enfermedad, al reducir los síntomas más graves, como la necrosis muscular, y su consecuente reemplazo por tejido fibroso y graso.

Para el tratamiento de los pacientes con DMD existen tres principales corticoides sistémicos: prednisona, prednisolona y deflazacort.

La prednisolona es la forma metabólicamente activa de la prednisona y ambas pueden ser administradas por vía oral, así como el deflazacort, una oxazolona derivada de la prednisona que presenta dosificación equivalente a 1:1:3 de ésta, es decir, 1 mg de prednisona equivale a 1.3 mg de deflazacort.²⁵

Como en la DMD hay pérdida progresiva de la fuerza motriz y de las habilidades motrices, esto constituye un punto importante para determinar la eficacia del tratamiento con los corticoides.

En la mayoría de los estudios, los grupos tratados presentaron mejoría en la función y habilidad motrices. Esa mejoría de la fuerza muscular puede ser evaluada con pruebas que estimulan grupos musculares de los miembros

inferiores y del tronco, además de todo el cuerpo, y de los miembros superiores a través del levantamiento de pesas.^{2,4,6,21,25,27,31} Sin embargo, la habilidad motriz puede ser evaluada con pruebas que miden el tiempo para levantarse del piso (maniobra de Gowers), para caminar 9 metros y subir escaleras.^{2,4,6,13,18,25,27,29,31}

Respecto del tratamiento con corticoides en la DMD, la mejoría de la fuerza muscular se relaciona con el aumento del período de deambulación; sin embargo, estos estudios emplean pruebas que miden la fuerza muscular de manera general, tanto de los miembros superiores, que presentan una evolución más lenta de la enfermedad, como de los miembros inferiores y tronco, que son los más perjudicados.

De esa manera, uno de los estudios demuestra que sólo la fuerza muscular (aumento del período de deambulación) no es un parámetro para medir la eficacia del tratamiento con los corticoides y que se requieren pruebas de la función y habilidad motrices para comprobar esa acción benéfica.²⁹ A pesar de que los resultados de las pruebas de la función motriz presentan varias particularidades, se acepta que los corticoides aumentan el período de deambulación^{2,7,18,20,21,31} y mejoran la capacidad para realizar ejercicios habituales como andar o subir escaleras sin ayuda de otra persona, o alimentarse, y más adelante, en una etapa avanzada, respirar sin los aparatos por períodos más largos.

Invariablemente se producirá pérdida de deambulación, más lenta con el uso de corticoides; en ese momento es cuando se presenta la asociación con el empeoramiento de la escoliosis.

La escoliosis constituye otro factor preocupante y tiene una frecuencia estimada entre 68% y 90% en los portadores de DMD. La escoliosis se presenta alrededor de los 17 años (5-6 años después de perder la deambulación).²⁰ Se informó que los grupos tratados con esteroides presentaron reducción de la frecuencia y gravedad de la escoliosis.^{2,6,18,21,27} Sin embargo, otros estudios demostraron que el uso de prednisolona no altera la gravedad de la escoliosis, sólo retrasa su aparición, y tiene relación inversa, a los 17 años, con la pérdida de la deambulación y no tiene relación con la duración del tratamiento.

Los pacientes tratados presentan 80% más probabilidades de evolucionar hacia la escoliosis sólo después de los 14 años, sin acción comprobada en la reducción de la gravedad a los 17 años.²⁰

Aunque no haya acuerdo entre los estudios respecto de la gravedad de la escoliosis, el uso de corticoides reduce la necesidad de cirugía de la columna vertebral.^{2,18,20,21}

Hay una mejoría también de la función pulmonar con el empleo de corticoides, relacionada con la mejoría de la fuerza de los músculos respiratorios. Aun con el conocido efecto inmunosupresor de los corticoides, lo que puede causar infecciones oportunistas³¹, hay un aumento de la eficacia de la tos, lo que posibilita una mejor defensa del organismo.¹³

El compromiso de la función cardíaca en la DMD ha sido poco estudiado; sin embargo, hay indicios de que el uso de los corticoides preserva la función del miocardio y evita la aparición de disfunciones ventriculares y otras miocardiopatías. La miocardiopatía, junto con la insuficiencia pulmonar es la principal causa de óbito de los pacientes con DMD.^{6,18,23-25}

El tratamiento con corticoides tiene como principal efecto adverso un aumento de peso, un factor que a menudo impide la adhesión al tratamiento a largo plazo.^{2,6,17,21,24,27,29,31}

Los trabajos informan un aumento de peso entre los pacientes tratados⁶ tanto con deflazacort como con prednisona.^{2,21,24} Sin embargo, en algunos estudios, cuando se comparan pacientes tratados con deflazacort y prednisona, el

tratamiento con esta última causa un incremento mayor en el peso.⁴

Uno de los trabajos presenta una hipótesis para el aumento de peso con los corticoides, que sería en realidad una gran pérdida de masa muscular, entre los no tratados, debido a la evolución de la enfermedad, por lo tanto, un aumento de peso relacionado con el tratamiento.²⁷

Algunos estudios indican además, que los pacientes tratados con prednisona presentaron mayor incremento de peso que aquellos tratados con deflazacort,⁴ lo que puede explicar los estudios que demuestran que no hay diferencia significativa en el peso de los tratados con deflazacort y el grupo de los no tratados, y que el incremento de peso sería un hecho natural en la evolución de la enfermedad.¹⁸

Es frecuente que el uso de deflazacort o prednisona por tiempo prolongado cause alteraciones óseas, tanto relacionadas con el número más elevado de fracturas y osteoporosis, cuanto con el menor crecimiento.

Algunos trabajos demuestran que hay mayor número de fracturas vertebrales^{2,9,18,21} respecto de fracturas de las extremidades, y también un número más elevado de fracturas de los huesos largos²¹ entre los pacientes tratados con corticoides.

Sin embargo, otro trabajo demuestra que la frecuencia de fracturas de las extremidades entre los pacientes tratados no presenta diferencias significativas con respecto a los no tratados y observó que las fracturas de aquellos se deben al período más largo de deambulación resultante del tratamiento, concomitante a la evolución de la osteoporosis por el efecto adverso de los corticoides.¹⁸ La osteoporosis puede ser tratada con alendronato de sodio.^{18,21,31}

Otro efecto adverso sobre los huesos, relacionado con el uso a largo plazo de deflazacort o prednisona con inicio en la niñez, es el retraso de la maduración ósea; con esto se

presenta un crecimiento disminuido y estatura inferior en los pacientes tratados respecto de los no tratados.^{6,18,20,24}

Con el uso del deflazacort, principalmente, se describen alteraciones oculares, especialmente la catarata asintomática, que no presenta aumento de la presión intraocular ni reducción de la acuidad visual.^{2,6,17,18} En las revisiones regulares realizadas con pacientes tratados, la catarata no fue detectada antes de los 2 años de tratamiento con deflazacort, aunque algunos trabajos informan el desarrollo temprano de la catarata después de 4 meses de tratamiento.⁶

Algunos trabajos informaron efectos adversos menos comunes tales como dolores musculares²⁷, síntomas gastrointestinales,^{2,27} hipertensión arterial,² cambios de conducta e irritabilidad,^{2,4,27} apariencia facial de Cushing,^{4,27,31} caída de pelo,² cefaleas,²¹ acné^{2,6} e hirsutismo.⁶

Conclusión

En esta revisión se concluye que el uso de los corticoides es un tratamiento eficaz para retrasar los efectos degenerativos de la DMD, así como promover una mejor calidad de vida aun con los efectos adversos que causa ese grupo de medicamentos.

Se requiere una buena relación médico-paciente, en la que se discuta con los pacientes y sus familiares respecto de los riesgos y beneficios de la adhesión al tratamiento, minimizando las incertidumbres acerca de los corticoides.

Los autores también creen que se requieren más estudios para dilucidar los mecanismos de acción de los corticoides en la DMD y para establecer cuál sería el mejor esquema de tratamiento y el corticoide más eficaz, minimizando así los efectos adversos.

Serán importantes también los estudios relacionados con la terapia génica y molecular, que pueden traer en el futuro la curación para la DMD.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

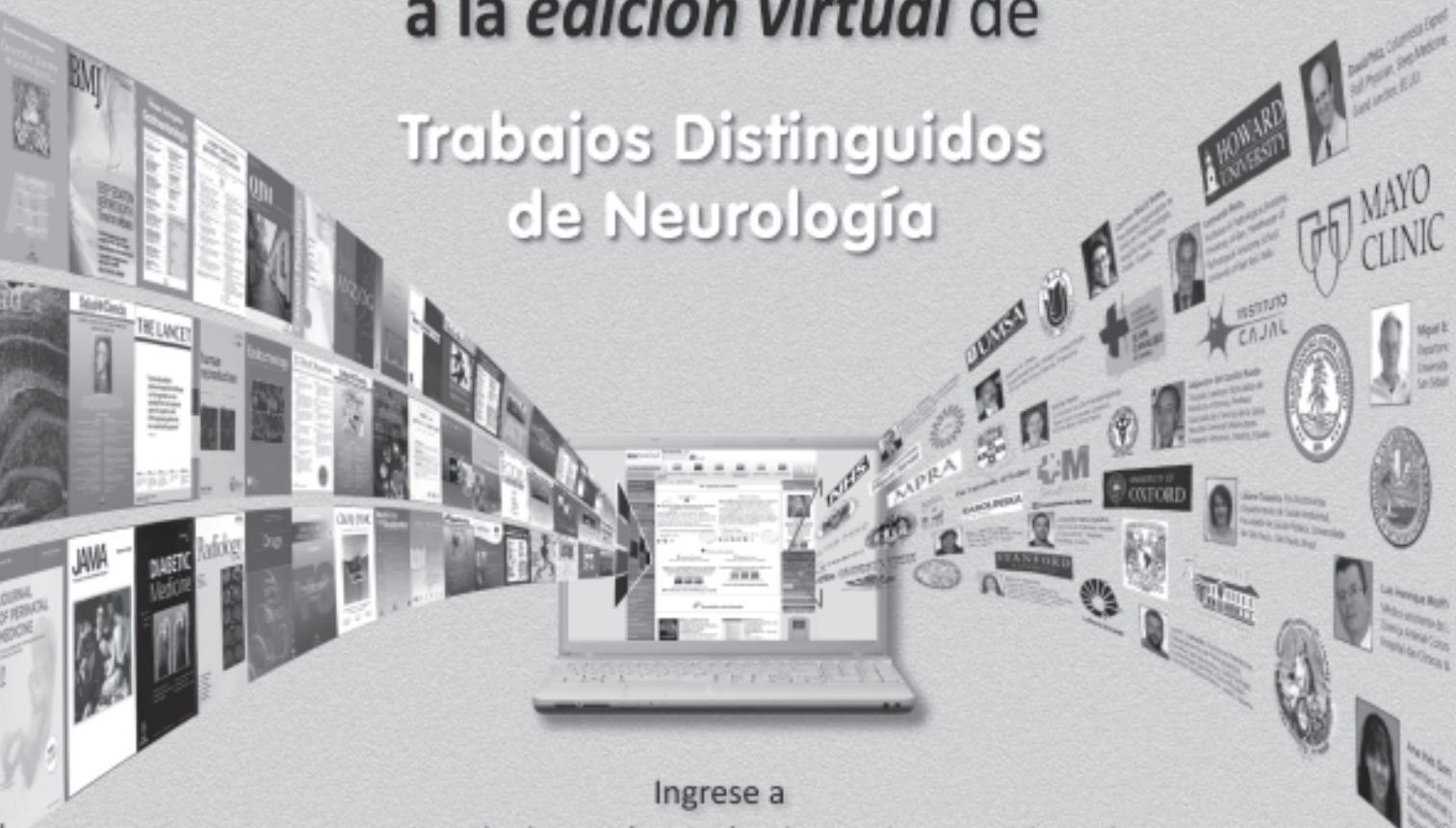
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.sicisalud.com

Bibliografía

- Alman BA. Duchenne muscular dystrophy and steroids: pharmacologic treatment in the absence of effective gene therapy. *Pediatr Orthop* 25(4):554-6, 2005.
- Balaban B et al. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: Long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 84:843-850, 2005.
- Balogopal P et al. Oxandrolone enhances skeletal muscle and alters global gene expression profile in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 209:530-539, 2005.
- Beenakker EAC et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Neurol* 62:128-132, 2005.
- Biggar WD et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *The J Pediatr* 138(1):45-50, 2001.
- Biggar WD et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 16(4):249-55, 2006.
- Bonifati DM et al. The glucocorticoid receptor N363S polymorphism and steroid response in Duchenne dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(10):1177-9, 2006.
- Brunelli S et al. Nitric oxide release combined with nonsteroidal antiinflammatory activity prevents muscular dystrophy pathology and enhances stem cell therapy. *PNAS* 104:264-269, 2007.
- Bushby K, Griggs R. 145th ENMC International Workshop: Planning for a international trial of steroid dosage regimes in DMD (for DMD) 22-24th October 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 17: 423-428, 2003.
- Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *BMC Neurology* 3:7, 2007.
- Carter GT et al. Effect of voluntary wheel-running exercise on muscles of the mdx mouse. *Neuromuscul Disord* 5(4):323-32, 1995.
- Chakkalakal JV et al. Molecular, cellular, and pharmacological therapies for Duchenne/Becker muscular dystrophies. *FASEB J* 19(8):880-91, 2005.
- Daftary AS et al. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 119:320-324, 2007.
- Feder D, Langer AL. Uso dos corticóides no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. *Jornal Brasileiro de Medicina* 89(1):57-9, 2005.
- Garrood P et al. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 18:71-73, 2007.
- Gati I et al. Effects of inhibitors of the arachidonic acid cascade on primary muscle culture from a Duchenne muscular dystrophy patient. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77:217-223, 2007.
- Hawker G et al. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Phys Medicine and Rehabilitation* 86(2):284-8, 2005.
- Houde S et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: An 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 38:200-206, 2008.
- Hussein MR et al. The effect of glucocorticoid therapy on the inflammatory and dendritic cells in muscular dystrophies. *Int J Exp Pathol* 87(6):451-61, 2006.
- Kinali M et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 11:160-166, 2007.
- King WM et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 68(19):1607-13, 2007.
- Kocabas S et al. Anesthetic management of a child with Duchenne muscular dystrophy undergoing correction of Fallot's Tetralogy. *Pediatric Anesthesia* 18:439-452, 2008.
- Markham LW et al. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 26:768-771, 2005.
- Markham LW et al. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 18:365-370, 2008.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Neurología



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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 - Farmacología de los Medicamentos Antiepilépticos en la Práctica Clínica

Guimaraes J, Mendes Ribeiro J

Oporto University, Porto, Portugal

[Pharmacology of Antiepileptic Drugs in Clinical Practice]

Neurologist 16(6):353-357, Nov 2010

La mejor comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos ayuda a seleccionar el medicamento más apropiado para cada tipo de epilepsia, a predecir el perfil de seguridad, a elegir un segundo agente en los enfermos que no responden a la primera terapia y a decidir la mejor estrategia de tratamiento combinado.

Las drogas antiepilépticas (DAE) modifican algunas de las numerosas estructuras y procesos que participan en la aparición de las convulsiones, como neuronas, canales iónicos, receptores, glía y sinapsis excitatorias e inhibitorias. La DAE ideal debería suprimir las convulsiones sin ocasionar efectos adversos, algo que por ahora no se ha logrado con ninguno de los medicamentos disponibles. De hecho, alrededor de la tercera parte de los enfermos sigue con convulsiones a pesar del uso de DAE, asociadas a su vez con efectos adversos considerables.

Antes de 1993 sólo se disponía de los fármacos tradicionales: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y valproato. A partir de ese año, la *Food and Drug Administration* aprobó numerosos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia. La introducción de estos nuevos agentes eficaces y más seguros brinda otras opciones de terapia y la posibilidad de combinar fármacos en los enfermos que no responden a una única medicación. Mediante este abordaje, la mayoría de los pacientes permanece libre de convulsiones. Sin embargo, para indicar tratamientos combinados, los profesionales deben conocer los mecanismos de acción de las diversas DAE. Las DAE actúan directamente sobre los canales iónicos o en forma indirecta sobre la síntesis, el metabolismo o la función de los neurotransmisores o sobre los receptores que controlan la apertura y el cierre de dichos canales. En la presente revisión, los autores resumen las características farmacológicas de las DAE, con especial énfasis en el mecanismo de acción.

Modulación de los canales iónicos: DAE y canales de sodio dependientes del voltaje

En el estado de reposo, el potencial de membrana neuronal normal en el interior de las células es negativo. Los procesos inhibidores lo tornan aun más negativo (hiperpolarización de la membrana), mientras que los procesos estimuladores despolarizan la célula al crear un potencial de membrana

intracelular positivo. La inhibición se asocia con la entrada de cloro o la salida de potasio, mientras que durante la excitación hay entrada de sodio o de calcio. Durante el potencial de acción, los canales permanecen en estado activo y permiten la entrada de sodio. Cuando el estímulo cesa, un porcentaje de dichos canales permanece en estado de inactividad durante un cierto período: el período refractario.

Las DAE que actúan sobre los canales de sodio evitan que éstos vuelvan al estado activo, al estabilizarlos en la forma inactiva. Dichos fármacos se unen a los canales de sodio en el estado inactivo e inducen una reducción de la conductancia a través de esos mismos canales, dependiente del voltaje y de la frecuencia.

El bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje es el mecanismo de acción más común de las DAE, por ejemplo, de la carbamazepina y de la fenitoína. Las diferencias en la eficacia entre ambos agentes tienen que ver con el tiempo de bloqueo y de recuperación. La lamotrigina y la oxcarbazepina son nuevas DAE que comparten este mecanismo de acción.

Modulación de los canales de calcio dependientes del voltaje: DAE y canales de calcio dependientes del voltaje

Los canales de calcio dependientes del voltaje ejercen un papel crucial en el control de la excitabilidad, ya que actúan como marcapasos de la actividad cerebral rítmica normal. Los canales de calcio están compuestos por una subunidad alfa₁ y tres subunidades auxiliares (alfa₂, beta y gamma). Las subunidades alfa₁ son las responsables de la actividad de los diferentes tipos de canales de calcio: L, N, P, Q y T. Los canales que se activan por bajo voltaje (tipo T) se inactivan rápidamente mientras que los que se activan por alto voltaje (tipo L, N, P y Q) se inactivan más lentamente.

Los estudios *in vitro* sugieren que la fenitoína, la carbamazepina y el topiramato bloquean los canales de calcio tipo L mientras que el fenobarbital actúa sobre los canales de calcio tipo L y tipo N. Los canales tipo T tienen un papel primordial en las espigas rítmicas talamocorticales y en las descargas de la epilepsia tipo ausencia. Las DAE como la etosuximida, que bloquean los canales de calcio tipo T, son particularmente útiles para controlar este tipo de epilepsia. En cambio no suprimen las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. La zonisamida inhibe los canales de calcio tipo T. El gabapentín se une a un sitio especial en la subunidad alfa₂-delta de los canales tipo T activados por alto voltaje.

GABA: Agonistas de los receptores/inhibidores de la recaptación. DAE y sistema del GABA

El GABA es un neurotransmisor que transmite señales de una neurona a otra. Cuando los niveles del GABA se reducen se genera mayor actividad eléctrica en el cerebro; como consecuencia se producen convulsiones. El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro. Se genera a partir de la alfa descarboxilación del glutamato por la descarboxilasa del ácido glutámico. Después de la síntesis sináptica, el GABA se une a dos receptores principales: el GABA-A y el GABA-B. En el primer caso, la unión se asocia



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

con un aumento de la permeabilidad de la membrana al cloro, con un potencial postsináptico inhibitorio más rápido e hiperpolarización de las neuronas. La unión del GABA a los receptores GABA-B se asocia con inhibición de los canales de calcio o con la inactivación de los canales de potasio. El GABA es eliminado de la hendidura sináptica por medio de transportadores específicos (GAT-1, GAT-2, GAT-3 y GABA-1). Posteriormente es reciclado o es metabolizado en las mitocondrias por la GABA-transaminasa. Algunas DAE modulan la actividad de esta enzima.

Los agonistas del GABA inducen cambios similares a los generados por el GABA, con lo cual se reducen la actividad eléctrica y las convulsiones. El fenobarbital y las benzodiazepinas son agonistas del GABA. El topiramato y el felbamato también parecen activar el receptor GABA-A. La tiagabina inhibe la recaptación del GABA al bloquear el transportador GAT-1, mientras que la vigabatrina suprime el metabolismo del GABA por la transaminasa mitocondrial. El resultado final es la acumulación del GABA en los receptores postsinápticos.

Aunque el gabapentín tiene una estructura similar a la del GABA, los trabajos experimentales indican que este fármaco ejerce poca o ninguna acción sobre el receptor del GABA. Por el momento, el mecanismo de acción del gabapentín no se conoce con exactitud.

La lamotrigina y el valproato, al igual que el gabapentín, aumentan los niveles del GABA en forma moderada, un fenómeno que explicaría la baja frecuencia de trastornos cognitivos o del comportamiento. Por el contrario, la tiagabina, la vigabatrina y el topiramato elevan considerablemente la concentración del GABA libre en el cerebro y pueden asociarse con reacciones psicóticas.

DAE y reducción de la excitación mediada por el glutamato

El glutamato y el aspartato son los dos neurotransmisores excitatorios más importantes del cerebro. La unión del glutamato a sus receptores facilita la entrada del sodio y del calcio a la célula y la salida del potasio; como consecuencia hay excitación celular. El receptor del glutamato tiene cinco sitios de unión; la respuesta depende del sitio activado o bloqueado.

Las DAE que actúan como antagonistas del glutamato controlan la actividad eléctrica excesiva que origina las convulsiones. Sin embargo, ninguna DAE ejerce sus efectos solamente al modular el sistema del glutamato. El topiramato y el felbamato son bloqueantes del glutamato; el bloqueo del receptor NMDA contribuiría a la acción antiepiléptica del felbamato; el topiramato inhibe el receptor AMPA. La zonisamida en concentraciones terapéuticas aumenta la neurotransmisión mediada por la dopamina y la serotonina e inhibe la excitación inducida por el glutamato.

DAE con otros mecanismos de acción

El levetiracetam tiene un mecanismo particular de acción. Su eficacia antiepiléptica se relaciona con la unión a la proteína SV2A de las vesículas sinápticas. La pregabalina está estructuralmente relacionada con el GABA; sin embargo no afecta en forma directa el sistema gabaérgico. Al igual que el gabapentín, la pregabalina se une fuertemente a la subunidad alfa₂-delta y reduce la liberación de diversos neurotransmisores excitatorios. Aunque se considera que es más eficaz que el gabapentín, la pregabalina tendría el mismo perfil de toxicidad. La pregabalina es una nueva DAE, útil para el tratamiento de las convulsiones parciales. La zonisamida reduce la producción excesiva de óxido nítrico y de radicales libres, una propiedad que podría participar en la eficacia anticonvulsiva y en los efectos neuroprotectores.

Discusión

Aunque todavía existen muchos aspectos por resolver, el tratamiento adecuado de la epilepsia se basa en la comprensión de los mecanismos de acción de las diversas DAE.

La información en conjunto indica que la carbamazepina y la fenitoína (fármacos que bloquean los canales de sodio) son eficaces en los pacientes con convulsiones parciales y con convulsiones tónico-clónicas primarias. En cambio, la etosuximida, que interactúa específicamente con el canal de calcio tipo T, se considera el fármaco de primera línea para la epilepsia tipo ausencia. La zonisamida pertenece a la misma categoría. Las DAE que ejercen múltiples mecanismos de acción son eficaces en los enfermos con convulsiones parciales y generalizadas. El valproato, el topiramato y la zonisamida son algunos ejemplos.

Aunque cada vez se dispone de más DAE, la selección del fármaco más apropiado para un paciente en particular sigue siendo un desafío clínico, especialmente en los enfermos con convulsiones refractarias. Por lo general, cuando un paciente no responde a un primer agente se elige otro medicamento con un mecanismo distinto de acción. Un trabajo reveló que la combinación de un bloqueante de los canales de sodio y de un fármaco con múltiples mecanismos de acción es particularmente beneficiosa.

El conocimiento del mecanismo de acción también es necesario para predecir el riesgo de agravamiento de las convulsiones. Tal es el caso con las DAE que incrementan la actividad gabaérgica que pueden elevar la gravedad de la epilepsia tipo ausencia. Los fármacos que incrementan la inhibición mediada por el GABA al bloquear el metabolismo del neurotransmisor (vigabatrina, gabapentín) o al inhibir la recaptación neuronal o de la glía (tiagabina) podrían exacerbar la epilepsia tipo ausencia y las convulsiones mioclónicas. Estos medicamentos también podrían inducir un estado epiléptico no convulsivo. Los efectos estarían mediados por la interacción del GABA con los receptores GABA-B. Por el contrario, las benzodiazepinas y el valproato incrementan la inhibición gabaérgica y son eficaces en los enfermos con ausencias.

La terapia con carbamazepina puede agravar o desencadenar la epilepsia tipo ausencia y convulsiones mioclónicas, especialmente cuando la droga se utiliza en enfermos con epilepsia mioclónica juvenil. El efecto obedecería al bloqueo de los canales de sodio. La lamotrigina, un medicamento con el mismo mecanismo de acción que la carbamazepina y la fenitoína, es eficaz en los enfermos con epilepsia tipo ausencia pero agrava la epilepsia mioclónica grave de la infancia. Por ende, el agravamiento de las convulsiones en asociación con la carbamazepina podría obedecer, al menos en parte, al bloqueo de los canales de calcio tipo L o a la capacidad de mantener los canales neuronales de sodio en su estado de inactividad.

En general, señalan los autores, los fármacos que aumentan la inhibición mediada por el GABA (benzodiazepina, valproato, levetiracetam y topiramato) no ocasionan mioclonías y son útiles en el tratamiento de dicho trastorno. Por el contrario, las drogas que bloquean la excitación neuronal (carbamazepina, lamotrigina, gabapentín y pregabalina) no son eficaces en los pacientes con mioclonías; más aun, lo pueden precipitar.

La comprensión del mecanismo de acción también ayuda a predecir los efectos adversos. Las DAE que aumentan la neurotransmisión mediada por el GABA se asocian con sedación y con depresión. Los antagonistas del NMDA pueden ocasionar trastornos del comportamiento y los bloqueantes de los canales de sodio pueden inducir trastornos en la coordinación motora. Las interacciones farmacológicas entre las diferentes DAE son frecuentes y pueden elevar el riesgo

de efectos adversos. En este contexto se debe tener mucha precaución cuando se indican simultáneamente fármacos que inducen o inhiben las enzimas que participan en el metabolismo de las drogas en el hígado o en otros órganos.

Conclusiones

Gran parte del conocimiento acerca del mecanismo de acción de las DAE deriva de los estudios *in vitro*; la participación de cada uno de estos procesos en la eficacia anticonvulsiva todavía no se conoce con precisión. Es posible que *in vivo* participen distintos mecanismos y efectos aditivos o sinérgicos. La selección del tratamiento debe considerar sin duda el tipo de epilepsia. Se estima que entre el 15% y el 44% de los enfermos que no responde a una primera DAE lo hace frente a un segundo medicamento, con un mecanismo de acción diferente, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/119932

2 - Complicaciones Neurológicas Pediátricas de la Pandemia de Influenza A (H1N1) de 2009

Kedia S, Stroud B, Dominguez S

University of Colorado School of Medicine, Aurora, EE.UU.

[*Pediatric Neurological Complications of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1)*]

Archives of Neurology 68(4):455-462, Abr 2011

Se observaron complicaciones neurológicas en el 7.5% de los pacientes internados por infección por el virus pandémico de la influenza A, especialmente en aquellos con enfermedad neurológica de base. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron las convulsiones y la encefalopatía.

El virus de la influenza provoca manifestaciones y complicaciones neurológicas, como convulsiones febriles y afebriles, encefalitis y encefalopatía necrotizante aguda (ENA). Con respecto a la pandemia de influenza A (H1N1) de 2009 y al espectro de manifestaciones clínicas que produjo en los niños en los EE.UU., recién se cuenta con los primeros informes.

El objetivo de esta investigación fue analizar las presentaciones clínicas, los resultados de los análisis de laboratorio y estudios por imágenes y el pronóstico en los niños internados con infección por el virus pandémico de la influenza A y manifestaciones neurológicas en un hospital pediátrico de Aurora, Colorado, EE.UU.

Métodos

El diseño del estudio fue retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes internados con muestras respiratorias positivas para el virus pandémico de la influenza A (entre el 1 de mayo de 2009 y el 30 de noviembre de 2009) y consultas neurológicas o diagnóstico de alteraciones en el estado mental, convulsiones, encefalopatía o encefalitis o con estudios de punción lumbar (PL), electroencefalograma (EEG), resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía

computarizada (TC) cerebrales. Estos casos se consideraron como presuntivos y fueron revisados por dos neurólogos pediatras. La infección por el virus pandémico de la influenza A (H1N1) se diagnosticó por inmunoensayo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El pronóstico neurológico se definió al momento del alta basado en el resumen de egreso médico y de rehabilitación. En los pacientes con diagnóstico de discapacidad neurológica leve a grave al momento del alta, se revisaron los datos de las últimas consultas de seguimiento para valorar la aparición de cualquier indicio de mejoría.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron las pruebas de Wilcoxon para las variables continuas, y exacta de Fisher para las variables categóricas.

Resultados

Entre el 1 de mayo y el 30 de noviembre de 2009, se internaron 307 niños con infección por el virus pandémico de la influenza A, de los cuales 59 se identificaron como casos presuntivos de complicaciones neurológicas y 23 (7.5%) como confirmados; 4 de estos últimos presentaron dos tipos distintos de complicaciones neurológicas. La mediana de edad de los pacientes internados con infección por el virus pandémico de la influenza A y complicaciones neurológicas fue de 6.4 años, 57% fueron del sexo masculino y más de la mitad (65%) requirieron cuidados intensivos; mientras que la mediana del tiempo de hospitalización fue de 4 días. Por el contrario, en los pacientes internados con infección por el virus pandémico de la influenza A pero sin complicaciones neurológicas (n = 284), el 24% (n = 65) requirió cuidados intensivos (p < 0.001) y la mediana del tiempo de hospitalización fue de 3 días (p = 0.10). Veintiún niños de los 23 con complicaciones neurológicas (91%) presentaron fiebre, 17 (74%) tos, 13 (57%) hipoxia y 21 (91%) recibieron tratamiento con oseltamivir.

El tiempo medio de inicio de los síntomas neurológicos fue de un día después de la aparición de los síntomas propios de la enfermedad y de la fiebre; 11 niños (48%) se internaron con la aparición concomitante de los síntomas neurológicos. Diecisiete de los 23 casos con complicaciones neurológicas (74%) tuvieron enfermedad neurológica de base, en 12 de los cuales (52%) el diagnóstico fue epilepsia, 3 de ellos con convulsiones refractarias. Las manifestaciones neurológicas más comunes fueron las convulsiones con fiebre con enfermedad neurológica de base (17 casos [63%]) y la encefalopatía (7 casos [26%]).

De los niños con convulsiones, sólo 1 (6%) no tenía enfermedad neurológica de base; mientras que 12 (75%) tenían antecedentes de convulsiones. De los 7 pacientes con encefalopatía, 3 (43%) eran previamente sanos, 3 (43%) tenían convulsiones de base y 1 (14%) un trastorno neurológico subyacente sin convulsiones. La mayoría de los niños con encefalopatía presentaron somnolencia, disminución del nivel de alerta o pérdida de la conciencia y hubo un caso con alucinaciones y alteraciones de conducta. En 2 de los 7 casos la presentación correspondió a una encefalopatía aguda, fiebre, convulsiones y alteración del a señal en la RMN de céfalo, bilateral, a nivel talámico, en la secuencia T2. En uno de ellos se realizó el diagnóstico clínico de encefalomiелitis diseminada aguda (EDA), y en el otro, de ENA (*post mortem*).

Se realizó PL en 7 de 24 niños. Todos los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos para bacterias; en dos muestras en las que se realizó PCR los resultados fueron negativos para influenza. Solamente un paciente tuvo pleocitosis significativa (recuento de glóbulos blancos de 9 células/ μ l, 44% de neutrófilos y 45% de linfocitos). Tres de siete niños tuvieron hiperproteíorraquia

significativa, dos de los cuales fallecieron y el restante quedó con discapacidad neurológica clínicamente significativa al momento del alta.

En 11 de 23 pacientes (48%) se realizó TC cerebral sin contraste y en 3 (27%) los resultados fueron anormales. En 6 niños se obtuvieron RMN cerebrales y en 5 fueron patológicas.

En 9 participantes (39%) se realizó EEG y en 4 de ellos se contaba con EEG previos para la comparación. Siete niños presentaron convulsiones. Los resultados de los EEG fueron: uno, normal; otro, convulsiones focales; cinco, descargas epileptiformes multifocales, y siete, enlentecimiento difuso compatible con encefalopatía.

Quince de los 23 pacientes (65%) no tuvieron discapacidad neurológica al momento del alta; 4 (17%) presentaron discapacidad leve y uno (4%) moderada. De los 5 niños con discapacidad al momento del alta, 3 presentaron alguna mejoría durante el seguimiento. Hubo 3 fallecimientos (13%) comparados con 6 (2%) de los casos sin complicaciones neurológicas ($p = 0.02$).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su casuística demuestran que de los pacientes internados con infección por el virus pandémico de la influenza A, un 7.5% presentó manifestaciones neurológicas. Según ellos, el suyo es el estudio más grande y completo sobre la incidencia de complicaciones neurológicas en niños internados por influenza A y sus resultados fueron congruentes con los informados con otras cepas de virus de influenza; así como con el virus pandémico.

La manifestación neurológica más común en la cohorte presentada fueron las convulsiones, las cuales fueron febriles y en todos los casos, excepto uno, se encontraron antecedentes de epilepsia. No se ha dilucidado completamente si las convulsiones en los pacientes con infección por el virus pandémico de la influenza A constituyen un efecto inespecífico de la infección viral, se deben a la liberación de citoquinas, a la disminución del umbral convulsivo por la fiebre o a un efecto neurotrópico más específico del virus. La segunda manifestación neurológica más frecuente fue la encefalopatía. De manera similar, en series de casos se describieron convulsiones, encefalopatía, ENA, meningoencefalitis, síntomas psiquiátricos y EDA.

Al igual que lo documentado previamente en la bibliografía, se halló que la encefalopatía durante la influenza se asocia con una amplia gama de manifestaciones y su pronóstico es malo. La ENA asociada a influenza se definió por los criterios de Mizuguchi: (1) encefalopatía aguda luego de una enfermedad febril viral con deterioro rápido del nivel de conciencia y convulsiones; (2) ausencia de pleocitosis en el LCR y frecuentemente hiperproteínoorraquia; (3) lesiones cerebrales multifocales, simétricas a nivel talámico bilateral; (4) aumento de las transaminasas séricas sin incremento en los niveles de amoníaco y (5) exclusión de otras enfermedades. La patogénesis de la ENA no está claramente definida pero se cree que está relacionada con el aumento en la liberación de citoquinas y la activación macrofágica.

Seis de los siete pacientes con datos de la PL, no tuvieron pleocitosis y tres presentaron hiperproteínoorraquia; en estos últimos el pronóstico fue malo. En concordancia con lo comunicado previamente, donde raramente se encuentra el ARN del virus influenza en el LCR, en esta investigación los resultados de la PCR fueron negativos en las dos muestras examinadas. Se desconoce si las manifestaciones, a nivel del sistema nervioso central, de la infección por el virus de la influenza A H1N1 se deben a un efecto directo del virus o a un efecto inflamatorio desencadenado por la misma infección.

También, al igual que lo descrito previamente, las complicaciones neurológicas del virus pandémico de la

influenza A se asocian con un curso grave. Al respecto, aproximadamente dos tercios de los pacientes de esta investigación requirieron cuidados intensivos y la mortalidad fue del 13% en comparación con el 2% de los pacientes sin complicaciones neurológicas. El 74% de los niños con complicaciones neurológicas tuvo una enfermedad neurológica de base. Esto concuerda con lo informado en la bibliografía acerca de un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas por el virus influenza y un curso más grave en los niños con enfermedades neurológicas subyacentes. Dado que no se contaba con la vacuna contra la influenza A al momento de esta investigación, se desconoce si la vacunación pudo haber evitado alguna de las complicaciones neurológicas.

En conclusión, se observaron complicaciones neurológicas en el 7.5% de los pacientes internados por infección por el virus pandémico de la influenza A, especialmente en aquellos con enfermedad neurológica de base. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron las convulsiones y la encefalopatía. El curso fue más grave, con aproximadamente dos tercios de los pacientes con requerimientos de cuidados intensivos, un alto porcentaje de mortalidad y de discapacidad neurológica. Los niños con enfermedades neurológicas subyacentes deben ser blanco de las estrategias de prevención, y ante síntomas de influenza debe iniciarse el tratamiento intensivo.

 Información adicional en www.sicisud.com/dato/resiic.php/122610

3 - Biomarcadores en la Enfermedad de Parkinson

Morgan J, Mehta S, Sethi K

Medical College of Georgia, Augusta, EE.UU.

[Biomarkers in Parkinson's Disease]

Current Neurology and Neuroscience Reports 10(6):423-430, Nov 2010

Aunque la evaluación clínica es crucial para establecer el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, es posible que ciertos biomarcadores genéticos sean útiles para diferenciar la enfermedad de otros trastornos neurodegenerativos y conocer su progresión.

Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno muy frecuente, no son correctamente diagnosticados; la falta de marcadores confiables, sensibles y específicos para el diagnóstico y para valorar la progresión de la EP es un factor importante en este contexto.

Utilidad de los marcadores en la EP

Los biomarcadores son indicadores que se miden en forma objetiva y que brindan información sobre los procesos biológicos y patológicos y sobre la respuesta al tratamiento. Algunos de estos marcadores han tenido una importancia decisiva en la creación de nuevas estrategias terapéuticas.

Se estima que más de un millón de personas en los Estados Unidos padece EP. El temblor en reposo, la bradicinesia, la rigidez en rueda dentada y la inestabilidad postural son las manifestaciones clínicas más comunes de la EP. Aun hoy, el diagnóstico de la EP es eminentemente clínico; sin embargo, inclusive en manos de especialistas, el 10% de los casos de EP temprana pasa desapercibido; el porcentaje es mucho más alto en el ámbito de la atención primaria. El temblor

asociado con fármacos, el temblor esencial (TE) y el temblor psicogénico son algunos de los trastornos que habitualmente se confunden con la EP. En los pacientes sin temblor pero con otras manifestaciones típicas se debe descartar el parkinsonismo atípico (PA), por ejemplo atrofia sistémica múltiple (ASM) y parálisis supranuclear progresiva (PSP). Los pacientes que presentan parkinsonismo durante el tratamiento con agentes antidopaminérgicos pueden tener parkinsonismo inducido por fármacos (PIF). Los marcadores que ayuden a distinguir estas situaciones tendrán una importancia clínica decisiva ya que evitarán diagnósticos erróneos y procedimientos innecesarios.

Otros marcadores importantes son los que ayudan a predecir el pronóstico de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. En la actualidad, la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) representa la herramienta clínica estándar. En la presente revisión, los autores comentan los marcadores más promisorios para la EP.

Biomarcadores clínicos

Desafortunadamente muchos enfermos con EP no presentan las manifestaciones clínicas típicas; en los pacientes con parkinsonismo, la confusión con el PIF, con el TE o con el PA puede tener lugar en hasta el 50% de los enfermos.

El trastorno del comportamiento asociado con los movimientos oculares rápidos (REM) se caracteriza por la falta de atonía durante el sueño REM. Puede ser idiopático o estar asociado, por ejemplo, con la interrupción del tratamiento con ciertas drogas. La polisomnografía con electromiograma del mentón son necesarios para efectuar el diagnóstico. El trastorno del comportamiento idiopático asociado con el sueño REM es uno de los primeros signos de la EP; muy a menudo aparece antes que los síntomas motores. Diversos grupos mostraron que el trastorno predice fuertemente la aparición de una sinucleinopatía (ASM, demencia con cuerpos de Lewy o EP) o de demencia; en un trabajo, el riesgo a los 12 años de aparición de alguna de estas enfermedades fue del 52.4%. Existe una muy buena correlación entre el trastorno y los hallazgos típicos de la EP en los estudios por imágenes; por ende, podría ser un marcador temprano de una enfermedad neurodegenerativa.

En los pacientes con EP, la reducción del olfato puede producirse muchos años antes que los síntomas motores. Ciertas pruebas, por ejemplo la *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT), pueden ser de gran ayuda para diferenciar entre la EP, otros trastornos del movimiento y otros tipos de parkinsonismo. Sin embargo, su utilidad todavía no ha sido validada en la clínica. La deficiencia olfatoria se observa en el 70% al 100% de los pacientes con EP; no se asocia con la duración de la enfermedad y no se modifica con el tratamiento con levodopa. El trastorno puede pasar desapercibido incluso para los enfermos.

Si bien la deficiencia olfatoria no es una manifestación específica de la EP, en combinación con otros hallazgos puede ser de gran ayuda diagnóstica, fundamentalmente para diferenciar la EP de otras formas de parkinsonismo, como por ejemplo, el parkinsonismo psicógeno, con ASM, con PSP, con degeneración corticobasal y con parkinsonismo vascular que no tienen trastornos significativos del olfato. En un trabajo, un puntaje en la UPSIT de 25/40 se asoció con una sensibilidad del 77% y con una especificidad del 85% en la diferenciación de los sujetos con EP de los enfermos con formas atípicas de

parkinsonismo. La sensibilidad de la prueba varía entre un 76% y un 91%, según la edad y el sexo. En la EP temprana, la deficiencia olfatoria puede ser más común que el temblor (uno de los tres hallazgos patognomónicos de la enfermedad).

La constipación es otro síntoma muy común en los sujetos con EP; sin embargo, en forma aislada tiene poca utilidad diagnóstica como consecuencia de su elevada frecuencia en la población general.

El diagnóstico clínico de la EP se basa en la presencia de bradicinesia en combinación con al menos uno de los siguientes síntomas: temblor en reposo, rigidez en rueda dentada e inestabilidad postural. Los síntomas motores, sin embargo, no son fácilmente cuantificables. La bradicinesia puede observarse en todas las formas de parkinsonismo; el temblor en reposo también puede aparecer en los pacientes con PIF mientras que la inestabilidad postural es muy común en el PA temprano.

Las mediciones motoras, por el contrario, son de gran utilidad para conocer la progresión de la enfermedad en el transcurso del tiempo. La EP se asocia con morbilidad y mortalidad significativas; los cinco estadios de la enfermedad fueron descritos por Hoehn y Yahr en 1967. La escala ha sido utilizada por más de 40 años y cualquier marcador que se incorpore en la clínica debería correlacionarse bien con esta medición.

Desde 1987 también se utiliza la UPDRS, considerada en la actualidad como la herramienta estándar para valorar la gravedad y la progresión de la EP. El instrumento ha sido utilizado en todos los estudios más recientes de las nuevas terapias neuroprotectoras o con capacidad de modificar el curso de la enfermedad. Sin embargo, debido a que mejora con el tratamiento sintomático no es un biomarcador ideal para establecer la progresión de la EP. De hecho, un marcador óptimo debería reflejar la gravedad de la enfermedad, independientemente del tratamiento.

El *Non-Motor Symptoms Scale and Questionnaire* es útil para valorar los síntomas no motores; las escalas de calidad de vida también son de ayuda en los enfermos con EP. Las mediciones cognitivas predicen la progresión y la gravedad de la enfermedad. De hecho, muchos pacientes con EP presentan con el tiempo deterioro cognitivo y demencia. Las pruebas neuropsicológicas son de ayuda para distinguir entre la EP, el PA y la demencia con cuerpos de Lewy. En un estudio con 212 enfermos con signos y síntomas sugestivos de EP idiopática, la combinación de una prueba motora, de una prueba para valorar el olfato y de una medición del estado de ánimo identificó la EP con una sensibilidad del 68% y con una especificidad del 92%. Aun así, la clasificación propuesta por Hoehn y Yahr y la escala UPDRS siguen siendo las mejores herramientas clínicas para determinar la gravedad y la progresión de la EP; por el momento no se dispone de ningún biomarcador bioquímico o en los estudios por imágenes que reemplace estas escalas.

Biomarcadores genéticos

En la EP podrían participar numerosos factores genéticos; sin embargo, en el 85% o más de los casos, la EP es esporádica, no heredada. Sin embargo, ciertos trastornos genéticos se asocian indudablemente con algunas formas especiales de la enfermedad. En la EP juvenil (comienzo antes de los 20 años) debería analizarse el gen *PARK2* o la parkina, ya que alrededor del 75% de dichos enfermos tiene esta forma autosómica recesiva de la EP. Las mutaciones en el gen *LRRK2* pueden ser útiles para identificar el parkinsonismo autosómico dominante, la forma genética más frecuente en los sujetos caucásicos, y bastante común en otros grupos étnicos. Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa son más frecuentes en los pacientes con EP respecto de los controles.



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

Biomarcadores en sangre, líquido cefalorraquídeo y tejidos

La alfa-sinucleína es el principal componente de los cuerpos de Lewy (el trastorno característico de la EP) y puede valorarse fácilmente en sangre. En una investigación, los niveles séricos aumentados de los oligómeros de alfa-sinucleína se asociaron con una especificidad elevada, de aproximadamente un 85%, para detección de EP, en comparación con controles. La concentración de la proteína se reduce en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en las personas con EP o con demencia con cuerpos de Lewy. En los pacientes con EP, la expresión de la alfa-sinucleína en los fibroblastos de la piel estaría aumentada, un hallazgo que podría ser de mucha ayuda diagnóstica.

En los sujetos con EP hay un mayor estrés oxidativo. La 8-OHdG, la nitrotirosina y las especies reactivas de oxígeno podrían ser marcadores predictivos de la progresión de la enfermedad. En un estudio, los niveles de los radicales hidroxilo fueron significativamente mayores en los pacientes con EP respecto de los controles; además, se correlacionaron con la duración de la enfermedad y con el estadio Hoehn y Yahr. Los biomarcadores de oxidación pueden valorarse fácilmente en sangre y en orina. Sin embargo, no debe olvidarse que los hallazgos no son específicos.

El ácido úrico es un fuerte antioxidante y depurador de radicales libres; suprime el estrés oxidativo y, en los modelos animales de EP, evita la muerte de las células dopaminérgicas. Diversos estudios epidemiológicos revelaron que los niveles séricos elevados de ácido úrico predicen un menor riesgo de aparición de EP; los trabajos más recientes también sugieren que una concentración elevada de ácido úrico retrasaría la progresión de la enfermedad. En este contexto, la inosina (un fármaco que induce un aumento de los niveles de ácido úrico) podría ser útil en los pacientes con EP para retrasar la evolución de la enfermedad. No obstante, el ácido úrico también se asocia con consecuencias desfavorables, como cálculos renales, hipertensión, enfermedad vascular periférica y enfermedad cardiovascular. Por su parte, en un amplio estudio, los enfermos con EP tratados con vitamina E no tuvieron una progresión más lenta de la enfermedad a pesar de tener niveles altos de ácido úrico en sangre.

Perfiles de expresión genética, metabólicos y proteómicos

La identificación de un patrón genético de riesgo de EP, de enfermedad de Alzheimer y de enfermedad de Parkinson en el sistema nervioso central y periférico sería de indudable valor. Aunque se han obtenido resultados muy alentadores en este sentido, la información todavía es preliminar.

Otra línea de investigación tiene que ver con los perfiles metabólicos en sangre, para el diagnóstico y para la progresión de la EP. Un grupo pudo distinguir con precisión 25 controles y 66 pacientes con EP sólo sobre la base de los perfiles metabólicos en la sangre. La mayor concentración de piruvato sería el principal hallazgo distintivo entre los dos grupos. Los estudios futuros deberán confirmar los resultados y evaluar la utilidad del procedimiento en la diferenciación de la EP y de otros trastornos neurodegenerativos y de los síndromes de PA.

Los abordajes proteómicos permitirían caracterizar la patogenia de diversas enfermedades neurológicas degenerativas, entre ellas, de la EP. En la enfermedad de Alzheimer, el análisis proteómico revela un aumento de la proteína tau en el LCR, un marcador que parece ser muy sensible y específico. En un trabajo reciente se identificó un patrón de ocho proteínas en el LCR que sería muy útil para la identificación de los pacientes con EP.

Estudios por imágenes con radiotrazadores

La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-fluorodopa y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con ¹²³I-beta-CIT (un ligando del transportador de la dopamina) en el sistema nigroestriado son algunos de los procedimientos más útiles. Dichas técnicas permiten identificar el parkinsonismo presináptico (EP, PSP, ASM y demencia con cuerpos de Lewy). Sin embargo, los estudios por imágenes con radiotrazadores son costosos y no están al alcance de todas las instituciones; además, no son útiles para diferenciar la EP de otras formas de parkinsonismo presináptico. En cambio, son de gran ayuda para distinguir entre el parkinsonismo presináptico y otras entidades con manifestaciones clínicas similares (PIF, enfermedad de Alzheimer, parkinsonismo psicogénico y TE); la deficiencia dopaminérgica se detecta mucho antes de que aparezcan los trastornos motores. Una desventaja es que la terapia puede modificar los hallazgos; por ahora, sin embargo, no se conocen con precisión todos los efectos posibles de los fármacos. Dos estudios revelaron una declinación más rápida de los marcadores en los enfermos tratados con levodopa a pesar de la mejoría clínica. Los estudios, por ende, no son útiles para comparar diversas terapias. Tal vez la combinación de dos técnicas permita una mejor discriminación de los trastornos neurológicos.

El estudio con ¹²³I-metayodobencilguanidina (MIBG) sería adecuado para distinguir entre la EP y la ASM. El procedimiento es útil para visualizar las terminales catecolaminérgicas y la desnervación simpática cardíaca; en la EP y en la demencia con cuerpos de Lewy hay una pérdida significativa de la unión de ¹²³I-MIBG en el corazón.

El ultrasonido transcraneal se utiliza en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos desde hace unos 10 años. El primer trabajo reveló un aumento de la ecogenicidad de la sustancia negra en la EP, un hallazgo que fue confirmado por otros grupos. Se estima que más del 90% de los sujetos con EP tiene aumento de la ecogenicidad en la sustancia negra; en los estudios *post mortem*, el trastorno se correlacionó con el contenido tisular de hierro. También parece existir una asociación entre la anomalía en el ultrasonido y la edad de inicio de la EP idiopática; sin embargo, el hallazgo no se modifica con el avance de la enfermedad, de manera tal que tiene utilidad diagnóstica pero no como indicador de la progresión. Por último, algunos grupos han obtenido resultados alentadores con la resonancia magnética nuclear.

Conclusiones

Si bien en los últimos años se han propuesto diversos biomarcadores que podrían ser de utilidad para identificar la EP y para distinguirla de otros trastornos neurodegenerativos, los resultados son todavía preliminares. Por el momento, los criterios diagnósticos establecidos y las escalas sintomáticas (UPDRS) representan el procedimiento diagnóstico estándar. Aun así, la EP temprana puede pasar inadvertida en un porcentaje considerable de enfermos. El *Longitudinal and Biomarker Study in PD (LABS-PD)* es una investigación actualmente en marcha que seguramente brindará información muy útil en relación con los biomarcadores en los diferentes estadios de la enfermedad. El objetivo definitivo es detectar la enfermedad lo antes posible e intervenir tempranamente, concluyen los autores.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/118152

4 - Utilización de Estatinas luego de una Hemorragia Intracerebral: Análisis de Decisión

Westover M, Bianchi M, Greenberg S y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

[*Statin Use Following Intracerebral Hemorrhage: A Decision Analysis*]

Archives of Neurology 68(5):573-579, May 2011

Según un algoritmo de simulación, un leve incremento en el riesgo de hemorragia intracerebral en pacientes con antecedentes de esta enfermedad resulta suficiente para recomendar evitar el uso de estatinas en estos sujetos.

Si bien se reconocen los beneficios cardiovasculares y cerebrovasculares de la terapia con estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa), su aplicación en otros contextos es motivo de debate. Los individuos con hemorragia intracerebral (HIC) constituyen un grupo de enfermos de alto riesgo entre quienes el uso de estatinas no se ha definido, dado el incremento en el riesgo de HIC señalado en los pacientes que recibieron esta terapia en un ensayo clínico de prevención secundaria del accidente cerebrovascular (ACV). Este aumento en el riesgo parece alcanzar mayor relevancia en los individuos con antecedentes de una HIC previa, en especial en las HIC localizadas en los lóbulos cerebrales, a causa de una angiopatía amiloidea de base.

En el contexto de esta incertidumbre, se propuso la elaboración de un algoritmo de decisiones, en el cual se incorporaron datos relacionados con los efectos beneficiosos de las estatinas, el riesgo de recurrencia de HIC lobular o profunda y la información acerca de las repercusiones del uso de estos medicamentos sobre el riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central.

Métodos

Se elaboraron estudios clínicos simulados con un modelo de transición de Markov, después de la elección como caso índice de un varón de 65 años que padeció una HIC no mortal. La repercusión de la potencial utilización de estatinas se estratificó en tres escenarios básicos: ausencia de antecedentes de isquemia cerebral o cardíaca, episodios de ACV isquémico dentro de los 12 meses previos o infarto de miocardio en el mismo período. Se estimaron los años de vida ajustados por la calidad (AVAC) en función de la utilización o la falta de indicación de estatinas. Se eligieron dos localizaciones diferentes de HIC (lobular o profunda), debido a las diferencias en la fisiopatología predominante de cada una de estas variantes (angiopatía amiloidea e hipertensión arterial, respectivamente).

El modelo final consistió en estadios simulados en función del riesgo de futuros eventos. Los valores definidos para el riesgo, el pronóstico y la calidad de vida se obtuvieron tanto de una reciente revisión sistemática sobre el uso de estatinas como de un algoritmo para la toma de conductas, elaborado anteriormente. Los autores recuerdan que el riesgo relativo (RR) para la administración de estatinas señalado en el estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) fue de 1.68, aplicado para las HIC lobulares o profundas.

Resultados

De acuerdo con los expertos, el caso índice correspondía a un varón de 65 años con HIC lobular y un riesgo estimado de enfermedad cerebrovascular del 20% para los próximos 10 años. En un modelo de prevención primaria

(ausencia de antecedentes de ACV isquémico o de eventos cardíacos), la alternativa de no utilizar estatinas se asoció con una puntuación de 6.8 en AVAC, en comparación con 4.6 obtenidos con el uso de estos fármacos. De la misma manera, en los modelos de prevención secundaria (antecedentes de ACV o bien de infarto de miocardio) se identificó un beneficio neto cuando se evitó el uso de estatinas. Con la aplicación de análisis de sensibilidad, se confirmó que, en modelos de HIC lobular, la opción de no utilizar estatinas constituía la alternativa de elección en términos del RR, incluso para los umbrales mínimos con un intervalo de confianza del 95% del estudio SPARCL, los cuales se consideraron reducidos (RR = 1.09). Los autores recuerdan que el RR correspondiente a los posibles beneficios de las estatinas sólo se reconocía para un umbral de 1.03, 1.07 y 1.06 en los casos de prevención primaria y secundaria luego de un infarto de miocardio o un ACV isquémico, en ese orden.

En coincidencia con estos resultados, la opción de evitar el uso de estatinas también se consideró de elección en un modelo de HIC lobular para todo el intervalo de valores elegidos para el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años (0% a 80%). Así, el riesgo de HIC asociado con la terapia con estatinas no fue superado por los beneficios de la prevención secundaria, aun en modelos de muy alto riesgo cardiovascular.

Por otra parte, se llevó a cabo la aplicación de un algoritmo sobre la base de un caso índice de un varón de 65 años con una HIC profunda y un 20% de riesgo de enfermedad cardiovascular dentro de los próximos 10 años. Al considerar el RR de 1.68 descrito en el estudio SPARCL, la utilización de estatinas en la prevención primaria se asociaría con una pérdida neta de 0.8 AVAC, mientras que, en contextos de prevención secundaria, se verificaría una reducción neta de 0.2 o 0.3 de AVAC luego de haber sufrido un infarto de miocardio o un ACV, en orden respectivo. Los umbrales del RR por debajo de los cuales el uso de estatinas constituiría la modalidad de elección se estimaron en 1.20 para la prevención primaria, 1.50 para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio y 1.41 para la prevención secundaria luego de un ACV isquémico. Las diferencias en los AVAC para cada situación se atribuyeron a las interacciones entre múltiples factores clínicos. Sobre la base del caso índice propuesto y en un esquema de un año de seguimiento, se señala que la prevención primaria con estatinas podría evitar menos de dos casos de mortalidad por infarto de miocardio o ACV isquémico por cada 1 000 pacientes/año, con la posibilidad de 18 eventos de HIC lobular o tres HIC profundas (en sujetos con antecedentes previos) por cada 1 000 individuos/año. Desde el punto de vista de la discapacidad provocada y la resultante reducción en la calidad de vida, cada año de prevención primaria con estatinas se asociaría con la recuperación de 2.6 AVAC en sujetos con infarto de miocardio o de 2.2 AVAC en pacientes con ACV isquémico, pero con la pérdida de 58.6 AVAC por HIC lobulares o 9 AVAC por HIC profundas.

Discusión y conclusiones

Los expertos aseguran que, en un modelo de alto riesgo de recurrencia de HIC, debería evitarse la administración de estatinas. En el caso específico de las HIC lobulares, las cuales se asocian con un mayor riesgo de recurrencia en comparación con las formas profundas, la terapia con estos medicamentos podría relacionarse con un aumento de la probabilidad de recurrencia desde un basal de 14% hasta un 22%, tanto en circunstancias de prevención primaria como de prevención secundaria. Agregan que estos resultados fueron verificados en un amplio intervalo de estimación del riesgo cardiovascular.

Por otra parte, en modelos de HIC profunda, se destaca que la terapia con estatinas se asociaba con peores resultados, si bien se advierte que esta observación puede modificarse en función de las variaciones en las tasas basales de recurrencia de eventos isquémicos y de la propia HIC. Por lo tanto, en instancias de prevención secundaria, podría optarse por la administración de estos fármacos.

La diferencia descrita entre ambas variantes de HIC se atribuye a las diferencias en la probabilidad de recurrencia para las formas lobares o profundas. Mientras que las HIC lobulares no traumáticas se deben a angiopatía cerebral amiloidea, se considera que las HIC profundas son una consecuencia de la hipertensión arterial. Por lo tanto, el riesgo de HIC profunda recurrente puede reducirse con el tratamiento antihipertensivo; por el contrario, no se dispone de estrategias preventivas de la angiopatía amiloidea. En este contexto, los enfermos con angiopatía cerebral presentan un mayor riesgo de HIC sintomática, así como de eventos acumulativos silentes de microhemorragias.

El mecanismo por el cual las estatinas podrían incrementar el riesgo de ACV hemorrágico no se ha definido. Se ha postulado la acción de los efectos pleiotrópicos de estos medicamentos, independientes de su efecto hipolipemiente. Entre estos procesos, las estatinas actuarían como antitrombóticos y fibrinolíticos, con capacidad para amplificar los efectos de otras moléculas sobre la fibrinólisis. No se ha establecido una correlación entre la dosis o el tipo de estatina y estas acciones.

Si bien es posible reconocer limitaciones metodológicas en este análisis, los expertos hacen hincapié en que, de acuerdo con este algoritmo para la toma de conductas, incluso un leve incremento del riesgo de HIC en pacientes con antecedentes de esta enfermedad resulta suficiente para recomendar evitar su uso en estos individuos. En ausencia de datos obtenidos de estudios aleatorizados y controlados, concluyen que este modelo de simulación brinda una orientación a los profesionales que deben definir esta compleja decisión.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123849

5 - La Endarterectomía Carotídea Frente a la Colocación del Stent: Metanálisis de Estudios Aleatorizados

Yavin D, Roberts D, Wong J y colaboradores

University of Calgary, Calgary, Canadá

[Carotid Endarterectomy versus Stenting: A Meta-Analysis of Randomized Trials]

Canadian Journal of Neurological Sciences 38(2):230-235, Mar 2011

La endarterectomía carotídea aún es el tratamiento de elección para el tratamiento de las estenosis carotídeas, pero se asocia con mayor riesgo de infarto de miocardio, por lo que la angioplastia con stent sería una opción válida para aquellos pacientes con más posibilidades de complicaciones cardíacas.

La principal causa de discapacidad en los países desarrollados es el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico; el 20% de los casos son consecuencia de lesiones ateroscleróticas de la carótida interna. La endarterectomía carotídea (ERC) ha demostrado sus beneficios en el

tratamiento de las estenosis carotídeas sintomáticas o asintomáticas en diversos estudios aleatorizados y controlados (EAC). Sin embargo, en la última década ha surgido un gran interés en la angioplastia carotídea con stent (ACS), un método menos invasivo para la resolución de las estenosis.

Los estudios que analizaron la eficacia de la ERC y la ACS arrojaron resultados controvertidos. Tres de ellos se interrumpieron tempranamente por el hallazgo de un mayor riesgo de ACV luego de la ACS. Otros seis, en cambio, señalaron tasas de complicaciones similares con ambos procedimientos. Los metanálisis realizados para comparar ambos métodos estuvieron limitados por la heterogeneidad en los resultados.

Recientemente se han dado a conocer los resultados del *Carotid Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST), el mayor EAC, con 2 502 participantes. A partir de esto, los autores realizaron un nuevo metanálisis de EAC para actualizar los datos sobre eficacia y seguridad relacionados con la ERC y la ACS en la estenosis carotídea.

Métodos

Los autores efectuaron una búsqueda bibliográfica de EAC que compararan la ERC con la ACS en Medline, Embase y la *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Los términos de la búsqueda fueron: "endarterectomía carotídea", "colocación de stent carotídeo", y "estenosis carotídea". Se revisaron las referencias de los estudios identificados y las revisiones sistemáticas, y los resúmenes de la reunión de 2010 de la *American Stroke Association*. Se incluyeron los EAC que compararan la ERC con la ACS y la incidencia de ACV, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte dentro de los 30 días del procedimiento.

Se extrajeron los datos demográficos (presencia o no de síntomas relacionados con la estenosis carotídea, edad, sexo y gravedad inicial de la estenosis) y los referidos al diseño del estudio (cantidad de pacientes aleatorizados a cada procedimiento, ámbito elegido, cantidad de centros participantes, duración del seguimiento y uso de dispositivos de protección cerebral durante la ACS). Los criterios primarios de valoración comprendieron las tasas de ACV, muerte e IAM dentro de los 30 días; los secundarios, tasas de ACV invalidante, ACV o muerte, IAM o muerte; así como la incidencia de restenosis, neuropatía craneana y hematoma relacionado con el sitio de acceso.

Se efectuaron análisis por intención de tratar y se calcularon los *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se efectuó una prueba de I^2 para evaluar la heterogeneidad entre los distintos estudios; valores de 25%, 50% y 75% se consideraron grados leves, moderados y altos de heterogeneidad, con un valor de $p < 0.1$ como un grado de heterogeneidad significativo. Se hizo un análisis de sensibilidad para analizar el efecto individual de cada estudio en los OR totales.

Resultados

Se analizaron 12 EAC (n = 6 973 pacientes). Se excluyó el *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study* (CAVATAS), porque sólo al 26% de los participantes aleatorizados a la intervención endovascular se les colocó un stent, mientras que en el resto se implementó la angioplastia con balón; según los autores, éstas serían dos intervenciones distintas, y la última no representaría la práctica actual.

La incidencia de ACV dentro de los 30 días de la intervención se informó en 10 EAC (n = 6 667 pacientes). Las



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

posibilidades fueron notablemente mayores con la ACS (OR 1.72; IC 95%: 1.20-2.47; $p = 0.003$), con un grado moderado de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 37\%$, $p = 0.14$). Los resultados no variaron al analizar sólo los EAC con pacientes sintomáticos (OR 2.68; IC 95%: 1.18-6.11; $p = 0.02$; $I^2 = 74\%$; $p = 0.001$). Entre los pacientes con estenosis carotídea asintomática, las posibilidades de ACV periprocedimiento fueron similares en los resultados conjuntos de dos estudios (OR 1.88, IC 95%: 0.79-4.46; $p = 0.15$). Los hallazgos no se modificaron en los análisis de sensibilidad.

Para analizar la incidencia de IAM dentro de los 30 días de las intervenciones se utilizaron ocho estudios (n = 5 448 pacientes). Las probabilidades de IAM fueron significativamente menores en relación con la ACS (OR 0.47; IC 95%: 0.29-0.78; $p = 0.003$). La mayor posibilidad de IAM asociada con la ERC se observó en los estudios sin indicios de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $p = 0.99$). La exclusión del CREST resultó en una disminución de la significación, aunque los OR fueron casi idénticos (OR 0.48; IC 95%: 0.22-1.07; $p = 0.07$; $I^2 = 0\%$; $p = 0.97$).

Las probabilidades de muerte dentro de los 30 días del procedimiento fueron cercanas a la unidad al agrupar los resultados de once trabajos (n = 4 252 pacientes; OR 1.11; IC 95%: 0.56-2.18; $p = 0.41$). La sumatoria de los OR de muerte dentro de los 30 días no dependió de los resultados de ningún estudio en particular.

Las probabilidades combinadas de ACV, muerte o IAM dentro de los 30 días fueron similares con ambas intervenciones al analizar siete estudios (n = 5 363 pacientes; OR 1.15; IC 95%: 0.73-1.82; $p = 0.55$), con un grado moderado de heterogeneidad entre ellos ($I^2 = 55\%$; $p = 0.04$). Los resultados no se modificaron con la omisión de ningún estudio. Las probabilidades de ACV invalidante dentro de los 30 días del procedimiento fueron mayores con la ACS en diez estudios (n = 6 715 participantes; OR 1.46; IC 95%: 0.97-2.19; $p = 0.07$; $I^2 = 3\%$; $p = 0.4$), y este hallazgo alcanzó significación estadística al excluir los datos del estudio ICSS (OR 1.68; IC 95%: 1.02-2.77; $p = 0.04$; $I^2 = 4\%$; $p = 0.39$). Las probabilidades combinadas de ACV o muerte dentro de los 30 días favorecieron la ERC al analizar nueve estudios (n = 4 218 pacientes; OR 1.67; IC 95%: 1.05-2.65; $p = 0.03$; $I^2 = 47\%$; $p = 0.07$). La exclusión de los resultados del ICSS o del EVA-3S resultó en una pérdida de significación en el criterio combinado de ACV o muerte dentro de los 30 días de la intervención (OR 1.51; IC 95%: 0.90-2.56; $p = 0.12$; $I^2 = 48\%$; $p = 0.08$ y OR 1.56; IC 95%: 0.86-2.86; $p = 0.14$; $I^2 = 18\%$; $p = 0.08$, respectivamente). El criterio combinado de ACV o muerte no difirió luego de 24 meses, al combinar los resultados de dos estudios (n = 1 207 pacientes; OR 1.06; IC 95%: 0.71-1.57; $p = 0.78$; $I^2 = 0\%$; $p = 0.46$).

Las tasas de reestenosis de arteria carótida intervenida se analizaron en siete estudios (n = 1 678 pacientes). Las probabilidades no difirieron significativamente con ambos procedimientos (OR 1.95; IC 95%: 0.63-6.06; $p = 0.25$; $I^2 = 67\%$; $p = 0.03$). La censura de los resultados del SHAPPIRE resultó en una diferencia significativa en las tasas de reestenosis a favor de la ERC (OR 2.68; IC 95%: 1.64-4.37; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$; $p = 0.49$).

Las probabilidades de neuropatías craneanas fueron mayores luego de la ERC de acuerdo con el análisis de diez estudios (n = 5 558 participantes; OR 0.08; IC 95%: 0.04-0.16; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$; $p = 0.99$). Las

probabilidades de hematomas asociados con los accesos cervical o femoral fueron semejantes con ambas intervenciones al analizar seis trabajos (n = 2 497 pacientes; OR 0.58; IC 95%: 0.29-1.17; $p = 0.13$; $I^2 = 14\%$; $p = 0.32$). La exclusión de los resultados de los estudios de Brooks o de Steinbauer derivó en un aumento de la significación estadística de la frecuencia de hematomas a favor de la ACS (OR 0.55; IC 95%: 0.35-0.85; $p = 0.007$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.48$ y OR 0.61; IC 95%: 0.39-0.96; $p = 0.03$; $I^2 = 0\%$; $p = 0.38$, respectivamente).

Discusión

Si bien la indicación de ACS aumentó notablemente, debido fundamentalmente a los resultados de estudios observacionales, no hay un EAC que haya demostrado claramente la equivalencia de ambos procedimientos y, de hecho, varios trabajos sugirieron mayor frecuencia de complicaciones con la ACS. Para actualizar los datos disponibles, se llevó a cabo el presente metanálisis con doce EAC.

Los autores hallaron que la ACS se asoció con un aumento significativo de las posibilidades de ACV periprocedimiento (OR 1.72). Esto podría reflejar un exceso de ACV no invalidantes, ya que las probabilidades de ACV invalidante (OR 1.46) no fueron sustancialmente mayores con respecto a la ERC. Por otro lado, tal vez los EAC carecían de suficiente poder estadístico para detectar diferencias sustanciales debido a la baja frecuencia de ACV invalidante frente a todas las formas de ACV. Dado que el objetivo de la revascularización carotídea es la prevención del ACV, este aumento de riesgo debería contemplarse al evaluar la relación riesgo-beneficio a largo plazo de cada intervención.

No se vieron diferencias en las posibilidades de muerte entre ambos procedimientos. Esto podría explicarse por las diferencias en los riesgos de ACV y de IAM; ya que la ERC se asocia con menor riesgo de ACV fatal, pero con uno mayor de IAM fatal. En ausencia de factores de riesgo significativos para eventos cardíacos, los resultados aun respaldan el uso de ERC como primera línea de tratamiento de la estenosis carotídea.

La frecuencia de neuropatía craneana fue diez veces mayor para la ERC. No hubo diferencias en las probabilidades de hematomas cervicales o femorales entre ambas técnicas. Los casos de neuropatía fueron en general transitorios, con una recuperación completa o parcial a los 6 meses en la mayoría de los afectados. La morbilidad derivada de los hematomas asociados con los sitios de acceso se limitó a una minoría de casos, que requirieron intervenciones adicionales o resultaron en discapacidades permanentes o muerte.

Las posibilidades de reestenosis del vaso tratados fueron similares con ambos procedimientos; esta comparación estuvo limitada por una heterogeneidad moderada y el amplio IC (IC 95%: 0.63-6.06). La exclusión de los resultados del SHAPPIRE resultó en una reducción de las probabilidades de reestenosis con ERC, aunque se desconocen las razones y se necesitan nuevos estudios de largo plazo antes de poder extraer conclusiones definitivas.

La significativa heterogeneidad limitó las comparaciones de las tasas de reestenosis, muerte o ACV, ACV en pacientes con estenosis asintomática, y la combinación de muerte, ACV e IAM; esto podría responder a diferencias en los criterios de inclusión de los trabajos o la inclusión de estudios terminados prematuramente. De hecho, la exclusión de estos últimos eliminó la heterogeneidad, con I^2 de 0% ($p = 0.37$) para las tasas de reestenosis; de 21% ($p = 0.28$) para las de muerte o ACV; y de 31% ($p = 0.22$) para las de muerte, ACV e IAM. Sin embargo, no modificaron significativamente los resultados de las comparaciones en función del criterio primario de ACV, IAM y muerte.



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

Subanálisis del EVA-3S y del ICSS no hallaron una relación entre la experiencia previa de los intervencionistas y las tasas de complicaciones, y tampoco se observó una mejora en los resultados de la ACS a lo largo del tiempo.

Conclusiones

Según los autores, los resultados respaldan la ERC como primera línea de tratamiento de la estenosis carotídea para la prevención del ACV. Para quienes presentan un alto riesgo de eventos cardíacos, la ACS sería una opción por su menor asociación con el IAM. Se necesitan más estudios epidemiológicos que ayuden a individualizar el tratamiento para cada caso en particular.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/122615

6 - Apnea Obstructiva del Sueño, Accidente Cerebrovascular y Enfermedades Cardiovasculares

Bagai K

Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.

[*Obstructive Sleep Apnea, Stroke, and Cardiovascular Diseases*]

Neurologist 16(6):329-339, Nov 2010

La hipoxia intermitente y los despertares frecuentes, hallazgos característicos de los enfermos con apnea obstructiva del sueño, se asocian con consecuencias cardiovasculares importantes.

La enfermedad cardiovascular (ECV) representa la causa más importante de muerte en los Estados Unidos. La apnea obstructiva del sueño (AOS), al igual que los factores tradicionales de riesgo, eleva considerablemente la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares, entre ellos accidente cerebrovascular (ACV). En la presente revisión, el autor analiza la asociación entre la AOS y la ECV.

La ECV, el ACV y la AOS están asociados

La AOS se caracteriza por episodios recurrentes de colapso parcial o total de la vía respiratoria. El índice de episodios de apnea e hipopnea (IAH), número de episodios por hora, define la gravedad de la AOS. A partir de 2007 se dispone de criterios específicos establecidos por la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) para definir la apnea obstructiva, la apnea central y la apnea mixta. La AOS se define en presencia de un IAH de 5 o más por hora en combinación con somnolencia diurna. La mayoría de los grupos también considera la desaturación de oxígeno superior al 4%.

Accidente cerebrovascular

La prevalencia de apnea del sueño después del ACV es del 50% al 70%. La gravedad del ACV y la topografía de la lesión no parecen predecir la presencia o la gravedad de la AOS. El riesgo de AOS se asocia con la edad, con la diabetes y con el ACV de inicio nocturno mientras que el IAH, la edad, la hipertensión, la diabetes y la enfermedad coronaria (EC) predicen la mortalidad a largo plazo, luego del ACV.

La AOS incrementa el riesgo de ACV y de muerte, inclusive después del ajuste por sexo, raza, hábito de fumar, consumo de alcohol y otras anormalidades. La AOS más grave se asocia con un mayor riesgo de ACV y con mortalidad global más alta.

El *Sleep Heart Health Study* analizó la asociación entre los trastornos de la respiración asociados con el sueño y la ECV en 6 424 sujetos sometidos a polisomnografía. El IAH promedio en la población fue de 4.4; el 16% de los participantes presentó al menos una manifestación de ECV. Los OR ajustados de ECV en el segundo, tercer y cuarto cuartiles del IAH (respecto del primero) fueron de 0.98, 1.28 y 1.42, respectivamente. Los trastornos de la respiración asociados con el sueño fueron factores predictivos de insuficiencia cardíaca (OR de 2.38), de ACV (OR de 1.58) y de EC (OR de 1.27). En el *Wisconsin Sleep Cohort*, con un seguimiento de 18 años, el riesgo de mortalidad (*hazard ratio* [HR] ajustado de 3) y la mortalidad cardiovascular (HR ajustado de 2.9) fueron significativamente mayores en los pacientes con AOS más grave (IAH de más de 30 por hora.)

La AOS predice la recurrencia del ACV. En una investigación, los enfermos con recidiva del ACV tuvieron un IAH mayor. El IAH de más de 10 (OR de 3.5) y la diabetes (OR de 4.5) fueron factores predictivos independientes de la recurrencia del ACV.

Hipertensión

La AOS representa un factor de riesgo de hipertensión; en el *Sleep Heart Health Study*, el OR para la categoría más alta del IAH (más de 30 por hora) fue de 1.37, después de considerar diversos parámetros demográficos y antropométricos. En el *Wisconsin Sleep Cohort Study*, el OR de hipertensión a los 4 años fue de 1.42 en los sujetos con un IAH de 0.1 a 4.9 eventos por hora, de 2.03 en los enfermos con un IAH de 5 a 14.9 y de 2.89 en los pacientes con un IAH de más de 15 por hora.

Enfermedad coronaria

Un trabajo con un seguimiento de 7 años en personas de mediana edad con AOS reveló una mayor incidencia de EC. Independientemente de la edad, del índice de masa corporal (IMC), de la presión arterial y del tabaquismo, la AOS se asoció con un incremento del riesgo de ECV: hipertensión, EC, ACV, infarto de miocardio y muerte, de casi 5 veces.

En los hombres, la AOS grave se asociaría con eventos cardiovasculares letales y no letales. En un estudio, el 54% de los 392 hombres y mujeres con EC presentó AOS (IAH de 5 o más). El 12% de los enfermos tuvo un ACV en el transcurso de 10 años. La AOS se asoció en forma independiente con un mayor riesgo de ACV, aun después de considerar la edad, el IMC, la función del ventrículo izquierdo, la presencia de diabetes, el sexo, el antecedente de revascularización, la hipertensión, la fibrilación auricular, la historia de ACV o de ataque isquémico transitorio y el hábito de fumar. El riesgo de ACV fue 2.44 veces más alto en los enfermos con AOS leve y 3.56 veces superior en los sujetos con AOS moderada o grave. La información en conjunto indica que la AOS se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de ACV en los pacientes con EC.

Resistencia a la insulina

Cada vez más trabajos avalan la relación entre la AOS y la resistencia a la insulina. En un estudio, si bien la obesidad fue el principal determinante de la resistencia a la insulina, los parámetros de la respiración asociados con el sueño (IAH y saturación mínima de oxígeno) también predijeron la resistencia a la insulina. En el *Nurses' Health Study*, los trastornos de la respiración asociados con el sueño elevaron el riesgo de diabetes, después de considerar la edad y el IMC.

Arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca

Los pacientes con AOS tienen un mayor riesgo de presentar cualquier tipo de arritmia. La AOS aumenta el riesgo de

recurrencia de fibrilación auricular después de la cardioversión. En el *Sleep Heart Study*, el OR ajustado de insuficiencia cardíaca congestiva en los enfermos con un IAH de más de 11 fue de 2.2. El tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) mejora la apnea del sueño, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presión arterial diurna y la frecuencia cardíaca.

Mecanismos moleculares involucrados en la asociación entre la AOS, el ACV y la ECV

La hipercoagulabilidad, la hipoxia, la disfunción del endotelio, la inflamación y la actividad simpática son algunos de los mecanismos que explicarían la asociación entre la AOS y la ECV. Las apneas obstructivas y las hipopneas se asocian con hipoxia intermitente (HI) y con despertares frecuentes. La HI, a su vez, induce cambios fisiopatológicos importantes asociados con un mayor riesgo cardiovascular.

El desequilibrio en la actividad fibrinolítica aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. El factor XIII, la alfa 2 antiplasmina y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) son algunos de los factores importantes en el estado de hipercoagulabilidad.

Los niveles del PAI-1 aumentan en los enfermos con ACV y con infarto de miocardio. El PAI-1 se expresa en las placas de aterosclerosis y podría participar en la progresión de la enfermedad vascular. La magnitud de la elevación de los niveles de PAI-1 se correlaciona independientemente con la mortalidad, luego del infarto de miocardio. Diversos estudios recientes revelaron que el PAI-1 está aumentado en los enfermos con AOS y que la concentración se relaciona con la gravedad de la AOS.

En los pacientes con AOS se compromete la variación circadiana normal del PAI-1. La hipoxia estimula la expresión del gen del PAI-1 en las células endoteliales. La información en conjunto sugiere que la mayor expresión del PAI-1 participa en la supresión de la fibrinólisis en condiciones de hipoxia.

La activación del sistema renina-angiotensina (RA) es otro mecanismo involucrado en el aumento de la concentración del PAI-1. La angiotensina II induce la expresión del PAI-1 en las células endoteliales cultivadas; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen significativamente los niveles del PAI-1. El sistema RA está activado en los enfermos con AOS.

La asociación entre la AOS y la ECV también podría obedecer a la disfunción endotelial; la HI en los sujetos con AOS compromete aun más la funcionalidad del endotelio mediante la formación de especies reactivas de oxígeno que inducen respuestas de adaptación a la hipoxia (*hypoxia inducible factor-1 alfa* [HIF-1a]) y mecanismos inflamatorios. El óxido nítrico (NO), uno de los agentes vasodilatadores más importantes producido por el endotelio, ejerce fuertes efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, por ejemplo inhibe la expresión del PAI-1.

En los pacientes con AOS, los niveles de endotelina 1 tienden a aumentar mientras que la producción de NO suele ser menor. Además, existe una correlación negativa entre los niveles del N y la gravedad de la apnea del sueño. Los datos en conjunto avalan fuertemente el concepto de que la disfunción del endotelio tiene una participación primordial en la aparición de ECV en los enfermos con AOS. El tratamiento con CPAP mejora la función del endotelio.

La AOS se asocia con un aumento de los mediadores inflamatorios, entre ellos, interleuquina (IL) 6, factor de

necrosis tumoral alfa (TNF α), selectina P, homocisteína y proteína C-reactiva (PCR); el estrés oxidativo y la disfunción del endotelio podrían ser secundarios a la inflamación. Por su parte, la inflamación contribuye a la progresión de las lesiones ateroscleróticas. En los pacientes con AOS también aumentan los marcadores inflamatorios. Numerosos trabajos sugieren que la asociación entre la AOS y la ECV obedecería a la activación de las vías proinflamatorias.

La hipoxia estimula la producción endotelial de IL-1, IL-6 e IL-8 y la activación de factores de transcripción proinflamatorios: factor nuclear κ B e HIF-1. La terapia con CPAP se acompaña de un descenso del TNF α . Diversos trabajos también avalan la activación de la vía del HIF-1 en los enfermos con AOS.

La PCR es un fuerte marcador de inflamación y predice el riesgo de eventos cardiovasculares. La PCR induce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales; la concentración de la PCR desciende con el tratamiento con CPAP.

La AOS se asocia con estimulación simpática. La respuesta simpática a la HI se asocia con elevación de la presión arterial que persiste aun cuando la hipoxia desaparece. La presión arterial y la concentración de la endotelina 1 parecen mejorar con la CPAP. Los efectos vasoconstrictores y mitogénicos de la endotelina 1 también podrían intervenir en el aumento del riesgo cardiovascular, en los pacientes con AOS.

Diagnóstico y evaluación

Los ronquidos, la somnolencia diurna excesiva, el sueño no reparador, los despertares y las apneas confirmadas por otras personas son los hallazgos principales de la AOS. Los enfermos también pueden presentar trastornos del estado de ánimo, irritabilidad, compromiso para la interacción social, cefaleas matutinas, boca seca, nocturia y disminución de la libido. La calidad de vida se compromete sustancialmente en los pacientes con AOS. El examen físico puede revelar un aumento del IMC y de la circunferencia del cuello, un estrechamiento de la vía aérea superior y agrandamiento amigdalino. Todos estos hallazgos predicen la aparición de AOS. La polisomnografía es el estudio específico para la evaluación de los enfermos con trastornos de la respiración asociados con el sueño.

Tratamiento

Presión positiva continua de la vía aérea

Los síntomas y los signos son factores a tener en cuenta para decidir el tratamiento. La CPAP es la forma más segura y eficaz de terapia. Aunque está indicada en los sujetos con un IAH de más de 30 eventos por hora, existen indicios de que también podría ser útil en los pacientes con apnea menos grave que presentan somnolencia diurna excesiva, trastornos cognitivos y del estado de ánimo, insomnio o ECV.

Las recomendaciones vigentes establecen que la CPAP está indicada en todos los enfermos con AOS moderada a grave (IAH de más de 15 por hora) como también en los pacientes sintomáticos con AOS leve (IAH superior a 5 por hora). La presión positiva continua de la vía aérea de dos niveles sería particularmente útil en los pacientes con enfermedades pulmonares restrictivas o con trastornos neurológicos e hipoventilación.

Dispositivos orales

Los dispositivos orales pueden aliviar los ronquidos y la apnea; esta modalidad de tratamiento está indicada en los enfermos con AOS leve que no responden a las medidas generales: cambio de hábitos y pérdida de peso, entre otras. En los pacientes con AOS moderada a grave, el tratamiento inicial consiste en la CPAP; los dispositivos orales pueden ser de ayuda en los enfermos que no toleran la CPAP o que no responden a esta forma de tratamiento.

Los aparatos bucales pueden agravar los trastornos de la



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

articulación temporomandibular; sólo deben ser aplicados por odontólogos entrenados.

Cirugía

Está indicada en los enfermos con anomalías pasibles de corrección quirúrgica y en los enfermos que no responden a la CPAP. La eficacia de la uvulopalatofaringoplastia en los enfermos con AOS es variable. La extirpación de las amígdalas y adenoides puede estar indicada en algunos casos. En pacientes particulares puede ser necesaria la reconstrucción esquelética.

Medidas generales


La reducción del peso corporal puede mejorar el IAH en las personas con obesidad. La cirugía bariátrica puede ser de ayuda en algunos enfermos. La terapia posicional contribuye a mejorar la AOS en algunos pacientes. El tratamiento de la rinitis alérgica también puede ser de ayuda en ciertos enfermos.

El modafinilo está indicado en los enfermos que persisten con somnolencia diurna a pesar de la terapia con CPAP; la presión arterial y el pulso cardíaco deben controlarse regularmente durante el tratamiento con este fármaco.

Eficacia del tratamiento. Conclusiones

Un trabajo en 288 pacientes con AOS leve a moderada seguidos durante una mediana de 72 meses reveló una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en los enfermos con AOS sin tratamiento (supervivencia estimada libre de eventos del 80.3% en comparación con el 51.8% en los pacientes tratados; $p < 0.001$), con una reducción absoluta del riesgo del 28.5%. Por ende, el tratamiento de la AOS se asocia con una disminución significativa del riesgo cardiovascular, independientemente de la edad, del sexo y de las enfermedades subyacentes.

Cada vez se comprende mejor la asociación entre la AOS y los eventos cardiovasculares. En ambos trastornos hay activación de los mecanismos inflamatorios y compromiso del sistema fibrinolítico; la HI tendría una participación crucial en dichas anomalías, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119931

7 - Revisión Sistemática del Insomnio y de la Medicina Complementaria

Sarris J, Byrne G

University of Melbourne, Melbourne, Australia; University of Queensland, Brisbane, Australia

[A Systematic Review of Insomnia and Complementary Medicine]

Sleep Medicine Reviews 15(2):99-106, Abr 2011

El tai chi y el yoga podrían ser eficaces en los pacientes con insomnio crónico. En cambio, los resultados para la acupuntura, el L-tryptófano y la hierba valeriana son heterogéneos y todavía no se pueden establecer conclusiones definitivas.

La prevalencia del insomnio crónico es de alrededor de un 10%; el trastorno se asocia con consecuencias importantes para la salud. Tal como ocurre con los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, el insomnio es más común en las mujeres. La farmacoterapia y las intervenciones psicológicas son las opciones más frecuentemente utilizadas para el

tratamiento del insomnio. Los hipnóticos representan la primera línea de terapia farmacológica; incluyen las benzodiazepinas y las drogas no benzodiazepínicas como el zolpidem y la zopiclona. Asimismo, los antipsicóticos sedantes (olanzapina y quetiapina) y los antidepresivos tricíclicos son fármacos habitualmente usados por los pacientes con insomnio, especialmente por los sujetos de edad avanzada. Sin embargo, todas las opciones farmacológicas mencionadas se asocian con efectos adversos que pueden ser importantes en este grupo etario.

Las modificaciones en el estilo de vida podrían ser útiles para los pacientes con insomnio; no obstante, son difíciles de mantener en el tiempo. Por estos motivos, cada vez se presta mayor atención a las terapias alternativas y complementarias (TAC). Las TAC, recuerdan los expertos, tienen por objetivo el tratamiento del enfermo en su totalidad, en un abordaje holístico.

Las TAC se utilizan con frecuencia en los pacientes con trastornos psiquiátricos, entre ellos depresión, ansiedad e insomnio. Un análisis de la *United States National Health Interview Survey* de 2002 reveló que el 17.4% de los adultos había tenido insomnio o problemas del sueño en el mes previo y que el 4.5% de ellos había utilizado algún tipo de TAC para mejorar el trastorno. Las intervenciones más comunes fueron las nutricionales y las terapias para el cuerpo y la mente (*tai chi* o yoga). El 56% de los encuestados refirió beneficios importantes en la salud global y en el bienestar y según el 72%, las TAC aliviarían el insomnio.

La mayoría de los estudios de las TAC en el insomnio evaluó los efectos de la acupuntura y de la acupresión y de la hierba valeriana (*Valeriana officinalis*). Aunque diversas revisiones sugirieron que la acupuntura y la digitopuntura podrían ser de ayuda para estos enfermos, todas hicieron hincapié en los resultados heterogéneos y en las limitaciones metodológicas. Por ejemplo, en una de las revisiones, cinco de los seis estudios sólo tuvieron un punto en la escala de calidad Jadad. Otras dos revisiones sobre la valeriana presentaron las mismas limitaciones. En esta ocasión, los autores efectúan una revisión sistemática de todos los trabajos clínicos controlados con diversas TAC para los enfermos con insomnio crónico.

Métodos

Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en Medline, Cinahl, Psycinfo y la *Cochrane Library* hasta 2009. Se incluyeron los trabajos aleatorizados y controlados que abarcaron 30 pacientes o más y en los cuales la intervención evaluada duró una semana o más. Además, los estudios debían incluir un grupo de comparación (placebo o un control positivo, por ejemplo con benzodiazepinas) y debían referir variables evolutivas específicas del sueño (latencia, mantenimiento, calidad y funcionalidad al día siguiente). Los ensayos con hierbas medicinales debían evaluar extractos enteros y no los componentes por separado. Los estudios tenían que tener un índice de calidad de 5 o más puntos en una escala de 10 y debían estar publicados en inglés. Se excluyeron las investigaciones con cualquier tipo de intervención psicológica, como terapia cognitiva conductual, terapia de relajación y musicoterapia, entre otras. Tampoco se analizaron los estudios que evaluaron el efecto de la melatonina. La calidad de cada trabajo se valoró con la escala de Jadad modificada, que incluye variables adicionales. El tamaño del efecto se calculó con la *d* modificada de Cohen.

Resultados

Sesenta y cuatro de los 506 artículos identificados fueron estudios clínicos controlados; 20 de ellos que evaluaron 8 TAC

cumplieron los criterios de inclusión. Dichas investigaciones analizaron la eficacia de las terapias manuales (acupuntura y acupresión), de las terapias naturales (L-triptófano, hierbas) y de las terapias para el cuerpo y la mente (*tai chi* y yoga).

Se identificaron seis estudios clínicos aleatorizados y controlados con buen diseño metodológico; todos ellos evaluaron el efecto de la acupuntura y de la digitopuntura. Los trabajos tuvieron una duración de 2 a 8 semanas e incluyeron en promedio 74 pacientes (44 a 180). En cuatro de los seis estudios se aplicó como parámetro evolutivo el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). La calidad de los trabajos fue de 7.7 puntos en promedio.

Dos de los cuatro ensayos sobre acupuntura revelaron resultados negativos, dos mostraron efectos positivos (semejantes a los asociados con el clonazepam o superiores al estazolam). En una investigación, el efecto sobre la calidad del sueño fue importante, $d = 1.30$. Los dos estudios con acupresión revelaron resultados positivos en el PSQI, con $d = 1.42$ a 2.12 , en varias subescalas.

Los autores encontraron diez estudios clínicos controlados que evaluaron el efecto de las terapias naturales; la duración fue de 2 a 8 semanas e incluyeron 30 a 405 enfermos (151 pacientes en promedio). La puntuación de calidad para los trabajos con L-triptófano y con hierbas medicinales fue de 6.7 y de 8.1, respectivamente. Dos de los tres estudios con L-triptófano revelaron resultados positivos en diversas variables evolutivas. En uno de los ensayos, la d para la duración del sueño y para la calidad fue de 1.16 y de 0.28, respectivamente.

Los estudios sobre la valeriana mostraron resultados heterogéneos: en tres de ellos, el efecto fue superior al del placebo o semejante al del oxazepam, mientras que en los otros tres, la intervención no fue más eficaz que el placebo. En uno de los trabajos con la hierba valeriana y con lúpulo (*Humulus lupulus*), la d para la gravedad del insomnio fue de 0.81. El estudio con la *kava* (*Piper methysticum*) reveló un beneficio sobre la calidad del sueño.

Tres estudios con terapias para la mente y el cuerpo fueron metodológicamente aptos. Tuvieron una duración de 24 a 26 meses e incluyeron en promedio 100 enfermos (69 a 118). Dos de ellos aplicaron el PSQI. La calidad promedio fue de 8 puntos. Las dos investigaciones sobre *tai chi* revelaron resultados positivos en diversas mediciones del PSQI, en comparación con las intervenciones educativas o con el ejercicio de bajo impacto. En una de las investigaciones se comprobaron efectos importantes sobre la duración del sueño ($d = 2.15$) y sobre la calidad del sueño ($d = 1.05$). En otro trabajo, en cambio, la intervención fue eficaz al considerar la gravedad del insomnio (puntuación global; $d = 1.57$) pero se asoció con pocos beneficios en términos de la duración y de la calidad ($d = 0.22$ y 0.44 , respectivamente). El único estudio acerca del yoga que reunió los criterios de inclusión mostró resultados positivos sobre la latencia del sueño ($d = 1.20$), sobre la duración del sueño ($d = 0.66$) y sobre la calidad ($d = 0.77$).

Discusión

La revisión sistemática incluyó 20 trabajos clínicos aleatorizados que cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de los estudios acerca de la hierba valeriana fueron de muy corta duración o no abarcaron el número estipulado de enfermos, de manera que carecieron de poder estadístico.

La acupuntura y la digitopuntura parecen ser opciones razonables para el tratamiento del insomnio; el efecto tal vez obedezca a la modulación de los sistemas de la dopamina, de la serotonina y de los opioides endógenos. Sin embargo, señalan los expertos, los resultados para la acupuntura no fueron homogéneos, al igual que los hallazgos de una revisión Cochrane reciente. Las observaciones para las terapias farmacológicas naturales también fueron heterogéneas. La mayoría de dichos trabajos evaluó el efecto de la valeriana, un producto muy utilizado por sus supuestas propiedades sobre el sistema nervioso, atribuibles al valeranal, al ácido isovalerianico y al ácido valerénico. Sin embargo, la información en conjunto no avala la eficacia de esta hierba para el tratamiento del insomnio. Los resultados coinciden con los de otras dos revisiones. La valeriana en combinación con el lúpulo o la *kava* tampoco sería útil. Más aun, para la *kava* se requiere más investigación para conocer con exactitud su seguridad.

Los autores recuerdan que el L-triptófano es un aminoácido exógeno que se transforma en serotonina; ha sido estudiado en numerosas ocasiones para el tratamiento de la depresión y del insomnio. Aunque los resultados de la presente investigación son alentadores, todavía no pueden considerarse definitivos, añaden. El mayor efecto se observaría en los enfermos con insomnio leve y latencia prolongada, en ausencia de otras enfermedades físicas o psiquiátricas. Las diferencias en la magnitud del efecto de un trabajo a otro tendrían que ver con los aspectos metodológicos.

El *tai chi* y el yoga serían buenas opciones para el tratamiento del insomnio; ambas modalidades se asocian con una mejoría en la calidad del sueño y con reducción de la latencia y de la gravedad. Más aun, en una investigación que comparó el *tai chi* con el ejercicio de bajo impacto, el *tai chi* fue superior en todas las variables analizadas. La inclusión de artículos publicados sólo en inglés es una de las limitaciones de la investigación ya que muchos trabajos se realizaron en Alemania o en China. Los hallazgos en conjunto sugieren que la acupresión, el *tai chi* y el yoga podrían ser útiles para el tratamiento del insomnio crónico. Para la acupuntura, para la valeriana y para el L-triptófano los resultados fueron heterogéneos. Los estudios futuros, concluyen los especialistas, deberán aplicar una metodología rigurosa y ser de mayor duración para conocer la eficacia y la seguridad a largo plazo. También deberán evaluar la eficacia de las TAC en combinación con otras modalidades de terapia, por ejemplo ejercicio, intervenciones psicológicas y tratamientos farmacológicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122625



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

Novedades seleccionadas

8 - Estudian si la Rasagilina Puede Modificar el Curso de la Enfermedad de Parkinson

Mehta S, Morgan J, Sethi K

Current Neurology and Neuroscience Reports 10(6):413-416, Nov 2010

Desde hace tiempo se busca una cura para la enfermedad de Parkinson. Inicialmente se utilizaron drogas anticolinérgicas como terapia sintomática. Luego se descubrió que la levodopa mejoraba los síntomas motores. Sin embargo, la enfermedad seguía avanzando, y con el tiempo aparecían trastornos motores y no motores asociados con la tolerancia a esta droga.

En este estudio, los autores intentaron evaluar si la rasagilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B) de segunda generación, es capaz de modificar la evolución de la enfermedad de Parkinson (EP) al ser utilizada como tratamiento de instauración tardía.

Se diseñó un ensayo clínico a doble ciego de 18 meses de duración, controlado con placebo, en el que se reclutaron 1 176 enfermos de Parkinson en 14 países. Todos los participantes tenían características basales similares. La duración promedio de la EP desde el diagnóstico era de aproximadamente 4.5 meses, y el puntaje de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) era en promedio de 20.4. Los participantes tenían entre 30 y 80 años y no recibían ningún tratamiento para esta patología. Se excluyeron aquellos con una duración de la enfermedad mayor a 18 meses, con un puntaje de Hoehn y Yahr ≥ 3 , y quienes habían recibido rasagilina, selegilina, o coenzima Q10 en los últimos 120 días o cualquier tipo de medicación para la EP por más de 3 semanas.

Se establecieron dos fases, cada una de 36 semanas de duración. En la primera fase, se les asignó a los participantes la administración ya sea de placebo o de 1 o 2 mg diarios de rasagilina (grupo de inicio temprano). En la segunda fase, los pacientes que recibían rasagilina continuaron sin cambios, y los pacientes que recibían placebo comenzaron a recibir rasagilina a iguales dosis (grupo de inicio tardío). Esto determinó que, al finalizar el estudio, los pacientes del grupo de inicio temprano habían recibido 1 o 2 mg de rasagilina durante 72 semanas, y los del grupo tardío, durante 36 semanas.

Se realizaron controles periódicos y se definió como objetivo primario evaluar la eficacia del tratamiento de inicio temprano. Para considerar el tratamiento temprano como eficaz debían cumplirse tres requisitos: 1) ser superior al placebo en la tasa de modificación de la UPDRS entre las semanas 12 y 36; 2) ser superior al tratamiento tardío en cuanto a la modificación de la UPDRS entre las semanas 0 y 72; y 3) no ser menos eficaz que el tratamiento tardío con respecto a la modificación de la UPDRS entre las semanas 48 y 72. El objetivo secundario del trabajo fue la variación en el puntaje UPDRS total entre el principio y el final de la fase I.

Con la dosis de rasagilina de 1 mg se lograron los tres puntos del objetivo primario: 1) disminuyó la tasa de incremento en el puntaje de la UPDRS entre las semanas 12 y 36 ($p = 0.01$); 2) disminuyó el incremento en el puntaje de la UPDRS entre las semanas 0 y 72 ($p = 0.02$); y 3) se observó una eficacia similar a la del tratamiento tardío con respecto a la modificación de la UPDRS entre las semanas 48 y 72 ($p < 0.001$). En cuanto al objetivo secundario, se vio que esta droga era superior al placebo. Por otra parte, con la dosis de 2 mg no se cumplieron los tres puntos, ya que no hubo

diferencias significativas entre el grupo de inicio temprano y el de inicio tardío con respecto a la variación en el puntaje UPDRS entre la semana 0 y la semana 72.

De estos resultados se pueden inferir dos conclusiones. Podría ser que la eficacia de la dosis de 1 mg sea un falso positivo y que realmente no sea útil para modificar el curso de la EP. Por otro lado, también es posible que el resultado negativo obtenido con la dosis de 2 mg se deba a un enmascaramiento de la eficacia si los pacientes se hallaran en estadios tempranos con muy pocos síntomas. En un análisis posterior se verificó que ambas dosis eran eficaces para los pacientes que tenían puntajes elevados en la UPDRS.

En definitiva, este trabajo parece demostrar que el tratamiento temprano con 1 mg de rasagilina proporciona beneficios que no se observan con la terapia de inicio tardío. No obstante, los resultados de este proyecto fueron ambiguos. Los autores sugieren que cada médico debe evaluar cada caso puntualmente para decidir si se utiliza esta estrategia terapéutica o no, pero que además debería buscarse un marcador más preciso que la UPDRS para determinar las mejorías de los pacientes con EP.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/insiic.php/118151

9 - Describen las Variantes de la Afasia Progresiva Primaria

Bonner M, Ash S, Grossman M

Current Neurology and Neuroscience Reports 10(6):484-490, Nov 2010

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome neurodegenerativo que afecta múltiples funciones intelectuales. Comienza de forma insidiosa como un trastorno del lenguaje que se prolonga durante al menos dos años antes de que aparezcan otras manifestaciones cognitivas importantes.

Actualmente se reconocen tres subtipos de APP: APP semántica (APP-s), APP logopéica (APP-l) y APP no fluente (APP-nf). El objetivo de esta revisión es describir las principales características de las tres variantes citadas.

La APP semántica también se conoce como demencia semántica (DS), aunque algunos expertos opinan que son dos trastornos diferentes. Es una variante fluente de la APP que se asocia con degeneración de la región frontotemporal (DFT). Se observa atrofia cortical en las regiones ventral y anterior del lóbulo temporal, del hipocampo anterior y de la amígdala, especialmente en el hemisferio izquierdo. También se demostró la existencia de daño en la sustancia blanca que conecta la corteza temporal anterior con otras regiones cerebrales.

La alteración característica se basa en el conocimiento semántico. Los principales problemas de estos pacientes consisten en nombrar objetos e imágenes, comprender palabras simples, nombrar elementos por categorías e interpretar las características y las funciones o utilidades de los objetos. Cuanto menos familiar les es una palabra u objeto, más evidente es la discapacidad intelectual. También se altera la comprensión del lenguaje hablado y el discurso voluntario, el cual abunda en palabras indefinidas como "eso" o "la cosa" para llenar los huecos lingüísticos.

Este tipo de afasia se manifiesta también en la lectura. En otros idiomas en los que la pronunciación es diferente de la escritura (por ejemplo en inglés o en francés), los pacientes tienden a leer tal cual como está escrito, de acuerdo al sonido de las letras individualmente y no en función de la palabra. Por otra parte, también puede haber síntomas conductuales, aunque suelen aparecer en forma más tardía.

En la APP-I se entelentece el discurso espontáneo. Es un trastorno relacionado con la enfermedad de Alzheimer, en el que se observa atrofia de las regiones perisilviana y parietal inferior, sobre todo del hemisferio izquierdo.

Cuando estos pacientes hablan, son características las parafasias fonémicas y las pausas, utilizadas para pensar qué palabra decir. Debido a estas pausas, algunos autores clasifican esta variante como no fluente. El defecto se encuentra en el *loop* fonológico. Esto hace que los sujetos no puedan repetir correctamente palabras, letras o números que han escuchado recientemente. La alteración del *loop* fonológico también afecta la comprensión oral, aunque en un principio la comprensión de palabras simples está conservada.

La APP-nf también se relaciona con la DFT. Existe atrofia cortical del hemisferio izquierdo en la región perisilviana anterior. Con el tiempo, la atrofia se extiende hacia las cortezas dorsolateral prefrontal y temporal superior y hacia las regiones parietal, orbitaria y del cíngulo.

Los pacientes con APP-nf presentan un discurso entrecortado y dificultoso, con dudas, reformulaciones y errores en la emisión de sonidos. Lo más distintivo de esta variante es que las oraciones se hacen gramaticalmente más sencillas. La velocidad del habla se reduce a un tercio de lo normal. Aparecen errores gramaticales, disartria y apraxia del discurso. Con el correr del tiempo, estos sujetos llegan a hablar unas pocas palabras conectadas, o incluso al mutismo. Otros problemas que aparecen son respecto trastornos en la comprensión gramatical, dificultad para nombrar objetos y alteración de la memoria de trabajo.

Aún quedan muchos interrogantes sobre la naturaleza de los déficits lingüísticos que caracterizan a cada una de las variantes de la APP. Los autores esperan que en el futuro se realicen investigaciones que puedan despejar las dudas que quedan sobre esta enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/118179

10 - La Neurorradiología Permite Distinguir las Lesiones Talámicas Bilaterales Primarias de las Secundarias

Menon G, Nair S, Krishnakumar K y colaboradores

British Journal of Neurosurgery 24(5):566-571, Oct 2010

Las lesiones talámicas bilaterales (LTB) son poco frecuentes y se desconoce si la presentación bilateral surge en forma simultánea de ambos lados o es consecuencia de la diseminación bilateral de una lesión originalmente unilateral. Estas lesiones se caracterizan por su crecimiento simétrico sin tejido tumoral que las vincule. Habitualmente, se trata de gliomas de bajo grado. La cirugía no suele ser factible, a excepción de la realización de una biopsia o de la derivación del líquido cefalorraquídeo.

El objetivo de este trabajo consistió en la presentación de una serie de casos de LTB, el análisis de los tipos de lesiones y la comparación con la información disponible en la bibliografía actual.

Los autores realizaron un trabajo retrospectivo sobre los casos de LTB tratados en un servicio de neurocirugía de la India entre enero de 2002 y diciembre de 2007. Cuatro de estos casos ya fueron publicados. Fueron excluidos los pacientes cuya evolución fue inferior al año. De las historias clínicas de los sujetos se extrajo la edad, el sexo, la presentación clínica, los hallazgos neurorradiológicos, el tratamiento y sus resultados.

Se analizaron 9 casos de LTB: 7 fueron lesiones primarias y 2 casos, diseminación contralateral. La media de edad fue de 14.6 años. No se observó una predisposición vinculada con el sexo. El intervalo entre el inicio de los síntomas y la consulta fue, en promedio, de 2 meses. En el 88.9 % de los casos, las LTB se presentaron con hipertensión endocraneal (HTE), en el 44.9% con debilidad y, un tercio, con cambios conductuales y deterioro de la memoria. En uno de los casos con compromiso secundario se hallaron signos de compromiso talámico contralateral 2 años antes de la presentación de la LTB y, en el sujeto restante, éstos aparecieron 14 años antes. Los hallazgos en la resonancia magnética fueron poco uniformes, si bien se observó que las LTB aparecen como imágenes hiperintensas en la secuencia ponderada en T2 e isointensas en la secuencia ponderada en T1, sin refuerzo con la administración de contraste.


En las LTB primarias se halló compromiso simétrico que respetó los límites del tálamo, mientras que en las LTB diseminadas éste se extendió hacia el mesencéfalo, la protuberancia y los pedúnculos cerebrales. En 7 individuos se detectó hidrocefalia. Todos los sujetos fueron sometidos a un procedimiento de derivación; en 5 de estos casos se realizó una biopsia endoscópica, seguida de una septostomía y la colocación de una derivación ventrículo peritoneal; en los casos restantes se realizó directamente la derivación.

En los sujetos sin hidrocefalia se realizaron únicamente biopsias, una mediante estereotaxia y la otra guiada por imágenes. No obstante, si bien en todos los casos los hallazgos histopatológicos sugirieron astrocitoma fibrilar de bajo grado, éste sólo pudo confirmar en 6 oportunidades, ya que en un caso el material fue insuficiente y el resto fue sometido a un procedimiento de derivación de urgencia. Dada la condición de estos pacientes, directamente se realizó radioterapia.

Ocho casos fueron sometidos a radioterapia. El 33% de los sujetos se hallaba asintomático y sin progresión radiológica durante 2.3 años en promedio. El 44% de los individuos con signos de progreso de las LTB se mantuvieron asintomáticos durante 9.5 meses en promedio. Los 2 casos restantes fallecieron debido al rápido progreso de la enfermedad.

Si bien esta información se encuentra en revisión, los autores señalan que los tumores primarios del tálamo suelen aparecer en niños menores de 15 años, con una incidencia que varía entre el 1% y 1.5% de todos los tumores intracraneales. Las LTB son mucho menos frecuentes y existen pocas publicaciones al respecto.

Con respecto al mecanismo subyacente a la diseminación bilateral, la teoría que postula la existencia de un inicio simultáneo del proceso tumoral no ha sido aceptada. Algunos autores estiman que se trata de la diseminación contralateral de los gliomas, hecho que sucede en las etapas finales de la enfermedad. Tanto la comisura gris como la porción posterior del cuerpo calloso y la región prerubral del mesencéfalo son las vías posibles de diseminación bilateral de estas lesiones. Otros investigadores postularon que las LTB se originan en las células tumorales provenientes de la región subependimaria del tercer ventrículo. En esta serie, 7 casos sugirieron un origen primario bilateral y en el resto, señalan los autores, se pudo

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

tratar de una lesión unilateral que se diseminó hacia el otro lado en la etapa final de su evolución. Dado su curso clínico y los hallazgos neurorradiológicos, estiman que se trata de dos enfermedades diferentes.

De acuerdo con la bibliografía, las LTB se presentan de modo variable, dado que la sintomatología es leve aun cuando se trata de tumores extensos. Esto dificulta el diagnóstico clínico, que suele confundirse con encefalitis del tronco encefálico o encefalopatía aguda necrotizante. En esta serie, de los 8 casos que se presentaron con HTE, 7 mostraron signos radiológicos de hidrocefalia. Los autores atribuyen la HTE al efecto de masa más que a la hidrocefalia, ya que suele ser leve, y señalan que los otros signos de compromiso talámico suelen ser inespecíficos debido a las conexiones de esta estructura. Así, el compromiso de los núcleos ventral anterior, ventral lateral y de los tractos rubro-cerebelo-talámicos se manifiesta con hemiparesia, temblores, dismetría e inestabilidad en la marcha y nistagmo. El compromiso del núcleo dorsomedial del tálamo se manifiesta por la aparición de demencia y trastornos de la personalidad, en tanto que el compromiso del tálamo anterior y la infiltración de los tractos mamilotalámicos provocan alteraciones de la memoria. Las anomalías de la función del lóbulo frontal pueden ser consecuencia de la invasión de la línea media y los núcleos intralaminares. Por su parte, la apatía se atribuye al deterioro de la vía estriado-ventropalidotalámica-frontomesolímbica. Aunque no es frecuente, las LTB pueden presentarse con convulsiones.

Los autores afirman que la resonancia magnética es el mejor método para evaluar las LTB, dado que su característica es que son hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2 y en las imágenes con atenuación de fluidos (FLAIR [*fluid attenuation inversion recovery images*]); son isointensas en las secuencias ponderadas en T1 y no se refuerzan con el contraste. Los hallazgos de la espectroscopia por resonancia magnética son específicos, como el incremento de la relación creatina/colina, la disminución del nivel de N-acetil aspartato y el aumento del pico de creatina-fosfocreatina.

Las LTB primarias son simétricas y permanecen limitadas al tálamo. Tampoco se observa progresión tumoral y no invaden el límite entre la sustancia gris y la blanca. En su etapa final, estas lesiones pueden invadir el lóbulo frontal desde sus conexiones con los complejos amigdaloides o el tronco encefálico. En cambio, las LTB por diseminación invaden en forma ostensible el mesencéfalo y la protuberancia.

Los autores señalan que el diagnóstico diferencial de las LTB incluye las lesiones vasculares, otros tumores cerebrales, las infecciones virales, la toxoplasmosis, los abscesos y los trastornos metabólicos. Se ha descrito que la mayor parte de las LTB son astrocitomas fibrilares de bajo grado, en tanto que no se ha informado acerca de su transformación a lesiones de alto grado o de casos de diseminación bilateral. Los investigadores consideran que el deterioro neurológico es una consecuencia de la invasión de las estructuras vecinas más que del grado histológico del tumor.

Según los expertos, no se ha descrito caso alguno de tratamiento quirúrgico radical de las LTB y, agregan, la cirugía está limitada al diagnóstico y el tratamiento de derivación paliativa. Recomiendan obtener una biopsia endoscópica durante la realización de una derivación en los casos de hidrocefalia y, en los pacientes con dilatación ventricular asimétrica, sugieren efectuar septostomía previa a la derivación. La endoscopia permite realizar la biopsia y ubicar en forma precisa el catéter de derivación. En los pacientes que no presentan hidrocefalia, sugieren la realización de una biopsia confirmatoria para indicar radioterapia, dado que es un procedimiento seguro. En esta serie, 8 pacientes recibieron este tratamiento; sin embargo, sus resultados fueron reducidos, en forma independiente de la técnica empleada.

En una serie se informó una supervivencia del 55% a 5 años; no obstante, los investigadores no hallaron beneficio significativo con la radioterapia, por lo que sugirieron mantener una conducta expectante. Con esta metodología, afirmaron que más de la mitad de los pacientes tuvo una supervivencia prolongada. En la opinión de los autores, sobre la base de los resultados expuestos, no fue posible obtener conclusiones significativas, si bien sugieren indicar en forma sistemática la radioterapia.

Los investigadores concluyen que las LTB son neoplasias poco frecuentes que, si bien se originan en gliomas de bajo grado, tienen pronóstico adverso, dado que no responden al tratamiento. Su origen puede ser primario o secundario, y éste puede establecerse mediante sus características neurorradiológicas. Agregan que la cirugía desempeña un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento paliativo. Así, señalan que, si bien sus resultados son reducidos, pueden concluir en que la radioterapia es el único tratamiento recomendado.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/118148

11 - Inmunoglobulina Intravenosa en la Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica

Donofrio P, Bril V, van Doorn P y colaboradores

Archives of Neurology 67(9):1082-1088, Sep 2010

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una neuropatía bastante frecuente, con un curso clínico muy variable, ya que puede ser progresiva, lentamente progresiva o alternar períodos de remisión y de recaída. Las alternativas terapéuticas incluyen cursos prolongados de corticoides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Aunque en la mayoría de los estudios clínicos el empleo de IGIV consistió en un único curso, el estudio ICE, un ensayo de fase III aleatorizado y controlado con placebo del tuvo el fin de evaluar la eficacia y tolerabilidad de la administración de IGIV a largo plazo. En el presente artículo, los autores profundizan el análisis de los resultados primarios de seguridad del estudio ICE.

El estudio fue aleatorizado y controlado con placebo, e incluyó adultos con PDIC documentada, que fueron asignados aleatoriamente a recibir IGIV purificada por cromatografía con capilato al 10% o placebo. Los pacientes con tratamiento activo recibieron una dosis de carga de 2 g/kg administrada en 2 a 4 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 1 g/kg administrada en 1 a 2 días cada 3 semanas, hasta un total de 24 semanas. Se llevó a cabo evaluación con la escala ajustada *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT); aquellos que hubieran empeorado su puntaje de discapacidad al menos un punto respecto del basal entre el día 16 y la semana 24, o que no hubieran mostrado modificación del puntaje basal en las primeras 6 semanas, cambiaban su tratamiento por el alternativo, como rescate (período cruzado). En el caso de respuesta al primer período de tratamiento o al período de rescate con una mejoría de 1 punto o más sostenida hasta la semana 24 los participantes se aleatorizaban para una fase de extensión de 24 semanas, a doble ciego. Se excluyeron subsecuentemente los pacientes que recayeron. Para el análisis de seguridad se consideraron todos los sujetos que recibieron al menos una infusión, y se combinaron los datos del primer período, del período cruzado y de la extensión.

La población considerada para el análisis de seguridad se compuso de 113 pacientes que recibieron IGIV y 95 que recibieron placebo, durante cualquiera de los tres períodos del estudio. El tiempo de exposición a la IGIV fue aproximadamente el doble que al placebo (23.8 ± 16.4 semanas para IGIV y 141 ± 12.0 semanas para placebo); el 24.8% de los pacientes asignados a recibir IGIV fueron tratados al menos durante 36 semanas, mientras que sólo el 5.3% del grupo placebo llegaron a ese tiempo de tratamiento. La mayoría de las dosis de carga al comienzo de los períodos inicial y cruzado se administraron en dos días (en el 86.5% de los cursos de IGIV y en el 82.7% de los cursos de placebo) y las dosis de mantenimiento, en general, se infundieron en un día (en el 89.1% de los cursos de IGIV y en el 91.1% de los cursos de placebo), casi todas (95.9%) en el lapso de 5 horas (media = 2.7 horas).

Sólo tres pacientes en cada rama requirieron suspensión de algunas infusiones por efectos adversos, principalmente durante las dosis de carga, aunque las interrupciones fueron transitorias y las dosis se completaron dentro del mismo día. Tres pacientes de la rama IGIV y dos de la rama placebo fueron excluidos del estudio por efectos adversos (2.7% y 2.1%, respectivamente); un paciente en cada grupo fue excluido durante la dosis de carga. Se observaron efectos adversos en el 54.9% de los pacientes que recibieron IGIV y en el 16.8% de los que recibieron placebo. Sin embargo, como hubo más tiempo de exposición a la IGIV, se calculó el número de eventos por cada 100 infusiones, para tener una estimación más correcta. Se presentaron 17.7 eventos cada 100 infusiones en el grupo IGIV y 4.3 eventos cada 100 infusiones en el grupo placebo. Los efectos adversos más comunes en relación con la IGIV y con el placebo, expresados como cantidad de eventos cada 100 infusiones, fueron cefalea (4.0 y 1.2), fiebre (2.4 y 0.0), hipertensión (1.5 y 0.5) y síndrome seudogripal (1.2 y 0.0). También se comparó la frecuencia de las reacciones durante las dosis de carga y las de mantenimiento; con IGIV, hubo 46.7 eventos cada 100 infusiones con las dosis de carga y 10.1 eventos cada 100 infusiones con las de mantenimiento, y el efecto adverso más frecuente, en ambos casos, fueron las cefaleas. Durante la administración de las dosis de carga y de mantenimiento de placebo se observaron 9.3 y 2.0 eventos cada 100 infusiones, respectivamente.

Tres pacientes de la rama IGIV presentaron 5 eventos adversos serios (cefaleas y fiebre, cefaleas y vómitos, y sospecha de tromboembolismo de pulmón). En el grupo asignado a recibir placebo, se observaron 4 eventos adversos serios en tres pacientes (asma grave, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y asma leve). La incidencia de este tipo de eventos fue superior durante el primer período de tratamiento y en relación con la dosis de carga. Por lo general, se presentaron dentro de las 72 horas luego de la infusión.

El análisis de las características demográficas basales permitió descartar la influencia de la edad, el peso, la exposición previa a la IGIV o la gravedad de la enfermedad de base (puntaje INCAT basal) sobre la aparición de efectos adversos. Sin embargo, pareció haber mayor proporción de eventos adversos, independientemente de la causalidad, secundarios al tratamiento con IGIV entre los pacientes con enfermedad menos grave (puntaje INCAT ≤ 4) que en aquellos con enfermedad más grave al inicio ($p = 0.04$), aunque no se encontraron diferencias en los efectos adversos relacionados con la droga ni en los efectos adversos serios.

El estudio ICE es uno de lo que combina mayor cantidad de pacientes y mayor duración del tratamiento con IGIV en la PDIC. En este ensayo, los sujetos que completaron el tratamiento recibieron IGIV durante casi un año, lo que

permitió no sólo evaluar la eficacia, sino también el perfil de seguridad a largo plazo. Por lo general, la IGIV fue bien tolerada, incluso si se tiene en cuenta que el régimen de administración fue rápido y frecuente. El total de cursos con IGIV fue aproximadamente el doble que con placebo, debido a que menos pacientes asignados a recibir IGIV abandonaron el estudio.


La mayoría de las infusiones se completaron en 2 días para la dosis de carga y en un día para las de mantenimiento. Aunque en algunos casos fue necesario interrumpir las infusiones por efectos adversos, las suspensiones fueron transitorias y se restablecieron en el curso del mismo día. Estos datos avalan el hecho de que la IGIV purificada por cromatografía con caprilato al 10% permite alcanzar mayores dosis con ritmos de infusión superiores a los de la inmunoglobulina convencional, cuyo esquema clásico de administración es con dosis de 2 g/kg durante 5 días.

La incidencia de efectos adversos fue muy baja, a pesar de la administración prolongada de IGIV, que alcanzó casi un año, y no guardó relación con las características demográficas basales de los pacientes.

Existen otros dos estudios que proveen información de seguridad detallada respecto de la IGIV en la PDIC. El primero comparó 2 g/kg de IGIV durante 1 a 2 días contra prednisolona; el efecto adverso más común fueron cefaleas (33%), seguido por indigestión (20%), fiebre (17%), sarpullido (6%) e hipotensión (3%), y se presentaron con frecuencias similares en ambos grupos. El otro ensayo comparó 2 ciclos de IGIV con placebo. Nuevamente, el efecto adverso dominante fueron las cefaleas (67% en la rama IGIV y 44% en la rama placebo). También se informaron náuseas (33%), fiebre (33%), escalofríos (30%) e hipertensión transitoria (10%).

El tratamiento con IGIV se administra habitualmente para tratar otras enfermedades, como la polineuritis idiopática, la miastenia *gravis*, así como trastornos hematológicos, fundamentalmente la inmunodeficiencia primaria y la púrpura trombocitopénica idiopática.

Los autores concluyen que el tratamiento con IGIV purificada por cromatografía con caprilato al 10% cada 3 semanas hasta un total de 48 semanas en pacientes con PDIC presenta un adecuado perfil de seguridad y buena tolerabilidad. Los resultados de este estudio permitieron determinar que el régimen de infusión acortado, de 1 o 2 días, no aumenta el riesgo de presentar efectos adversos y puede resultar en un considerable ahorro en gastos de salud.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118143

12 - Hallan una Elevada Comorbilidad Psiquiátrica en Pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal

Bragatti J, Torres C, Muxfeldt Bianchin M y colaboradores

Archivos de Neuro-Psiquiatria 69(2):159-165, 2011

La prevalencia mundial de epilepsia se estima en 0.5% a 1.5%. Bajo la denominación común de epilepsia se incluyen diferentes afecciones neurológicas que se caracterizan por la tendencia a las convulsiones recurrentes, que constituyen el correlato clínico de eventos paroxísticos de hiperexcitabilidad e hipersincronización de la actividad eléctrica cerebral. Se destaca que entre las manifestaciones de la epilepsia se describen también las comorbilidades neuroconductuales.

Si bien la asociación entre la epilepsia y las afecciones psiquiátricas se conoce desde antaño, son numerosos los estudios recientes en los que se ha investigado esta correlación, que puede alcanzar desde un 20% a un 40%. En el presente análisis, los autores se propusieron definir la prevalencia de las principales enfermedades psiquiátricas en una cohorte de individuos con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) del sur de Brasil.

Se llevó a cabo un estudio transversal en el cual participaron 166 sujetos de raza blanca (108 mujeres y 58 varones) con ELT asistidos en un servicio ambulatorio de epilepsia del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, una región caracterizada por la actividad industrial, comercial y de servicios.

Se incluyeron pacientes con parámetros electroclínicos y en los estudios por neuroimágenes que resultaran compatibles con el diagnóstico de ELT según los criterios de la *International League Against Epilepsy*. Se excluyeron los menores de 18 años, los individuos con epilepsia generalizada o extratemporal, coeficiente intelectual inferior a 70 puntos, tumores cerebrales, afecciones sistémicas o traumatismo de cráneo.

En todos los participantes se completó el cuestionario SCID (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*), dividido en seis módulos, para la detección de los diagnósticos propuestos en el eje I del DSM-IV. La presencia de espigas interictales en el trazado electroencefalográfico fue evaluada de modo independiente por dos expertos. Asimismo, se incorporaron al modelo de análisis datos sobre neuroimágenes, el control de las convulsiones, el uso de medicación antiepiléptica y de otros tratamientos.

Toda la información reunida se procesó con pruebas estadísticas específicas, con el cálculo de los correspondientes *odds ratio*. Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

La media de edad de la cohorte de estudio fue de 43.9 ± 12.8 años. El promedio de la edad de aparición de la primera convulsión y del tiempo de evolución de la enfermedad se estimó en 18.7 ± 14.4 años y 25.3 ± 14.0 años, en el mismo orden.

De acuerdo con los autores, el 63.9% de los participantes ($n = 106$) presentaban al menos un diagnóstico psiquiátrico, incluidos los trastornos del estado de ánimo ($n = 80$; 48.2%), trastornos de ansiedad ($n = 51$; 30.7%), psicosis ($n = 14$; 8.4%) y abuso de alcohol u otras sustancias ($n = 8$; 4.8%). La asociación comórbida entre trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad se verificó en el 20.5% de los pacientes ($n = 34$).

Entre los trastornos del estado de ánimo, la depresión se consideró la afección de mayor prevalencia (56% de los integrantes de este subgrupo, equivalente al 27% de la totalidad de la cohorte). La distimia se diagnosticó en el 15% de los sujetos con trastornos del estado de ánimo (7% del grupo de estudio).

En relación con el trastorno de ansiedad generalizada, se confirmó su presencia en 25 enfermos (49% de los pacientes con trastornos de ansiedad y 15% de la totalidad de la cohorte). En ocho participantes se efectuó el diagnóstico de crisis de angustia, con la inclusión de tres sujetos con agorafobia y en siete individuos con estrés posttraumático.

Los investigadores agregan que la prevalencia global de trastornos psiquiátricos (cerca al 64% en los pacientes de este análisis) era similar a la descrita en otros estudios sudamericanos o europeos en los cuales participaron individuos epilépticos asistidos en instituciones de alta complejidad. Asimismo, destacan que la prevalencia de afecciones de la salud mental en el grupo de estudio fue superior a la informada para la población general de Porto Alegre en un ensayo anterior. Admiten que no se hallaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico

en esta proporción de casos en relación con el antecedente de comorbilidades psiquiátricas previas, el hallazgo de anomalías en las neuroimágenes, las características del electroencefalograma en el período interictal, el control de las convulsiones o la presencia de manifestaciones prodrómicas.

Los expertos aseguran que las comorbilidades psiquiátricas presentaban una alta prevalencia en pacientes con ELT, con una proporción global del 63.9%, representada principalmente por trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad. Consideran que estos resultados coinciden con los descritos en la bibliografía de referencia, en la que se menciona que los trastornos del estado de ánimo representan la afección psiquiátrica comórbida más frecuente en los individuos con ELT. La prevalencia de estas afecciones alcanza al 40% a 60% de los individuos epilépticos asistidos en instituciones de alta complejidad, en comparación con una prevalencia de 20% en la población general.

Si bien en todos los estudios se ha citado que la frecuencia de afecciones psiquiátricas en los pacientes epilépticos es superior a la de la población general, muchos investigadores han informado una amplia variación en esta prevalencia. Los valores difieren en función del paciente a considerar, la enfermedad psiquiátrica que sufre, la duración del estudio y la metodología empleada para el diagnóstico. La prevalencia de comorbilidades psiquiátricas parece incrementarse en relación con la gravedad de la afección neurológica, con una secuencia que se inicia en sujetos con enfermedades crónicas no neurológicas y continúa con las afecciones neurológicas no epilépticas, la epilepsia generalizada, la epilepsia focal extratemporal, los sujetos con ELT sin opción de tratamiento quirúrgico y, finalmente, los pacientes con ELT de posible resolución mediante cirugía. Más de la mitad de los participantes de este análisis no presentaban un adecuado control de las convulsiones, definido como la presencia de más de un episodio mensual.

Asimismo, los autores reconocen que el uso de cuestionarios estructurados se vincula con la detección de una mayor proporción de comorbilidades neuropsiquiátricas en individuos epilépticos. Debido a que la utilización de estas estrategias es relativamente reciente y se limita a grupos poblacionales reducidos, se presume que los estudios epidemiológicos con una mayor cantidad de participantes pueden subestimar la prevalencia real de afecciones psiquiátricas comórbidas en los pacientes con epilepsia.

Por otra parte, se señala que alrededor del 25% de los individuos epilépticos presentaba más de una enfermedad psiquiátrica asociada, con especial énfasis en la comorbilidad de trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos involucrados, se postula que la depresión, la ansiedad y la epilepsia podrían compartir procesos biológicos y estructurales asociados con las disfunciones del sistema límbico. El temor es un síntoma prodrómico mencionado por el 15% de los pacientes con ELT y podría confundirse con una crisis de angustia.

En ensayos previos se ha descrito una correlación inversa entre la frecuencia de las convulsiones y la presencia de síntomas postictales de ansiedad, atribuidos a fenómenos de tolerancia de los circuitos generadores de ansiedad, como los situados en la amígdala. Además, agregan que tanto la ELT como la depresión se vinculan con un menor volumen del lóbulo temporal. En las resonancias magnéticas de alta resolución pueden observarse que los pacientes con



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

depresión presentan reducción del volumen del hipocampo en forma unilateral izquierda o bien bilateral. En el contexto de la ELT, el volumen parece reducirse en el sitio de origen de las convulsiones o, cuando la enfermedad se asocia con depresión, de manera bilateral. En consecuencia, se especula que la hiperexcitabilidad neuronal podría expresarse tanto en forma de alteraciones emocionales como mediante la actividad convulsiva.

Si bien se reconocen algunas limitaciones metodológicas, los expertos consideran que los resultados obtenidos coinciden con los expresados en la bibliografía internacional en relación con pacientes de otras regiones del mundo. De este modo, aseguran que la prevalencia de trastornos psiquiátricos es elevada entre los individuos con ELT, como consecuencia de una probable mayor repercusión de parámetros genéticos en comparación con los factores ambientales. Así, concluyen afirmando que la ELT y las enfermedades psiquiátricas parecen compartir mecanismos fisiopatológicos relacionados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123846

13 - Analizan los Resultados de la Atención en Cuidados Intensivos de Pacientes con Miastenia Gravis en una Zona de Bajos Recursos

Onyekwulu F, Onwuekwe I

Neurologist 16(6):368-370, Nov 2010

Cuando la miastenia *gravis* (MG) se presenta como emergencia neurológica requiere internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La sepsis es el principal factor responsable de los resultados desfavorables observados en pacientes con MG que son internados en UCI de sectores con bajos recursos, como es el caso de Nigeria.

La MG es una enfermedad neuromuscular que se caracteriza por debilidad muscular y fatigabilidad con el ejercicio debido a la acción de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. En los casos graves, la debilidad muscular genera disfagia e insuficiencia respiratoria (crisis) que requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Dentro de los 2 a 3 años posteriores al diagnóstico, entre el 12% y el 16% de los pacientes con MG experimentan este tipo de crisis. El manejo que se lleva a cabo en la UCI es de vital importancia para reducir la tasa de mortalidad asociada. El objetivo del presente estudio fue evaluar los resultados del abordaje de pacientes con MG en la UCI de un hospital de alta complejidad del sudeste de Nigeria.

Se trata de un estudio retrospectivo que incluyó todos los pacientes con MG grave (estadio IV de Osserman) admitidos en la UCI del hospital. En cada caso, se registró información demográfica, características clínicas, duración de la enfermedad antes de la internación, enfermedades asociadas, duración de la ventilación mecánica, complicaciones durante el tratamiento, tipo de tratamiento administrado y resultados de la internación. La crisis miasténica fue definida como un episodio de MG que requirió intubación con ventilación asistida o sin ella, mientras que la crisis colinérgica fue definida como un episodio de hiperestimulación colinérgica como resultado del uso excesivo de fármacos anticolinesterásicos.

La mediana de edad de presentación fue de 29 años, con una relación mujer:hombre de 2.7:1. El 90.9% de los pacientes recibieron ventilación mecánica. La duración media

de la internación en la UCI fue de 15 días. Se registraron 14 episodios de crisis colinérgicas y 13 de crisis miasténicas. Se produjeron tres decesos (27.3% del total), de los cuales dos estuvieron asociados con comorbilidades (neumonía lobular e hipertiroidismo). Dos pacientes tuvieron neumotórax posterior a la timectomía. Además, hubo un caso de infección de la herida, otro de neumonía lobular y dos casos de septicemia y de insuficiencia renal. Al momento del alta, el 36.4% de los pacientes habían obtenido una buena respuesta clínica, el 27.3%, una respuesta moderadamente buena, y el 9.1%, una mala respuesta.

Los recientes avances en el manejo de la MG han reducido considerablemente la morbilidad y mortalidad asociadas con esta enfermedad. La mortalidad registrada en el presente estudio es relativamente alta comparada con otras series, lo cual puede atribuirse a factores como la presentación tardía, la falta de disponibilidad de otras opciones terapéuticas (como la plasmaféresis y la terapia con inmunoglobulinas) y las complicaciones. La plasmaféresis produce una rápida mejoría en la debilidad de los pacientes con MG, por lo que puede utilizarse previamente a la timectomía. Las inmunoglobulinas intravenosas producen resultados similares. Por su parte, la timectomía se ha convertido en un procedimiento verdaderamente eficaz para el tratamiento de la enfermedad. En la presente serie, ocho pacientes (el 72.7% del total) fueron sometidos a timectomía.

En el presente estudio, dos pacientes murieron por causas no relacionadas con la MG. La septicemia no es infrecuente en la UCI y constituye una de las principales causas de mortalidad en ese ámbito. La prevención y el tratamiento agresivo de la septicemia son fundamentales para lograr resultados positivos en los pacientes con MG.

En conclusión, la septicemia resultó ser el principal factor que contribuyó a la obtención de resultados desfavorables en la atención de pacientes con MG en la UCI de una zona de bajos recursos. Por lo tanto, se deben concentrar los esfuerzos en la prevención, identificación precoz y tratamiento agresivo de la septicemia. Asimismo, dado que la inmunoterapia como parte del tratamiento de la MG se ha convertido en una de las principales causas de la mejora en los resultados obtenidos en países desarrollados, se recomienda la adopción de estrategias destinadas a proveer este tipo de terapias también en los países en desarrollo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/119933

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	Distrofia Muscular de Duchenne...	• Dr. D. Feder. Faculdade de Medicina do ABC, Av. Lauro Gomes 2000, Vila Sacadura Cabral, CEP 09060-870, Santo André, San Pablo, Brasil
1	Farmacología de los Medicamentos...	• Dr. J. Guimaraes. Departments of Neurology, Hospital de Sao Joao, 4202-452, Porto, Portugal
2	Complicaciones Neurológicas Pediátricas...	• Dr. S. R. Dominguez. Department of Pediatric Infectious Disease, Children's Hospital, University of Colorado School of Medicine, CO 80045, Aurora, Colorado, EE.UU.
3	Biomarcadores en la Enfermedad...	• Dr. K. D. Sethi. Movement Disorders Program, Department of Neurology, Medical College of Georgia, GA 30912, Augusta, Georgia, EE.UU.
4	Utilización de Estatinas luego...	• Dr. S. M. Greenberg. Massachusetts General Hospital Stroke Research Center, MA 02114, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	La Endarterectomía Carotídea Frente...	• Dr. J. H. Wong. Division of Neurosurgery, T2N 2T9, Calgary, Alberta, Canadá
6	Apnea Obstruktiva del Sueño, Accidente...	• Dr. K. Bagai. Department of Neurology, A-0118 Medical Center North, TN 37232-2551, Nashville, Tennessee, EE.UU.
7	Revisión Sistemática del Insomnio...	• Dr. J. Sarris. Melbourne Clinic, University of Melbourne, 3121, Melbourne, Victoria, Australia
8	Estudian si la Rasagilina Puede Modificar...	• Dr. K. D. Sethi. Movement Disorders Program, Medical College of Georgia, GA 30912, Augusta, Georgia, EE.UU.
9	Describen las Variantes de la Afasia...	• Dr. M. F. Bonner. Department of Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania, PA 19104, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
10	La Neurorradiología Permite Distinguir...	• Dr. G. Menon. Department of Neurosurgery, Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology, 695011, Trivandrum, India
11	Inmunoglobulina Intravenosa...	• Dr. P. D. Donofrio. Department of Neurology, Vanderbilt University, A-0118 Medical Center, Nashville, TN 37232, EE.UU.
12	Hallan una Elevada Comorbilidad...	• Dr. J. A. Bragatti. Institución: Division of Neurology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil
13	Analizan los Resultados de la Atención...	• Dr. F. A. Onyekwulu. Department of Anaesthesia, University of Nigeria Teaching Hospital, 01129, Emugu, Nigeria

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	¿Cuál es el principal mecanismo de acción de la carbamazepina y de la fenitoína?	A) El bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje. B) El bloqueo de los canales de calcio. C) La inhibición mediada por el GABA. D) La reducción de la excitación mediada por el glutamato.
2	¿Cuáles son manifestaciones neurológicas del virus pandémico de la influenza A?	A) Convulsiones. B) Encefalopatía. C) Insomnio. D) A y B son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes biomarcadores podría ser de utilidad en el futuro para la identificación de la enfermedad de Parkinson?	A) Ciertas mutaciones genéticas. B) La expresión de la alfa-sinucleína en los fibroblastos de la piel. C) Los perfiles metabólicos. D) Todos ellos.
4	¿Qué asociación se describe entre la dosis y el tipo de estatina y el mayor riesgo de hemorragia intracerebral en sujetos con antecedentes de esta afección?	A) La simvastatina se asocia con mayor riesgo. B) Las mayores dosis de estatinas se vinculan con mayor riesgo. C) La rosuvastatina reduce el riesgo en dosis bajas. D) No se ha definido correlación entre la dosis, el tipo de estatina y estas acciones.
5	¿Cuál de las siguientes intervenciones se considera el tratamiento de elección de las estenosis carotídeas?	A) La angioplastia con <i>stent</i> . B) La endarterectomía carotídea. C) La angioplastia con balón. D) Todas son igualmente eficaces.
6	¿Qué mecanismos participan en la asociación entre la apnea obstructiva del sueño y los eventos cardiovasculares?	A) El desequilibrio fibrinolítico. B) La disfunción endotelial. C) El estrés oxidativo. D) Todos ellos.
7	¿Cuál de las siguientes terapias alternativas sería más útil para el tratamiento del insomnio?	A) El <i>tai chi</i> . B) El yoga. C) La acupresión. D) Todas serían igualmente útiles.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	El bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje.	La carbamazepina, la fenitoína, la lamotrigina y la oxcarbazepina son drogas antiépilepticas que actúan fundamentalmente mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje.	A
2	A y B son correctas.	En pacientes internados con infección por el virus pandémico de la influenza A, las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron las convulsiones y la encefalopatía. De manera similar, en series de casos se describieron convulsiones, encefalitis, encefalopatía necrotizante aguda, meningoencefalitis, síndromes psiquiátricos y encefalomyelitis diseminada aguda.	D
3	Todos ellos.	Estos son algunos de los biomarcadores que podrían ser de ayuda en la detección de la enfermedad de Parkinson y en el diagnóstico diferencial con otros trastornos neurodegenerativos.	D
4	No se ha definido correlación entre la dosis, el tipo de estatina y estas acciones.	Entre los efectos pleiotrópicos, las estatinas actuarían como antitrombóticos y fibrinolíticos, con capacidad para incrementar los efectos de otras moléculas sobre la fibrinólisis. No se ha establecido una correlación entre la dosis o el tipo de estatina y estas acciones.	D
5	La endarterectomía carotídea.	La endarterectomía carotídea continúa siendo el tratamiento de elección de las estenosis carotídeas, dado que se asocia con menos riesgo de accidente cerebrovascular periprocedimiento que la angioplastia con <i>stent</i> .	B
6	Todos ellos.	El desequilibrio fibrinolítico, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación son los mecanismos que intervienen en la asociación entre la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad cardiovascular.	D
7	Todas serían igualmente útiles.	Entre las terapias alternativas y complementarias, estas tres modalidades serían las de mayor utilidad.	D