

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas 3

Artículos distinguidos

A - Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de enfermedades neurodegenerativas
Andrew J. Levine, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Trastorno Cognitivo Leve, Demencia y sus Subtipos en las Mujeres de Edad Muy Avanzada
Yaffe K, Middleton L, Kramer J y colaboradores
Archives of Neurology 68(5):631-636, May 2011 12

2 - Encefalomiелitis Diseminada Aguda: Estudio de Cohorte de 10 Años en Niños
Visudtibhan A, Tuntiyathorn L, Visudhiphan P y col
European Journal of Paediatric Neurology 14(6):513-518, Nov 2010 13

3 - El Papel de la Apnea Obstructiva del Sueño en el Síndrome Metabólico: Estudio Poblacional en Mujeres
Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E
Sleep Medicine 12(4):329-334, Abr 2011 15

4 - La Personalidad Parkinsoniana y la Depresión Concomitante
Flensburg Damholdt M, Ostergaard K, Larsen L y col.
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 23(1):48-55, 2011 16

5 - Epilepsia y Autismo: Perspectiva desde el Neurodesarrollo
Tuchman R, Cuccaro M
Current Neurology and Neuroscience Reports, 11(4):428-34, Ago 2011 20

6 - Valoración del Equilibrio en los Estadios Leve y Moderado de la Enfermedad de Alzheimer: Consecuencias en las Caídas y en la Capacidad Funcional
Kato-Narita E, Nitrini R, Radanovic M
Archivos de Neuro-Psiquiatría 69(2):202-207, 2011 22

Novedades seleccionadas

7 - Estudian la Morfología y el Volumen del Hipocampo en las Mujeres con Trastorno Depresivo Mayor
Tae W, Kim S, Park J
American Journal of Neuroradiology 32(4):671-676, Abr 2011 26

8 - Hacia una Potencial Terapia Génica de la Enfermedad de Parkinson
Hutchinson M
Lancet Neurology 10(4):290-291, Abr 2011 27

9 - Los Pacientes con Miastenia Gravis Tienen Mayor Frecuencia de Trastornos Psiquiátricos que la Población General
Ybarra M, Kummer A, Teixeira A y col.
Archivos de Neuro-Psiquiatría 69(2):176-179, 2011 28

10 - Evalúan las Ventajas y Desventajas de la Reducción de la Tensión Arterial Luego de un Accidente Cerebrovascular
Gorelick P
Lancet Neurology 10(4):295-296, Abr 2011 29

11 - La Resonancia Magnética Funcional es Util para Evaluar los Efectos Agudos y Subagudos de la Terapia de la Enfermedad de Alzheimer
Atri A, O'Brien J, Sperling R y colaboradores
Archives of Neurology 68(5):599-606, May 2011 29

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
Administración Hospitalaria1, 6
Atención Primaria1, 3-6
BioquímicaA, 1, 2, 5, 8
Cardiología1, 3, 10
Diabetología3
Diagnóstico BioquímicoA
Diagnóstico por Laboratorio1, 2, 3
Diagnóstico por Imágenes7, 11
Endocrinología y Metabolismo3, 7
Epidemiología1-4, 6, 9
FarmacologíaA, 2, 4, 6, 7, 11
Genética HumanaA, 4, 8
Geriatría1, 3, 4, 6, 8, 11
Infectología2
Inmunología2
Medicina Familiar1, 3-6, 10
Medicina Farmacéutica4, 11
Medicina Interna1-4, 6, 7, 9-11
Neumonología3
Neurocirugía8, 10
Nutrición3
Otorrinolaringología3
Obstetricia y GinecologíaA
Pediatría2, 5
Salud Mental1, 4-7, 9
Salud Pública1, 3, 6





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa †, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco †, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky †, Jorge A. Pilheu †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio 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	European	Journal of Pediatrics
Acta Neurologica Belgica	Neuropsychopharmacology	Journal of Receptor and Signal Transduction
Acta Neurologica Belgica	Expert Review of Neurotherapeutics	Journal of the Neurological Sciences
Acta Paediatrica	Fortschritte der Neurologie Psychiatrie	Medicina Paliativa
American Journal of Neuroradiology	Glia	Nature Reviews Neuroscience
Anesthesia & Analgesia	Gynecologic Oncology	Network: Computation in Neural Systems
Annals of Indian Academy of Neurology	Headache	Neuroendocrinology
Annual Review of Neuroscience	International Journal of Neuroscience	Neurology India
Archives de Pédiatrie	Interventional Neuroradiology	Neuromuscular Disorders
Archives of Disease in Childhood	Jornal de Pediatria	Neuroradiology Journal
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine	Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation	Neuroscience
Archivos Argentinos de Pediatría	Journal of Endocrinological Investigation	Neurosurgery
Archivos de Investigación Pediátrica de México	Journal of Endovascular Therapy	Pediatric Research
Archivos de Pediatría del Uruguay	Journal of Medical Ultrasound	Pediatrics
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical	Journal of Motor Behavior	Psychiatry Research- Neuroimaging
BMJ	Journal of Neuroendocrinology	Psychoneuroendocrinology
Brain	Journal of Neurology	Radiography
Canadian Journal of Neurological Sciences	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	Reviews in Analgesia
Clinical Autonomic Research	Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation	Revista Argentina de Neurocirugía
Clinical Endocrinology	Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences	Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Clinical Neuropathology	Journal of Neuroscience Research	Revista Neurológica Argentina
Clinical Neurosurgery	Journal of Neuroscience: Pediatrics	Salud(i)Ciencia
Clinical Pediatrics	Journal of Neurosurgery: Spine	Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
CNS Drug Reviews	Journal of Neurovirology	Scandinavian Journal of Rheumatology
CNS Drugs	Journal of Paediatrics and Child Health	Sleep Medicine Reviews
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Journal of Pain and Symptom Management	Stroke
European Journal of Neurology	Journal of Pediatric Neurology	Thrombosis Journal
European Journal of Pain	Journal of Pediatric Neurosciences	Thrombosis Research
European Journal of Pain Supplements		Topics in Pain Management
		Trabajos Distinguidos serie Neuroendocrinología
		Trabajos Distinguidos serie Pediatría

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Terapia de Reemplazo Hormonal y Riesgo de Enfermedades Neurodegenerativas



Andrew J. Levine

Función que desempeña: Ph.D., Department of Neurology, University of California, Los Angeles, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/08505000a.htm

Artículo completo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

In the past several years, there has been a significant amount of controversy about the effects of estrogen replacement therapy (ERT) and, more generally, hormone replacement therapy (HRT) on Alzheimer's (AD) and other neurodegenerative conditions. This review presents some of the more recent findings and developments in basic science studies, randomized clinical trials, and epidemiological research regarding the potential neuroprotective effects of HRT in AD, HIV-associated dementia (HAD), and Parkinson's disease (PD). Increased support is continuing to emerge for HRT's ability to reduce the risk of AD and improve the cognitive functioning of postmenopausal women, particularly when considered alongside the limitations of the 2002 Women's Health Initiative Memory Study. Greater attention is also being given to the symptomatic and neuroprotective effects of HRT in the management of PD, as well as the role of HRT as a novel strategy in the prevention and treatment of HAD. There are important limits to the existing research, but there are also persuasive reasons for reexamining how some forms of HRT may help preserve cognitive abilities in post-menopausal women and stave off neurodegenerative diseases.

Introducción

La eficacia de la estrogénoterapia sustitutiva (ES) y, más ampliamente, la terapia de reemplazo hormonal (TRH), tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido un tema muy discutido durante más de dos décadas. Los estudios de TRH y EA pueden subdividirse en tres tipos: ciencia básica, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) e investigación epidemiológica. Mientras los estudios de ciencia básica generalmente apoyan el papel neuroprotector de los estrógenos, los resultados de los ECA y de los estudios epidemiológicos han sido menos parejos. Hasta hace pocos años, existía un consenso general de que la TRH podría al menos reducir el riesgo de padecer EA. Sin embargo,

Resumen

En los últimos años se han dado controversias importantes acerca de los efectos de la estrogénoterapia sustitutiva y, en términos más generales, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras enfermedades neurodegenerativas. Esta revisión presenta algunos de los hallazgos y aportes más recientes en estudios de ciencias básicas, ensayos clínicos aleatorizados e investigación epidemiológica relacionada con los efectos neuroprotectores potenciales de la TRH en EA, demencia asociada con VIH y enfermedad de Parkinson (EP). Ha ido ganado más adeptos la convicción acerca de la capacidad de la TRH de reducir el riesgo de EA y mejorar el funcionamiento cognitivo de las mujeres posmenopáusicas, sobre todo cuando se consideran también las limitaciones del *Women's Health Initiative Memory Study* de 2002. También se está prestando mayor atención a los efectos sintomáticos y neuroprotectores de la TRH en el tratamiento de la EP, así como al papel de la TRH como estrategia novedosa en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada con VIH. Existen limitaciones importantes en la investigación actual, pero también razones convincentes para volver a examinar el modo en que algunas formas de TRH pueden ayudar a preservar las capacidades cognitivas en mujeres posmenopáusicas y evitar las enfermedades neurodegenerativas.

la idea, sostenida durante mucho tiempo, de la TRH como profilaxis contra la declinación cognitiva y la demencia fue puesta en duda con el hallazgo de mayor riesgo de demencia (incluidas las demencias no Alzheimer) comunicado en 2002 por el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS).¹ A pesar de estas preocupaciones iniciales, un examen de las limitaciones del WHIMS, así como de otras pruebas a partir de ECA en progresión y estudios de ciencia básica, demuestra que al menos algunas formas de TRH siguen siendo un neuroprotector válido que puede preservar las capacidades cognitivas en las mujeres posmenopáusicas y evitar la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Aquí, describimos los adelantos recientes en la investigación referentes a TRH y enfermedades neurodegenerativas, que incluyen EA, demencia asociada con VIH y enfermedad de Parkinson.

Terapia de reemplazo hormonal y enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida que conduce a la demencia. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y se cree que afecta a más

Participaron en la investigación: James Sutton, Pacific Neuroscience Medical Group, Oxnard, EE.UU.; Elyse J. Singer, University of California, Los Angeles, EE.UU.; Karen J. Miller, University of California, Los Angeles, EE.UU.

Patrocinio: Los Dres. Singer y Levine recibieron una beca de NINDS (NS-38841). El Dr. Levine también recibió la beca ID06-LA-187 del *California HIV/AIDS Research Program* (CHRP).

Agradecimientos: La Dra. Miller agradece al Dr. Steve Rogers su ayuda en la investigación y la redacción de este artículo.

de 4 millones de personas en los Estados Unidos solamente. De hecho, la EA se presenta en el 6% de la población mayor de 65 años y aumenta en un factor de 2 con cada cinco años de edad (Cummings, 2004).

Hasta la fecha, el estudio más grande dirigido a investigar los efectos cognitivos prolongados de la TRH es el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), un estudio auxiliar del *Women's Health Initiative* (WHI). El WHI fue un estudio prospectivo que reclutó 7 479 mujeres posmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente a una de las dos ramas del estudio. Aquellas que tenían histerectomías fueron aleatorizadas a recibir estrógenos equinos conjugados (EEC) en comparación con el grupo placebo, mientras que las que tenían útero intacto fueron aleatorizadas para comparar EEC + medroxiprogesterona con placebo. Lamentablemente, debido a riesgos para la salud no previstos asociados con la TRH, ambas ramas del WHI fueron interrumpidas antes de completarse. La rama de EEC + medroxiprogesterona se suspendió debido a un riesgo ligeramente elevado de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer de mama, mientras que la rama con EEC se concluyó después del séptimo año debido a un riesgo excesivo de accidente cerebrovascular (hubo 12 accidentes cerebrovasculares adicionales por 10 000 persona-años).² Al contrario de lo que se esperaba, los datos provenientes del WHIMS mostraron que las mujeres que recibían EEC + medroxiprogesterona tenían un riesgo elevado de declinación cognitiva en comparación con el grupo placebo.³ Se observó una tendencia similar entre las que sólo usaron EEC, aunque no alcanzó significación estadística. Los datos agrupados provenientes de ambas ramas del estudio condujeron a una tasa notablemente más alta de demencia entre las mujeres que recibían hormonas en relación con los grupos placebo (92 vs. 50). El deterioro cognitivo leve, que se cree que es un estadio prodromático de la enfermedad de Alzheimer, también fue significativamente elevado entre los grupos con hormonas (169 vs. 127).

Una consecuencia inmediata de estos hallazgos fue la estipulación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos –que controla los ensayos clínicos y la investigación y la producción de fármacos– de colocar una advertencia sobre el riesgo elevado de demencia en el envase de los productos de TRH. Más recientemente se publicaron los resultados de otro estudio auxiliar del WHI, que se concentró específicamente en los cambios a largo plazo en la cognición y el estado de ánimo.⁵ Ese estudio, denominado *Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging* (WHISCA), utilizó los datos de 1 416 mujeres del WHIMS que recibieron EEC + medroxiprogesterona y que habían sido sometidas a una evaluación neuropsicológica completa. Se observó que el grupo con EEC + medroxiprogesterona sufría una declinación más rápida en una escala de aprendizaje verbal. Estos resultados fueron interpretados como nuevas pruebas de una declinación cognitiva específica en las mujeres que recibían TRH.

A pesar de la gran escala y la duración prolongada del WHI y sus estudios auxiliares, pronto quedó claro que estaban cargados de algunas limitaciones graves. En primer lugar, en sus análisis de los datos de WHI y WHIMS, los investigadores reunieron todas las demencias en una única categoría que incluía EA, demencia vascular, demencia de la enfermedad de Parkinson y demencia del lóbulo frontal, entre otras. Esto limitó claramente la interpretación de los resultados. En segundo lugar, también se ha sugerido, y de hecho ha sido

señalado por los investigadores del WHIMS, que las tasas más altas de demencia entre los grupos con tratamiento hormonal pueden haberse debido a enfermedad vascular, ya que en estos grupos había tasas más altas de individuos con riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.⁶ Tercero, como lo señalaron otros,⁷ la mayor parte (55%) de las participantes del WHIMS no adhirieron a su régimen hormonal en algún momento del estudio. Una cuarta limitación algo seria, especialmente en relación con el WHISCA, fue que nunca se establecieron los diagnósticos en un 40% de las participantes en las que se determinó que presentaban deterioro del funcionamiento cognitivo sobre la base de una medida de detección sistemática cognitiva. Esto se debió a falta de adhesión o a datos incompletos. Otro problema con el WHISCA fue que la recolección de datos no comenzó hasta tres años después de la aleatorización del estudio WHI, de modo que las mujeres ya estaban recibiendo hormonas desde algunos años. Además, las evaluaciones de capacidad cognitiva antes del tratamiento no estaban disponibles, por lo que algunas mujeres pueden haber tenido deterioro antes de iniciar la TRH. Por último, se han puesto en duda cuestiones relacionadas con los procedimientos de recolección de datos del estudio WHI, lo inapropiado del inicio de la TRH en mujeres que han pasado hace mucho la menopausia y el análisis estadístico del estudio. Esto sugiere, además, que es posible que tanto el WHI como el WHIMS no constituyan los estudios más definitivos ni precisos para comprender el impacto de la TRH sobre la demencia.⁸

Otra limitación de estos estudios es su capacidad de generalización. Sherwin señaló que los EEC no contienen 17beta-estradiol (E2), el compuesto estrogénico del que se ha demostrado repetidas veces en estudios de ciencia básica que es neuroprotector.⁹ Obsérvese que las concentraciones de E2 caen precipitadamente en un 90% durante la menopausia.¹⁰ Por lo tanto, la estrona (E1), el estrógeno primario de los EEC, se convierte en el estrógeno endógeno predominante luego de la menopausia, pero no se han caracterizado aún de forma suficiente las acciones neuroprotectoras de la E1. Más aún, las tasas mayores de demencia observadas en la rama EEC + medroxiprogesterona del estudio WHIMS sugieren que el uso simultáneo de medroxiprogesterona puede conferir un riesgo adicional. De hecho, Nilsen y col. demostraron que la medroxiprogesterona en realidad antagoniza las actividades neuroprotectoras del E2 *in vitro*,¹¹ pero la progesterona es neuroprotectora cuando se utiliza sola o con 17beta-estradiol.^{12,13} Por lo tanto, aunque los estrógenos han constituido el centro primario de la investigación de la TRH, es posible que la progesterona justifique atención adicional como agente que podría conferir tanto riesgo como protección contra la demencia y el deterioro cognitivo.

Desde la finalización del estudio WHIMS, el argumento de que la TRH reduciría el riesgo de EA y mejoraría el funcionamiento cognitivo de las mujeres posmenopáusicas ha seguido ganando apoyo mediante ECA y estudios epidemiológicos. Los ECA que utilizaron E2 demostraron más efectos beneficiosos, sobre todo en el procesamiento de la información,¹⁴ fluidez verbal y atención,¹⁵ tiempo de reacción¹⁶ y otras capacidades cognitivas.¹⁷ Más recientemente, un estudio longitudinal de dos años de duración demostró que las concentraciones más bajas de estradiol endógeno medidas al inicio se asociaban con mayor posibilidad de declinación en una medida de detección sistemática cognitiva y una prueba de aprendizaje verbal y memoria.¹⁸ Esto llevó a los autores a sugerir que existe un intervalo ideal de

estradiol exógeno que puede ayudar a prevenir la declinación cognitiva, y que quienes tienen concentraciones más bajas de estradiol endógeno podrían recibir el máximo beneficio. Algunos estudios de neuroimágenes también han reforzado esta idea. Se vio que el uso de TRH mejora la velocidad de procesamiento neural¹⁴ y aumenta el metabolismo cerebral,^{15,19} lo que incluye minimizar la disminución del metabolismo cerebral en el tiempo.²⁰

Tal vez los hallazgos que más apuntalan los efectos neuroprotectores de los estrógenos, sobre todo contra la enfermedad neurodegenerativa, provienen de investigación en ciencia básica. Aunque la causa de la EA sigue siendo poco clara, existe una fuerte indicación de que el beta amiloide participa en la cadena de acontecimientos que conducen a la neuropatología de la EA. Las pruebas de que los estrógenos, en particular el E2, protegen contra el daño inducido por el beta amiloide y los cambios relacionados con la proteína tau han sido convincentes. Por ejemplo, un grupo comunicó que el E2 reduce la generación y la secreción de beta amiloide *in vitro* e *in vivo* (en ratones), lo que condujo a proponer que el E2 disminuye la cantidad de proteína precursora amiloide disponible para la producción de beta amiloide.²¹ Los hallazgos provenientes de otro grupo indican que el tratamiento previo con E2 es eficaz para limitar la disfunción mitocondrial a través del mantenimiento de la homeostasis del calcio y la activación de mecanismos antiapoptóticos en la protección de las neuronas contra la neurotoxicidad por beta amiloide.²²

Este equipo también propuso el "sesgo de la célula sana" para explicar el beneficio selectivo del E2.²³ Sobre la base de datos neurofisiológicos y de ECA, los autores postularon que si se introducía E2 antes de los períodos de estrés neuronal o durante estos, podía ser protector. Sin embargo, si se administraba después de que las células habían avanzado hacia la degeneración, los estrógenos pueden ser nocivos. En su estudio, se administró E2 en dosis y esquemas de dosis variados (agudo vs. continuo vs. intermitente) a neuronas del hipocampo de ratas expuestas a beta amiloide. La administración de E2 antes de la exposición a beta amiloide o durante ésta impidió la neurodegeneración y fue más eficaz en un esquema de dosis continuo. Es interesante señalar que la exposición a concentraciones altas de E2 no previno la neurodegeneración y, de hecho, exacerbó la muerte neuronal, pero sólo en presencia de beta amiloide. Además, la administración de E2 durante un período de reposo farmacológico (después de la exposición a beta amiloide) potenció la neurodegeneración. Los autores arribaron a la conclusión de que el mejor régimen de dosificación de E2 era el tratamiento previo y después la exposición continua. Estos hallazgos son congruentes con los de estudios epidemiológicos y ECA que indican que las mujeres se benefician más de la TRH cuando la comienzan durante la menopausia o poco después de ella.^{9,24}

También se ha implicado a la hiperfosforilación de la proteína tau, una proteína asociada con los microtúbulos fundamental para el transporte y la comunicación de las neuronas, en la neuropatología de la EA. En las neuronas afectadas por placas de beta amiloide, existe una fosforilación de tau anormalmente alta, que es seguida por la agregación de filamentos de tau en las áreas más afectadas en la EA. Alvarez de la Rosa examinó los efectos protectores del E2 contra la hiperfosforilación de tau inducida por ácido ocaico *in vitro*.²⁵ Se observó que aumentaba la desfosforilación de tau mientras prevenía la hiperfosforilación. Además, Cardona Gómez y col. comunicaron que el tratamiento previo con E2 reducía el daño

neuronal y disminuía la hiperfosforilación de tau relacionada con la isquemia.²⁶ Es interesante señalar que se ha mostrado que el E2 aumenta las concentraciones de tau,^{27,28} observación que algunos han sugerido que puede conducir a un riesgo mayor de degeneración lobular frontotemporal asociada con la proteína tau mutada.²⁹ Sin embargo, hasta lo que sabemos, ningún otro estudio evaluó esta relación.

La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína fijadora de lípidos activa en el transporte de transglúcidos y colesterol en el encéfalo y otros tejidos. La isoforma ApoE4 ha sido relacionada con el riesgo de EA, sobre todo de inicio más temprano.³⁰ Un estudio reciente observó un efecto específico de los receptores de E2 sobre la expresión de ApoE en neuronas del hipocampo.³¹ Específicamente, se mostró una interacción entre los receptores de estrógenos alfa (ERalfa), el genotipo ApoE y el E2. Con el uso de métodos *in vitro* e *in vivo*, Wang y col. demostraron que era la activación de ERalfa, pero no la de ERbeta, la que aumentaba la expresión de ApoE en el hipocampo de las ratas.³¹ Por el contrario, la activación de ERbeta disminuía la expresión de ApoE. Previamente se había comunicado que el crecimiento de neuritas inducido por E2 ocurría sólo cuando se presentaban alelos de ApoE2 o ApoE3, pero no de ApoE4.³² Es interesante señalar que la posesión de uno o más alelos ApoE4 confiere un riesgo significativamente mayor de EA en las mujeres respecto de los hombres.^{33,34} En efecto, aquellas que tienen el alelo ApoE4 y reciben ES no muestran un riesgo reducido de deterioro cognitivo,³⁵ y de hecho presentan peor rendimiento que las portadoras de ApoE4 que no reciben ES.³⁶ Por lo tanto, una estrategia farmacológica del tratamiento de la EA puede comprender la producción de agentes que son específicos de los subtipos de ES y después su uso selectivo según el genotipo particular de la paciente.

Terapia de reemplazo hormonal y enfermedad de Alzheimer: tendencias actuales y direcciones futuras

Como se describió antes, el "sesgo de la célula sana" postula que la ES sólo puede ser beneficiosa antes de los períodos de estrés neuronal o durante ellos, mientras que el inicio de corticosteroides una vez que las neuronas ya han comenzado la degeneración puede ser nocivo.²³ Esta teoría es congruente con los hallazgos tanto de ECA como de estudios de ciencia básica. Sin embargo, no sólo es fundamental el momento oportuno de la TRH, sino también la vía de administración. Gleason y col.³⁷ examinaron las mejores vías de administración de estrógenos con relación a los resultados cognitivos. Los autores se concentraron en comparar las ventajas y desventajas de los preparados orales y transdérmicos. Los preparados orales, que generalmente han consistido en E1, están sometidos a metabolismo hepático y un aumento de los riesgos tromboembólicos. Por el contrario, los preparados transdérmicos evitaban estos problemas y condujeron a un estado constante de equilibrio E1-E2 (los autores mencionan que el estado de equilibrio de los estrógenos no es similar al patrón cíclico natural de la hormona que experimentan las mujeres antes de la menopausia). Gleason y col. compararon los resultados en estudios que utilizaron EEC vs. estradiol. Recuérdese que los EEC están compuestos principalmente por E1, mientras que los preparados transdérmicos están formados por E2. En su revisión, estos autores observaron que el 79% de los estudios que utilizaban E2 comunicaban efectos beneficiosos sobre la cognición, comparados con sólo un 55% de aquellos que utilizaban EEC.

En un intento por reconciliar los hallazgos discrepantes entre los estudios que utilizan EEC (por ej., WHIMS) y aquellos que sólo utilizaron 17beta-estradiol, Zhao y Brinton³⁸ examinaron qué compuestos de estrógenos en los EEC eran neuroprotectores y si existe un beneficio agregado al combinar los estrógenos que son neuroprotectores. Utilizaron neuronas del encéfalo anterior basal con tratamiento previo con estrógenos o sin él, y después las expusieron a beta amiloide o glutamato. Se observó que algunos estrógenos eran protectores contra el glutamato. De estos, el 17beta-estradiol y otros dos también fueron protectores contra el beta amiloide. La administración de dos de los tres estrógenos, incluido 17beta-estradiol, confirió mayor protección que uno solo. Se interpretó que estos hallazgos sugerían que la administración de compuestos de múltiples estrógenos en bajas concentraciones pueden ser más protectores que uno solo, como el E2. También afirmaron que los estrógenos no neuroprotectores en los EEC pueden competir por los sitios de unión, y reducir así la eficacia de los compuestos protectores y los EEC en general.

En la actualidad, el *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) está examinando la eficacia diferencial de los EEC comparados con estradiol sobre enfermedad cardiovascular, cognición y otras variables de salud. Este estudio a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, de 5 años de duración, reclutará aproximadamente 720 mujeres con menopausia reciente de 42 a 58 años, que serán asignadas de forma aleatoria a recibir E2 transdérmico, EEC o placebo. Además, recientemente se comunicaron los resultados de un ensayo clínico de fase I con 17alfa-estradiol, que examinó seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la hormona en ocho mujeres posmenopáusicas sanas.³⁹ En resumen, lo que parece haber sido un contratiempo importante con la publicación de los resultados del WHIMS ha conducido de hecho a un examen más minucioso de la ES y, tal vez, su evolución hacia aplicaciones más específicas y dirigidas.

Terapia de reemplazo hormonal y demencia asociada con el VIH

Otra área donde la TRH se está mostrando promisorio como intervención terapéutica es la demencia asociada con el VIH. El VIH es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El VIH/sida afecta actualmente a casi 40 millones de individuos⁴⁰ y, en muchos lugares del mundo, las mujeres están infectadas con igual frecuencia que los hombres. Se asocia con una disminución progresiva de la inmunidad celular que conduce a infecciones y tumores oportunistas, y con un deterioro neurológico progresivo que afecta el encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos. La infección crónica del encéfalo (encefalitis por VIH) se vincula con cambios cognitivos, motores centrales y conductuales progresivos que varían en gravedad desde un deterioro neurocognitivo subclínico muy leve hasta una demencia incapacitante. Este último trastorno se denomina demencia asociada con el VIH.⁴¹ Aproximadamente el 15% al 20% de los pacientes con sida evolucionan a demencia asociada con el VIH antes de la muerte.^{42,43} aun cuando reciban terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, aunque la TARGA es extremadamente eficaz para reducir la carga del VIH en sangre y órganos sistémicos, la mayoría de los agentes antirretrovirales actualmente disponibles penetran poco el sistema nervioso central (SNC), lo que conduce a un tratamiento insuficiente de este compartimiento.⁴⁴ Esto proporciona al virus superviviente la oportunidad de mutar,

evolucionar y adaptarse al medio ambiente nervioso. Además, la TARGA no reduce los niveles de inflamación del SNC y, en realidad, puede aumentarlos.^{45,46} Se presume que dicha inflamación desempeña un papel importante en la evolución de la demencia asociada con el VIH.^{47,48}

Dado que los regímenes actuales de TARGA no son completamente eficaces para producir una remisión sostenida de la demencia asociada con el VIH o prevenirla, algunos investigadores han examinado otros mecanismos y supuestos factores neuroprotectores para prevenir o para tratar este tipo de demencia. La mayoría de estas supuestas terapias neuro protectoras se basaban sobre su acción en el tejido nervioso afectado por el VIH *in vitro* o en modelos con animales. No se ha visto que los tratamientos a base de péptido T (antagonista de la proteína de revestimiento gp120 del VIH),⁴⁹ nimodipina (bloqueante de los canales del calcio que actúa como antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato [NMDA])⁵⁰ y memantina (otro antagonista del NMDA)^{51,52} sean eficaces para revertir la demencia asociada con el VIH en ensayos aleatorizados y controlados en seres humanos. Una razón del fracaso de estos agentes en los estudios clínicos puede ser que un agente neuroprotector debería ser iniciado en el momento de la lesión neurológica o antes de ella para que sea realmente eficaz. Por esta razón existe un intenso interés en estrategias novedosas, como la TRH, en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada con el VIH.

Existen otras razones distintas para investigar el uso de hormonas gonadales femeninas en la demencia asociada con el VIH. En primer lugar, al igual que otras enfermedades del SNC, como la EA,²¹ la de Parkinson,⁵³ la esclerosis múltiple⁵⁴ y la esclerosis lateral amiotrófica,⁵⁵ la demencia asociada con el VIH tiene un componente inflamatorio que puede ser contrarrestado por los estrógenos. En segundo lugar, esta patología es más frecuente en pacientes pediátricos muy pequeños y en los de edad avanzada con VIH,⁵⁶ y ambos tienen concentraciones relativamente bajas de hormonas gonadales. Por último, la demencia asociada con el VIH se vincula también con mayor duración de la enfermedad por VIH, la cual también se relaciona con hipogonadismo masculino⁵⁷ y femenino.⁵⁸

El interrogante acerca de si existen diferencias por sexo en la progresión del VIH/sida y la importancia de estas diferencias es controvertida. Las diferencias observadas entre los sexos deben ser interpretadas con precaución, ya que los hombres y las mujeres VIH+ a menudo varían significativamente en factores demográficos y socioeconómicos, acceso al tratamiento y abuso de drogas comórbido.^{59,60} Sin embargo, muchos estudios comunicaron que las mujeres tienen cargas virales más bajas en el momento de la seroconversión comparadas con los hombres,⁶¹ y si se realiza un ajuste según el recuento de CD4+, las mujeres tienen cargas virales más bajas durante toda la infección.⁶² Además, un estudio observó un riesgo menor de progresión clínica entre las mujeres VIH+ comparadas con los hombres VIH+ que reciben TARGA,⁶³ aunque otros estudios no hallaron diferencias en los resultados clínicos según el sexo.^{64,65}

Se realizaron muy pocos trabajos que compararan la demencia asociada con el VIH y la encefalitis por VIH en mujeres y hombres. Un estudio longitudinal en una cohorte de hombres y mujeres VIH+ adictos a drogas observó que las mujeres tenían menor posibilidad de presentar síntomas extrapiramidales y signos clínicos de demencia asociada con el VIH.⁶⁶ Por el contrario, un estudio epidemiológico retrospectivo europeo de la era anterior a la TARGA observó un riesgo

mayor de demencia asociada con el VIH en las mujeres.⁶⁷ Sin embargo, una investigación longitudinal prospectiva de los Estados Unidos no comunicó diferencia alguna por sexo en la tasa de declinación neurocognitiva cuando se compararon mujeres y hombres.⁶⁸ En resumen, el interrogante de si existen diferencias por sexo en relación con la progresión de la enfermedad por VIH y el riesgo de demencia asociada con el VIH aún no tiene respuesta.

Se producen numerosas deficiencias endocrinas en la infección por VIH avanzada que se tratan con reposición hormonal, aunque se ha prestado poca atención a la TRH en las mujeres con VIH/sida. Un estudio retrospectivo de 84 mujeres VIH+ mayores de 40 años de la era previa a la TARGA informó que la TRH se vinculaba con un riesgo significativamente disminuido de mortalidad.⁶⁹ Es interesante señalar que en la cohorte hubo seis mujeres con diagnóstico de demencia asociada con el VIH, ninguna de las cuales comunicó recibir TRH. Algunos han interpretado que este estudio indica un efecto neuroprotector de la TRH; sin embargo, no fue un trabajo prospectivo que examinara la cognición de forma organizada ni estandarizada.

Sobre la base de esta última comunicación y sobre el papel neuroprotector de los estrógenos en otros trastornos inflamatorios y degenerativos, el papel de los estrógenos y otras hormonas en el riesgo de encefalitis por VIH/demencia asociada con el VIH se ha convertido en un área de interés creciente. Hasta ahora, la investigación se ha realizado *in vitro* (cultivo celular) o en modelos con animales, pero no en seres humanos. Se estudiaron tanto los efectos mediados por ER como los no mediados por receptores. La demencia asociada con el VIH y la encefalitis por VIH pueden estar vinculadas con los efectos neurotóxicos de las proteínas del VIH, que son amplificados por el sistema inmunitario. La proteína de revestimiento del VIH, gp120, actúa como proteína fijadora para el ingreso del virus.⁷⁰ Aunque una revisión completa de los mecanismos de neurotoxicidad de gp120 se encuentra más allá del alcance de este artículo, debe decirse que gp120 puede producir la liberación de citoquinas proinflamatorias que pueden dañar neuronas, como factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6 (IL-6). También puede producir hiperestimulación del receptor de NMDA, lo que conduce a muerte celular secundaria a excitotoxicidad. Brooke y col.⁷¹ comunicaron que el 17beta-estradiol disminuye la neurotoxicidad por gp120; el mismo grupo comunicó que es probable que este efecto se debiera a las propiedades antioxidantes de los estrógenos.⁷² Otro grupo estudió la neurotoxicidad de gp120 en el modelo de la rata.⁷³ Estos autores observaron que la administración sistémica de 17beta-estradiol antes de la exposición a gp120 atenuaba significativamente la apoptosis neuronal inducida por gp120 en la neocorteza de la rata, efecto que era revertido por el tratamiento con antagonistas selectivos de los estrógenos. La proteína *tat* del VIH, proteína transactivadora nuclear, también es neurotóxica. La *tat* promueve la transcripción del VIH, produce inflamación y neurodegeneración en el encéfalo y en células vasculares, y aumenta el estrés oxidativo. En cultivo celular, el 17beta-estradiol suprimió la transcripción del VIH activada por *tat* en los astrocitos.⁷⁴ El 17beta-estradiol también atenuó la liberación de mediadores proinflamatorios inducida por *tat* en células endoteliales, previno el estrés oxidativo y la muerte celular asociadas con la neurotoxicidad combinada por gp120 y *tat in vitro*, y previno la pérdida de función de los transportadores dopaminérgicos inducida por gp120/*tat*.⁷⁵⁻⁷⁷ La atenuación de la neurotoxicidad inducida por *tat* por el

17beta-estradiol también fue reproducida en cultivos de explantes organotípicos.⁷⁸ Se considera que éste es un modelo fisiológico más fuerte para el estudio de la enfermedad neurológica que los cultivos celulares.

En conjunto, los resultados de estos estudios apoyan la idea de que algunas formas de estrógenos, sobre todo el 17beta-estradiol, pueden ofrecer neuroprotección contra la demencia asociada con el VIH al minimizar los efectos neurotóxicos de las proteínas del VIH.

Los astrocitos realizan muchas funciones de sostén que son esenciales para mantener la salud neuronal. Los astrocitos infectados por el VIH contribuyen a la neurotoxicidad y pueden adquirir una infección productiva bajo ciertas condiciones. Como se afirmó antes, la *tat* induce la transcripción del VIH *in vitro*, incluidos los cultivos celulares de astrocitos. El tratamiento previo con 17beta-estradiol suprimió esta transcripción inducida por *tat* en los cultivos de astrocitos pero no en una línea de células monocíticas.⁷⁴ Por el contrario, otro grupo comunicó que 17beta-estradiol estimulaba la transcripción del VIH en cultivos de células renales,⁷⁹ lo que refuerza más la idea de que los efectos de los estrógenos difieren entre los tipos celulares.

Otro mecanismo potencial por el cual los estrógenos pueden atenuar la demencia asociada con el VIH/encefalitis por VIH es su efecto sobre la inflamación. Las células inflamatorias del SNC, como las de la microglía y los monocitos, expresan receptores de estrógenos. También se cree que las células de la microglía y monocíticas activadas son fuerzas impulsoras en la patogenia de la encefalitis por VIH.⁴⁵ La respuesta de estas células a los agentes proinflamatorios, como lipopolisacáridos, es disminuida por el 17beta-estradiol *in vitro*.⁸⁰

El 17beta-estradiol también reduce el reclutamiento y la migración de células inflamatorias en el SNC, proceso que se cree es fundamental para sostener la neuroinflamación en la encefalitis por VIH.⁸¹ En resumen, la demencia asociada con el VIH comparte muchas características con otras enfermedades neurodegenerativas y la evolución de la demencia asociada con el VIH puede ser prevenida o atenuada por el tratamiento previo con 17beta-estradiol y posiblemente otras hormonas gonadotróficas. Existe una necesidad urgente de determinar si la TRH puede beneficiar a los pacientes con sida que están en riesgo de demencia asociada con el VIH, incluso cuando son tratados con TARGA.

Terapia de reemplazo hormonal y enfermedad de Parkinson

Los efectos sintomáticos y neuroprotectores de la TRH también pueden extenderse a la enfermedad de Parkinson (EP). Esta es el segundo trastorno neurodegenerativo en frecuencia después de la EA, con una prevalencia estimada del 0.5% al 1% en personas entre 65 y 69 años, y del 1% al 3% en las personas de 80 años y mayores.⁸² Aunque la EP suele ser conceptualizada como un trastorno del movimiento producido por pérdida neuronal en la sustancia *nigra*, es en realidad una degeneración multisistémica que afecta a muchas poblaciones neuronales en diferentes estadios de la enfermedad.⁸³ Por ejemplo, la degeneración *nigrica* y la deficiencia dopaminérgica asociada tienen la máxima influencia sobre las características clínicas en los estadios intermedios de la enfermedad. Al contrario de la EA, la modulación de los neurotransmisores proporciona un beneficio terapéutico poderoso en la EP. Esto puede ocurrir en la neurona *nigrica* dopaminérgica, pero también a nivel de la neurona espinosa intermedia, donde existen múltiples

neurotransmisores diana que pueden conducir a una mejoría sintomática de los síntomas de la EP. A causa de ello, se debe observar cuidadosamente la posibilidad de que la TRH pueda tener un efecto sintomático y neuroprotector.

Las pruebas de un efecto sintomático son limitadas pero fascinantes. Los primeros observadores descubrieron que algunas pacientes de sexo femenino con EP tenían fluctuaciones en los síntomas motores paralelas a presuntas fluctuaciones en las concentraciones de estrógenos endógenos.^{84,85} Algunos estudios más recientes mostraron resultados mixtos. En una investigación, las pacientes de sexo femenino con EP fueron examinadas en distintos momentos durante su ciclo menstrual; no hubo correlación significativa alguna entre las concentraciones de hormonas endógenas y el examen motor en el estado *off* (un estado de menor movilidad como resultado de la falta de respuesta a la medicación).⁸⁶ Sin embargo, otro estudio de 150 mujeres con EP observó que el 50% comunicaba un empeoramiento premenstrual de sus síntomas.⁸⁷ En un tercio de las investigaciones se compararon 13 pacientes con EP que recibían ES con un grupo control de 13 pacientes que nunca habían recibido ES.⁸⁸ Cada participante recibió el agonista dopaminérgico apomorfin. Hubo correlación entre el uso de ES y la respuesta a los agonistas. Las pacientes no fueron asignadas de forma prospectiva a ES comparada con placebo, de modo que es posible que la capacidad de respuesta a los agonistas no se haya debido a la ES *per se*, sino que en cambio puede estar relacionada con un fenotipo que prefiere la ES. También se han realizado estudios prospectivos limitados de TRH como terapia sintomática de la EP. Un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 8 semanas de duración, con estradiol en 12 mujeres posmenopáusicas menores de 80 años no pudo demostrar un efecto dopaminérgico importante.⁸⁹ Sin embargo, un estudio prospectivo, a doble ciego, de grupos paralelos que utilizó estrógenos conjugados o placebo en pacientes con EP y fluctuaciones motoras mostró una mejoría estadísticamente significativa en los períodos *off* en el grupo tratado con estrógenos.⁹⁰ Un estudio cruzado de dos ramas, a doble ciego y controlado con placebo con 17beta-estradiol transdérmico en dosis alta en ocho mujeres posmenopáusicas con EP leve a moderada demostró un efecto antiparkinsoniano leve, sin empeorar significativamente las discinesias.⁹¹ Esas pacientes fueron tratadas con cuatro parches cutáneos y cada uno de ellos liberó 0.1 mg de estradiol diarios durante dos semanas, con un período de reposo farmacológico de dos semanas. Aunque el efecto antisintomático global de la TRH sobre la EP sigue siendo poco claro, esta investigación plantea la posibilidad de que algunas formas de estrógenos puedan mitigar los síntomas de la EP.

¿De qué modo podrían ejercer los estrógenos este efecto sintomático en la EP? Se han localizado receptores de estrógenos en los núcleos de las neuronas dopaminérgicas nigricas, que incluyen ERalfa y ERbeta.^{93,94} También se halló ERalfa en las células gliales del mesencéfalo,⁹² y ERbeta en neuronas espinosas intermedias estriadas.⁹⁴ Asimismo, se han descrito nuevos receptores de estrógenos de la membrana de superficie.⁹⁵ El papel de estos receptores es poco claro, sin embargo se demostró que la administración de estrógenos conjugados exógenos conduce a un aumento de la unión del ligando transportador de dopamina [99mTc]TRODAT en mujeres posmenopáusicas, por otra parte sanas.⁹⁶ También se vio que, en ausencia de protección nigrica, la síntesis central de E2 limita la pérdida estriada de dopamina causada por 6-OHDA en roedores macho. Esto sugiere un efecto

modulador sobre la función dopaminérgica.⁹⁷ Estos dos estudios proporcionan pruebas de que los estrógenos podrían ser capaces de regular positivamente la vía nigroestriada, ya sea de forma presináptica o postsináptica, a través de un efecto sobre los receptores nucleares u otros receptores de estrógenos.

El interrogante acerca de un papel neuroprotector de los estrógenos es fascinante, aunque los estudios epidemiológicos aún no han proporcionado una respuesta definitiva. El sexo femenino por sí solo se asocia con un riesgo relativo reducido de padecer EP⁹⁸ y una edad más avanzada de inicio.⁹⁹ Sin embargo, no está claro si esto se debe a un efecto neuroprotector de las hormonas femeninas endógenas o a otros factores. Un estudio observó una asociación entre EP y los factores que reducen la estimulación de estrógenos durante la vida, lo que sostiene la hipótesis de que los estrógenos endógenos pueden tener un papel protector.¹⁰⁰ Para examinarlo mejor, es útil observar la relación entre la exposición a hormonas femeninas exógenas (TRH) y el riesgo de presentar EP. Lamentablemente, los estudios realizados hasta la fecha han proporcionado sólo resultados confusos y contradictorios. En un estudio, la reposición de estrógenos sola en pacientes poshisterectomizadas, con ooforectomía o sin ella, se asoció con un aumento de 2.6 veces en el riesgo de presentar EP.¹⁰¹ Los mismos autores no observaron aumento alguno del riesgo de EP en pacientes con menopausia natural que estaban recibiendo estrógenos solos o estrógenos-progesterona. En otro estudio, la reposición de estrógenos en mujeres posmenopáusicas se asoció con un riesgo reducido de presentar EP.¹⁰² Aunque podría parecer que estos estudios proporcionan resultados contradictorios, están en juego factores complejos. La indicación de la TRH (poshisterectomía + ooforectomía, menopausia natural), el tipo específico de TRH (estrógenos conjugados, estradiol, estrógenos-progesterona) y otras variables pueden combinarse de formas aún desconocidas para aumentar o disminuir el riesgo de EP.

Aun cuando la asociación entre exposición a estrógenos endógenos o exógenos y riesgo reducido de EP fuera cierta, esto no significa que los estrógenos sean neuroprotectores. Siempre se debe ser cauteloso de las asociaciones no causales de confusión. Aunque puede ser difícil predecir algunas de estas asociaciones, otras deben ser anticipadas. Por ejemplo, un agente que produce mejoría sintomática de los síntomas motores de la EP probablemente retrasaría la transición de la EP preclínica a clínica, o de la EP sin discapacidad a la incapacitante. Aunque esto podría tener importancia clínica, no debería ser un verdadero efecto neuroprotector. Otra explicación podría ser que las mujeres con EP preclínica tienen menor probabilidad de elegir la TRH.

¿De qué modo podría ejercer la estrogenoterapia un efecto neuroprotector en la EP? La investigación sobre neurodegeneración en EP ha mostrado pruebas de disfunción o daño de las mitocondrias, aumento de las concentraciones de radicales libres tóxicos, aumento de las concentraciones de especies sumamente reactivas de oxígeno y apoptosis. Estos mecanismos de lesión y muerte celular no son particulares de la EP, y las pruebas de que la TRH puede mejorar estos procesos son presentadas en otra parte de esta revisión. Sin embargo, existen importantes diferencias en nuestro conocimiento de la lesión y la muerte neuronal en la EP. Para esta enfermedad existen modelos con animales sumamente específicos para investigar la muerte de las células nigricas, de los cuales los modelos de 6-hidroxidopamina (6-OHDA)

y MPTP/MPP+ son tal vez los mejor conocidos.¹⁰³ Existen pruebas amplias de que tanto los estrógenos endógenos como exógenos mejoran la depleción dopaminérgica en el modelo MPTP/MPP+.^{92,104-112} También hay pruebas similares de que los estrógenos son neuroprotectores en el modelo con animales de 6-hidroxidopamina,^{97,113-117} un modelo de metanfetaminas¹¹⁶⁻¹²⁰ y una amplia gama de otros modelos con animales similares.¹²¹⁻¹²⁴ Sin embargo, los mecanismos exactos de la neuroprotección no son claros. Algunos estudios demostraron un papel de fijación del estrógeno al ER nuclear,¹²⁵ el subtipo ERalfa,¹²⁶ ERalfa con contribución glial,⁹² ERalfa + ERbeta¹²⁷ y mecanismos independientes de los ER.¹¹² Esto tiene consecuencias para los agentes terapéuticos potenciales, ya que algunos análogos de estrógenos carecen de actividad en uno o ambos receptores nucleares, y otros, como el enantiómetro 17alfa-estradiol inactivo, pueden no tener actividad en absoluto de fijación a los ER. Se ha visto que el 17alfa-estradiol en el modelo MPTP tiene propiedades neuroprotectoras,¹²¹ y en la actualidad se encuentra en elaboración como posible agente neuroprotector.¹²⁸

Sin embargo, es importante reconocer la naturaleza imperfecta de estos modelos preclínicos. En primer lugar, la EP es un trastorno crónico y lentamente progresivo, pero estos modelos utilizan agentes que producen toxicidad aguda. En segundo lugar, a pesar del uso amplio de estos modelos en las dos últimas décadas y de la demostración en modelos preclínicos de que muchos agentes son neuroprotectores contra 6-OHDA, MPTP o ambos, ninguno mostró ser neuroprotector en seres humanos con EP. Puede existir una explicación sencilla para ello. Ahora sabemos que la neurodegeneración en la mayoría de los casos de EP familiar se debe al deterioro de la función de ubiquitina-proteosomas y de la agregación de las proteínas de la sinucleína alfa.¹²⁹

Aunque la relación entre estas anomalías y las reproducidas por los modelos de 6-OHDA y MPTP son complejas, parece probable que cualquier agente que sea neuroprotector en los seres humanos con EP idiopática deba actuar para reducir la agregación de alfa-sinucleína. Esto puede ocurrir por reducción de su síntesis, reducción de la agregación de proteínas, aumento de su eliminación o reducción de los efectos tóxicos de la alfa-sinucleína excesiva. Lamentablemente, en este momento no existe prueba alguna de que los estrógenos tengan la capacidad de actuar sobre la alfa-sinucleína de forma beneficiosa. En resumen, existen razones convincentes para mirar más estrechamente la TRH, tanto en el tratamiento sintomático como neuroprotector de la EP. A medida que evolucione nuestro conocimiento de la patogenia de la EP puede esperarse que tenga lugar un aumento repentino de la investigación de la relación entre EP y TRH. Hasta este momento, la investigación sólo representa la primera aventura en lo que debería ser una línea ricamente gratificante de investigación básica y clínica.

Conclusiones

Si bien aún se debe realizar mucho trabajo, existen cada vez más pruebas que apoyan el papel preventivo de la TRH sobre la declinación cognitiva y en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Estas pruebas nuevas pueden llegar en un momento en que algunos médicos e investigadores han abandonado la investigación sobre estrógenos y neurodegeneración, tal vez porque consideran que los resultados del estudio WHIMS de 2002 son absolutos y definitivos. Sin embargo, el reconocimiento creciente de los errores de este estudio en cuanto a su metodología y

validez externa ha abierto la puerta a un renovado examen de la eficacia de la TRH en los trastornos neurodegenerativos. Algunas de las ideas más recientes e interesantes que están surgiendo de las ciencias básicas, los ECA y la investigación epidemiológica sugieren que, en lugar de tener un papel deletéreo o neutro, los estrógenos pueden tener en realidad propiedades neuroprotectoras que pueden atenuar o retrasar ciertas características de la EA, la demencia asociada con el VIH y la EP.

Como sinopsis breve, el argumento a favor de un papel neuroprotector de la TRH en la EA es sostenido por la investigación a partir de ECA y estudios epidemiológicos de que los estrógenos pueden ayudar a prevenir la declinación cognitiva y mejorar la velocidad de procesamiento nervioso. Sobre la base de la investigación en ciencia básica, los mecanismos de esta neuroprotección pueden comprender la protección de los estrógenos contra el daño inducido por el beta amiloide y cambios relacionados con la proteína tau, su capacidad para desfosforilar tau mientras previene la hiperfosforilación y su efecto específico en los receptores sobre la expresión de ApoE. Asimismo, la TRH ha surgido como estrategia novedosa en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada con el VIH porque la TRH no sólo se vincula con un riesgo significativamente reducido de mortalidad en las mujeres VIH+, sino también porque algunas formas de estrógenos pueden atenuar la inflamación y minimizar los efectos neurotóxicos de las proteínas relacionadas con el VIH. Gran parte de esta investigación se ha llevado a cabo en modelos con animales y aún debe ser extendida a los seres humanos, pero los estudios preliminares sugieren que la presentación de la demencia asociada con el VIH puede ser evitada o aliviada mediante el abordaje previo con hormonoterapia.

Las hormonas gonadotróficas femeninas también pueden tener efectos sintomáticos y neuroprotectores en las personas con EP. Como antagonistas potenciales de los síntomas, los estrógenos pueden tener efectos antiparkinsonianos, tal vez al modular la función dopaminérgica en la vía nigroestriatal y los núcleos nigroestriados. También existen ciertas sugerencias de una asociación entre la exposición a estrógenos endógenos o exógenos y un riesgo reducido de EP, lo que plantea la posibilidad de los efectos neuroprotectores de la TRH. Según la investigación en ciencia básica, esto puede deberse a una mejoría de la disfunción mitocondrial y la depleción dopaminérgica, así como a una alteración de las concentraciones de radicales libres tóxicos y especies de oxígeno sumamente reactivas. Sin embargo, el soporte más decisivo de este papel neuroprotector provendrá de las pruebas de la capacidad de la TRH para reducir la agregación de la alfa-sinucleína.

A pesar de las líneas convergentes de pruebas que sustentan la eficacia de la TRH en los trastornos neurodegenerativos, aún hay mucho por hacer. Los efectos de los estrógenos sobre diferentes tipos celulares siguen siendo poco claros, como lo demuestran los hallazgos mixtos acerca de la supresión por el estradiol de la transcripción inducida por *tat* en líneas celulares astrocíticas pero no monocíticas. Existe una necesidad apremiante de determinar qué análogos de los estrógenos representan los mejores agentes terapéuticos, porque algunos análogos carecen de actividad en uno o ambos receptores nucleares y es posible que otros no tengan ninguna actividad de fijación de ER en absoluto. Esto se correlaciona directamente con la potencia de estos análogos como agentes neuroprotectores. También será importante capturar mejor

el rango ideal de concentraciones de estrógenos que puede ayudar a prevenir la declinación cognitiva. La investigación sugiere que las concentraciones más bajas de estrógenos endógenos pueden producir el máximo beneficio, pero es incierto si esto se aplica a los trastornos neurodegenerativos.

Además, es necesario dar mayor atención a la mejor estrategia farmacológica para administrar la TRH. En las pacientes que se encuentran en riesgo de EA, el mejor régimen de dosificación parece ser el tratamiento previo y después la exposición continua, pero no es seguro si se trata del mejor régimen en la demencia asociada con el VIH y con la EP. Los pacientes también parecen beneficiarse más con los preparados transdérmicos y con la administración de compuestos con múltiples estrógenos en concentraciones bajas, pero es probable que varíe según los subtipos de ER y el genotipo particular de cada paciente. Por ejemplo, el "sesgo de la célula sana" sugiere que E2 puede ser protector si es

introducido antes de los períodos de estrés neuronal o durante estos, pero puede ser nocivo si se administra después de que las células han avanzado hacia la degeneración. Tal vez sea necesario dedicar más investigación a comprender qué tipos de pacientes deben recibir qué tipos de estrógenos en cuál etapa de sus vidas y en qué estadio de la enfermedad.

Todo esto indica que hay mucho por hacer para clarificar el papel de la TRH en la prevención y el tratamiento de la neurodegeneración. Sin embargo, algunos de los hallazgos más recientes ofrecen razones científicas y epidemiológicas convincentes para investigar más detenidamente la TRH tanto en el tratamiento sintomático como neuroprotector de la EA, la demencia asociada con el VIH y la EP. Es emocionante estar en la vanguardia de los descubrimientos en este campo y será igualmente emocionante utilizar estos hallazgos para transformar potencialmente el modo en que tratamos y comprendemos las distintas formas de neurodegeneración.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Bibliografía

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288:321-333, 2002.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 351:56-67, 2004.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 291:1701-1712, 2004.
- Rapp SR, Espeland MA, Schumaker SA. Effects of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 289(20):2663-2672, 2003.
- Resnick SM, Coker LH, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clinical Trials* 1:440-450, 2004.
- Schumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 291(24):2947-2958, 2004.
- Craig MC, Maki PM, Murphy DGM. The Women's Health Initiative Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurology* 4:190-194, 2005.
- Machens K, Schmidt-Gollwitzer K. Issues to debate on the Women's Health Initiative WHI study. Hormone replacement therapy: An epidemiological dilemma? *Human Reproduction* 18(10):1992-1999, 2003.
- Sherwin BB. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Hormones and Behavior* 47:371-375, 2005.
- Rannevik G, Jeppson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG, and bone mineral density. *Maturitas* 21:103-113, 1995.
- Nilsen J, Shuhua C, Irwin RW, Iwamoto S, Brinton RD. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neuroscience* 7:24 doi:10.1186/1471-2202-7-24, 2006.
- Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estradiol potentiation of the glutamate calcium response. *Neuroreport* 13(6):825-830, 2002.
- Nilsen J, Brinton RD. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (Provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(18):10506-10511, 2003.
- Anderer P, Saletu B, Saletu-Zyhlarz G, et al. Brain regions activated during an auditory discrimination task in insomniac postmenopausal patients before and after hormone replacement therapy: low-resolution brain electromagnetic tomography applied to event-related potentials. *Neuropsychobiology* 49:134-153, 2004.
- Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 160:1522-1524, 2003.
- Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomized placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 30:309-315, 2005.
- Saletu B. Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebo-controlled studies with 2mg estradiol valerate, with and without 3mg dienogest. *Climacteric* 6(Suppl 2):37-45, 2003.
- Yaffe K, Barnes D, Lindquist K, Cauley EM, Simonsick EM, et al. Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort. *Neurobiology of Aging* 28:171-178, 2007.
- Rasgon NL, Small GW, Siddarth P, et al. Estrogen use and brain metabolic change in postmenopausal women. *Psychiatric Res* 107:11-18, 2001.
- Rasgon NL, Silverman D, Siddarth P, Miller K, Ercoli LM, et al. Estrogen use and brain metabolic change in postmenopausal women. *Neurobiology of Aging* 26(2):229-235, 2005.
- Xu H, Wang R, Zhang YW, Zhang X. Estrogen, B-amyloid metabolism/trafficking, and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1089:324-342, 2006.
- Nilsen J, Shuhua C, Irwin RW, Iwamoto S, Brinton RD. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neuroscience* 7:24 doi:10.1186/1471-2202-7-24, 2006.
- Chen S, Nilsen J, Brinton RD. Dose and temporal pattern of estrogen exposure determines neuroprotective outcome in hippocampal neurons: therapeutic implications. *Endocrinology* 147(11):5303-5313, 2006.
- Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavlis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition, and quality of life. *Neurobiology of Aging* 27:141-149, 2006.
- Alvarez de la Rosa M, Silva I, Nilsen J, Perez MM, García Segura LM, et al. Estradiol prevents neural tau hyperphosphorylation characteristic of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1052:210-224, 2005.
- Cardona Gómez GP, Arango Dávila C, Gallego Gómez JC, Barrera Ocampo A, Pimienta H, García Segura LM. Estrogen dissociates Tau and alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor subunit in postschlemic hippocampus. *NeuroReport* 17(12):1337-1341, 2006.
- Lew GM. Changes in microtubule tau protein after estrogen in a cultured human neuroblastoma cell line. *Gen Pharmac* 25(6):1383-1386, 1993.
- Ferreira A, Cáceres A. Estrogen-enhanced neurite growth: Evidence for a selective induction of tau and stable microtubules. *The Journal of Neuroscience* 11(2):392-400, 1991.
- Levine A, Hewett L. Estrogen replacement therapy and Frontotemporal Dementia. *Maturitas* 45:83-88, 2003.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell Jr PC, et al. The apolipoprotein E E4 allele and sex-specific risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 273(5):373-374, 1995.
- Wang JM, Irwin RW, Brinton RD. Activation of estrogen receptor α increases and estrogen receptor β decreases apolipoprotein E expression in hippocampus in vitro and in vivo. *PNAS* 103(45):16983-16988, 2006.
- Nathan BP, Barsukova AG, Shen F, McAsey M, Struble RG. Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. *Endocrinology* 145(7):3065-73, 2004.
- Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, Miller CA, Poirier J, et al. Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13(4):216-21, 1999.
- Payami H, Zarepari S, Montee KR, Sexton GJ, Kaye JA, et al. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer's disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet* 58(4):803-11, 1996.
- Yaffe K, Haan M, Byers A, Tangen C, Kuller L. Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction. *Neurology* 54(10):1949-54, 2000.
- Yaffe K, Cauley J, Sands L, Browner W. Apolipoprotein E phenotype and cognitive decline in a prospective study of elderly community women. *Arch Neurol* 54(9):1110-4, 1997.
- Gleason CE, Carlsson CM, Johnson S, Atwood C, Asthana S. Clinical pharmacology and differential cognitive efficacy of estrogen preparations. *Ann NY Acad Sci* 1052:93-115, 2005.
- Zhao L, Brinton RD. Select estrogens within the complex formulation of conjugated equine estrogens (Premarin®) are protective against neurodegenerative insults: implications for a composition of estrogen therapy to promote neuronal function and prevent Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience* 7:24 doi:10.1186/1471-2202-7-24, 2006.

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 - Trastorno Cognitivo Leve, Demencia y sus Subtipos en las Mujeres de Edad Muy Avanzada

Yaffe K, Middleton L, Kramer J y colaboradores

University of California San Francisco, San Francisco, EE.UU.

[Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Their Subtypes in Oldest Old Women]

Archives of Neurology 68(5):631-636, May 2011

En el estudio que abarcó mujeres de 85 años o más se estableció el diagnóstico de demencia y de deterioro cognitivo leve en el 17.8% y en el 23.2% de los casos, respectivamente. Globalmente, el 41% de las enfermas presentó algún tipo de trastorno cognitivo.

Se estima que la población de edad muy avanzada (personas de 85 años o más) crecerá en forma sustancial en los próximos años, un fenómeno con consecuencias muy importantes para el sistema médico y para la sociedad. La prevalencia de demencia aumenta de un 2% a un 3% entre los sujetos de 65 a 75 años, y a un 35% en las personas de 85 años o más. Sin embargo, el deterioro cognitivo leve (DCL) en los sujetos más ancianos no ha sido bien caracterizado. El conocimiento preciso acerca de la prevalencia de la demencia y del DCL es fundamental en términos pronósticos y terapéuticos; también es posible que los factores tradicionales de riesgo de demencia en las personas de menos edad (bajo nivel educativo, enfermedad cardiovascular y alelo e4 de la apolipoproteína E [APOE]) no participen en la demencia en los sujetos de edad más avanzada. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del DCL, de la demencia de cualquier tipo y de los subtipos de demencia y de DCL en las mujeres de edad muy avanzada.

Pacientes y métodos

Las enfermas participaron en el *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF). La investigación prospectiva y de observación se llevó a cabo en varios centros. Incluyó mujeres de 65 años o más en el momento del reclutamiento. Entre 1986 y 1988 se incluyeron en el SOF 9 704 pacientes en cuatro regiones de los Estados Unidos; las participantes se controlaron cada 2 a 4 años. En la novena visita (entre noviembre de 2006 y agosto de 2008), tres de los cuatro centros del SOF pasaron a formar parte del *Women Cognitive Impairment Study of Exceptional Aging* (WISE) que incluyó 1 338 mujeres que completaron una batería de estudios cognitivos; 1 299 de ellas tenían 85 años o más e integran la población para el presente trabajo.

Se tuvieron en cuenta las características basales: edad, nivel educativo, origen étnico y fenotipo del gen *APOE*. También se consideraron el peso, la talla, la presión arterial y el índice de

masa corporal, registrados en la novena visita. Se consideraron los fármacos utilizados en los 30 días previos; se prestó especial atención al antecedente de accidente cerebrovascular (ACV), ataque isquémico transitorio, demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), diabetes, enfermedad de Parkinson o enfermedad coronaria. Las pacientes refirieron los trastornos de la memoria en la semana previa.

Los síntomas depresivos se evaluaron con la *Geriatric Depression Scale* (GDS) de 15 dominios; la depresión se definió con 6 puntos o más en la escala. El estado funcional se determinó con el *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) y con una escala del rendimiento en las actividades cotidianas.

Las pacientes completaron la versión completa o abreviada de la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el *Trail Making B Test* cada 2 a 4 años, durante los 20 años del estudio. La MMSE, recuerdan los autores, es un instrumento que evalúa la función cognitiva global y los componentes de orientación, concentración, lenguaje, función ejecutora y memoria. El *Trail B* es una prueba de función ejecutora. Otras pruebas cognitivas incluyeron el *California Verbal Learning Test* (CVLT-II), el *Digit Span* y la *Modified Mini-Mental State Examination* (3MS), una versión ampliada y más sensible de la MMSE.

La evaluación clínica del estado cognitivo se efectuó en dos pasos. En primer lugar, durante la novena visita se rastrearon las mujeres con un puntaje inferior a 88 en la 3MS, con un valor inferior a 4 en el CVLT-II o con una puntuación de 3.6 o mayor en el IQCODE, las enfermas con diagnóstico previo de demencia y las pacientes que residían en instituciones geriátricas. Las 634 mujeres que cumplían con un criterio o más de los mencionados y una muestra aleatoria de 20 participantes con resultados negativos fueron sometidas a un estudio clínico cognitivo, realizado por un equipo multidisciplinario. El resto de las mujeres con resultados negativos se consideraron con función cognitiva normal.

El diagnóstico de demencia se basó en los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; los trastornos funcionales se valoraron principalmente con el IQCODE. Se estableció la posible causa de la demencia: vascular, EA, demencia mixta u otros tipos de demencia según los parámetros convencionales. El DCL se diagnosticó sobre la base de los criterios modificados de Petersen. El análisis estadístico se efectuó con pruebas de Kruskal-Wallis, *chi cuadrado* o de la *t*, según el caso.

Resultados

La edad promedio de las 1 299 participantes fue de 88.2 años; el 27% tenía 90 años o más. Las participantes tuvieron 12.8 años de escolaridad en promedio y presentaron un puntaje de 24.9 en la MMSE abreviada. Se estableció el diagnóstico de demencia en 231 mujeres y de DCL en 301 pacientes de 85 años o más (17.8% y 23.2%, respectivamente). Globalmente, el 41% de las enfermas presentó trastornos cognitivos; las restantes 767 pacientes (59%) tuvieron una función cognitiva normal.

La prevalencia de DCL fue mayor en las pacientes de 90 años o más en comparación con las enfermas de 85 a 89



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

años (24.5% y 22.7%, respectivamente; $p = 0.02$). El 33.9% presentó trastorno cognitivo mnésico de múltiples dominios, el 28.9% tuvo trastorno cognitivo no mnésico de un único dominio y el 21.9% presentó trastorno cognitivo mnésico de un solo dominio. La prevalencia de demencia en las mujeres de 90 años o más fue casi el doble de la correspondiente para las pacientes de 85 a 89 años (28.2% en comparación con 13.9%; $p < 0.001$). La EA y la demencia mixta fueron las formas más comunes de demencia. Sin embargo, la distribución de los subtipos de demencia fue semejante en los diversos grupos de edad. Alrededor de un cuarto de las enfermas con demencia refirió el diagnóstico previo de la enfermedad y aproximadamente un 20% utilizaba medicaciones para la demencia.

Los trastornos cognitivos (demencia y DCL) fueron significativamente más comunes en las pacientes con menor nivel educativo y en las enfermas con antecedente de ACV o de depresión. En cambio fueron igual de comunes en las pacientes con enfermedad coronaria o sin ella y en las participantes con el alelo e4 del gen *APOE*.

En comparación con las mujeres con función cognitiva normal, las enfermas con demencia fueron de más edad, con menor frecuencia completaron estudios universitarios y por lo general residían en instituciones geriátricas. Además, la depresión, el antecedente de ACV y la presencia del alelo e4 del gen *APOE* fueron más frecuentes entre las mujeres con demencia. Respecto de las pacientes con función cognitiva normal, las pacientes con DCL fueron de más edad, tuvieron depresión o ACV con mayor frecuencia y habitualmente residían en centros geriátricos. Las diferencias en las puntuaciones de las escalas cognitivas fueron más notorias en términos de la función cognitiva global, de la función ejecutora y de la memoria. Por ejemplo, el puntaje promedio de la 3MS fue de 92.6 en las mujeres sin trastornos cognitivos, de 84.6 en el grupo con DCL y de 72.7 en promedio en las pacientes con demencia ($p < 0.001$ para todas las comparaciones).

Discusión

En el estudio, los autores determinan la prevalencia de demencia, de DCL y de sus subtipos en las mujeres de edad más avanzada. El 41% tuvo indicios de anomalías cognitivas significativas. Por su parte, los trastornos cognitivos y en especial la demencia fueron más frecuentes en las pacientes de 90 años o más en comparación con las enfermas de 85 a 89 años. No obstante, la distribución por subtipos fue similar en todos los grupos de edad: la demencia mixta y la EA fueron las formas más frecuentes de demencia y el DCL mnésico de múltiples dominios y el DCL no mnésico de un único dominio fueron las formas más comunes del DCL.

La distribución de los subtipos de demencia es de máxima importancia en términos de planificación en salud pública, ya que el tratamiento y el pronóstico son diferentes. En el estudio, prácticamente el 80% de las pacientes con demencia tuvo EA o demencia mixta; el 12.1% de las enfermas presentó demencia vascular, una distribución similar a la referida en un metanálisis de estudios europeos.

En general, el DCL ha recibido poca atención en la población muy senil. La prevalencia de DCL en el WISE fue del 23.2% y fue más común en las mujeres de 90 años o más. En orden decreciente, las formas más comunes de DCL fueron el tipo mnésico de múltiples dominios, el tipo no mnésico de un único dominio y el tipo mnésico de un solo dominio, con más del 20% de los casos en cada subtipo. Los resultados son semejantes a los publicados en la *Women's Health Initiative*. La caracterización del subtipo de DCL es importante porque la progresión a demencia difiere en cada caso; de hecho, algunos trabajos sugirieron que el DCL mnésico de un único dominio es el que se asocia con mayor riesgo de evolución a la

demencia. No obstante, añaden los expertos, los datos por el momento no son concluyentes.

Al igual que en las poblaciones más jóvenes, el trastorno cognitivo fue más común en las mujeres con un bajo nivel educativo, con antecedente de ACV o con depresión. Si bien la presencia del alelo e4 del *APOE* no se asoció con un riesgo significativamente mayor de DCL, la demencia fue más frecuente en las mujeres portadoras de dicho alelo. A diferencia de otras investigaciones, la diabetes no fue un factor de riesgo de demencia en el estudio WISE, tal vez como consecuencia de las diferencias en la supervivencia. De hecho, las personas con diabetes y con trastorno cognitivo tienen menos probabilidad de vivir más de 85 años.

El crecimiento absoluto y relativo de la población muy senil en las próximas décadas sin duda se asociará con un incremento del número y del porcentaje de pacientes con demencia; en el estudio, más del 40% de las mujeres de edad muy avanzada tuvieron trastornos cognitivos y el DCL fue más frecuente entre las participantes de 90 años o más, una situación que pone de manifiesto la importancia del rastreo de la enfermedad, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123850

2 - Encefalomiелitis Diseminada Aguda: Estudio de Cohorte de 10 Años en Niños

Visudtibhan A, Tuntiyathorn L, Visudhiphan P y colaboradores

Mahidol University, Bangkok, Tailandia

[Acute Disseminated Encephalomyelitis: A 10-year Cohort Study in Thai Children]

European Journal of Paediatric Neurology 14(6):513-518, Nov 2010

La encefalomiелitis diseminada aguda es una enfermedad desmielinizante con evolución variable. Aunque la mayoría de los pacientes se recupera por completo, un porcentaje considerable (16% en esta serie) presentó posteriormente esclerosis múltiple.

Las infecciones virales y la vacunación suelen ser los factores precipitantes de la encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), un trastorno desmielinizante agudo mediado inmunológicamente. Clínicamente, la ADEM puede asociarse con síntomas neurológicos leves o puede ser una enfermedad con evolución rápidamente fatal. El pronóstico y la respuesta al tratamiento son muy variables; la mayoría de los niños con ADEM evolucionan favorablemente, con recuperación clínica completa. Sin embargo, en el 2% al 29%, la enfermedad recidiva y en un porcentaje considerable de casos, la ADEM precede a la esclerosis múltiple (EM).

Diversos estudios evaluaron la evolución clínica de la ADEM en un total de 131 pacientes de la India, de Taiwán y de Malasia; no obstante, la cifra es muy inferior a la de las series de los países occidentales. Los índices de recurrencia y de EM posterior a la ADEM estuvieron entre un 4% en los niños de Taiwán y un 7.6% en los pacientes del norte de la India, valores más bajos que los registrados en los países de Europa.

Los autores señalan que en los últimos 10 años se prestó mayor atención a la enfermedad y a sus posibles complicaciones; aun así, en Taiwán todavía no se dispone de información acerca de la evolución a largo plazo y de la evolución a EM. En 2007 se crearon recomendaciones

específicas para el diagnóstico de los trastornos desmielinizantes en los niños; en virtud de ello, los autores efectuaron una revisión de los enfermos con ADEM en los últimos 10 años.

Pacientes y métodos

Fueron revisadas las historias clínicas de los pacientes de menos de 15 años con diagnóstico de mielopatía aguda, neuritis óptica aguda, ataxia cerebelosa aguda y ADEM asistidos en el *Ramathibodi Hospital* de Bangkok, Tailandia, entre 1997 y 2006. Los niños debían cumplir los criterios diagnósticos propuestos por el *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*; debían presentar múltiples síntomas en combinación con encefalopatía: cambios en la conducta o alteración de la conciencia. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los síntomas, las enfermedades anteriores, los hallazgos del examen físico, la evolución y el tratamiento. Se revisaron también las imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear (RMN); los expertos recuerdan que en dicho período fue habitual la RMN con secuencias FLAIR y con inyección de gadolinio; se consideraron el número y la localización de las lesiones, según la clasificación modificada de Barkhof.

La evolución final se valoró en diciembre de 2008. Clínicamente, la ADEM pudo ser monofásica, recurrente, multifásica y ADEM con EM posterior. La incapacidad remanente se valoró con el *Modified Rankin Score (Rankin)*. El análisis estadístico se efectuó con pruebas de Wilcoxon o de Fisher.

Resultados

Entre 294 pacientes internados en el período estudiado se registraron 33 casos con neuritis óptica, 8 de los cuales presentaron mielitis, hubo 5 enfermos con ataxia cerebelosa aguda y 19 niños con ADEM. Dieciséis de estos últimos cumplieron los criterios de ADEM del *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*, con una prevalencia estimada de 4.1/100 000 internaciones por año. Los enfermos tuvieron, en el momento del diagnóstico, entre 1 y 14 años (media de 6.9 años y mediana de 6 años). Entre el inicio de la enfermedad hasta la disfunción neurológica máxima transcurrieron entre 1 y 15 días (mediana de 6 días). En 3 pacientes, los estudios virales (para identificar adenovirus, enterovirus, virus de la encefalitis japonesa y citomegalovirus) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostraron resultados concluyentes. En ninguna muestra de LCR se cultivaron bacterias. Un niño presentó trastornos de la función hepática (elevación transitoria de los niveles de alanina aminotransferasa) y un paciente tuvo el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, que respondió a la restricción de líquidos. Se dispuso de imágenes de RMN en los 16 enfermos; se constataron anomalías en la región cortical y yuxtacortical (31.2%); en la región subcortical y periventricular (87.5%), en los ganglios basales (50%), en el tronco encefálico (68.7%), en el cerebelo (31.2%), en los nervios craneales (18.7%) y en la médula espinal (62.6%). No se observaron correlaciones importantes entre los trastornos visualizados mediante la RMN y el diagnóstico final.

Nueve enfermos fueron tratados con 30 mg/kg de metilprednisolona por día durante 3 días; otros 5 pacientes recibieron dexametasona intravenosa en dosis de 0.5 mg/kg divididos en 4 dosis, o prednisolona por vía oral en dosis de 2 mg/kg; el tratamiento se prolongó entre 5 y 7 días. Un niño

recibió gammaglobulina por vía intravenosa en dosis de 400 mg/kg por 5 días. Una niña falleció después de 18 días de internación a pesar de la administración de dosis elevadas de corticoides y de inmunoglobulinas. El estudio del LCR no reveló bacterias ni hongos; también fue negativo para enterovirus y para el virus de la encefalitis japonesa. El diagnóstico de ADEM se confirmó mediante anatomopatología. No se observaron correlaciones entre la evolución a largo plazo y el tratamiento inicial.

El seguimiento en los 15 pacientes restantes fue de 2 a 10 años (5.8 años en promedio; mediana de 5.6 años). Hacia diciembre de 2008, en tres enfermos se efectuó el diagnóstico de EM; los restantes 12 pacientes no tuvieron deterioro clínico ni disfunción neurológica recurrente. Diez enfermos se recuperaron por completo (*Rankin* de 0 o 1 punto) y dos pacientes permanecieron con un déficit neurológico (*Rankin* de 4 y 5 puntos, respectivamente).

Los tres pacientes con EM fueron de sexo femenino; las enfermas presentaron trastornos neurológicos múltiples, entre ellos, debilidad asimétrica y disminución de la agudeza visual. En el momento de la internación, todas habían presentado alteraciones de la conciencia, disfunción de diversos nervios craneales, hiperreflexia, signo de Babinski bilateral y debilidad. Una niña tuvo signos compatibles con mielopatía a nivel torácico; en ella, la RMN en T2 reveló anomalías en parches en la médula torácica y cervical. Todas las enfermas tuvieron trastornos en la sustancia blanca de la corteza cerebral y de las regiones subcorticales. Las anomalías observadas en la RMN de seguimiento difirieron de las encontradas en la RMN inicial. En dos de ellas se observaron trastornos de la señal en T2 y en la secuencia FLAIR de los nervios ópticos. Los estudios adicionales (potenciales provocados visuales y auditivos) fueron compatibles con un proceso desmielinizante; una vez establecido el diagnóstico de EM, las pacientes fueron tratadas con prednisolona. A partir de ese momento, tuvieron múltiples episodios de disfunción neurológica; la terapia se ajustó sobre la base de las manifestaciones clínicas.

Discusión

La ADEM es más frecuente en los niños respecto de los adultos. Debido a las diferencias en las definiciones diagnósticas, la prevalencia exacta de la enfermedad es difícil de establecer. El diagnóstico de basa en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos en la RMN.

En el período de 10 años se registraron 16 casos de ADEM en el hospital universitario de Tailandia; los datos demográficos, las enfermedades precedentes, el tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta la disfunción neurológica máxima y los hallazgos en el LCR fueron similares a los referidos en otras series occidentales y de Asia.

Habitualmente, el pronóstico de la ADEM es muy favorable; en la presente investigación no se registraron recurrencias y la mayoría de los enfermos con ADEM monofásica tuvo una recuperación absoluta con un *Rankin* bajo. Otros grupos refirieron secuelas neurológicas (hemiparesia, disminución de la agudeza visual, epilepsia y trastornos mentales) en el 20% al 30% de los enfermos con ADEM. La evolución fatal es extremadamente infrecuente; la mortalidad por lo general obedece a las complicaciones.

El tratamiento habitual se basa en corticoides en dosis elevadas, gammaglobulina por vía intravenosa en dosis altas o plasmaféresis; la respuesta suele ser buena, con recuperación absoluta. Los niños del presente estudio fueron tratados por cortos períodos (3 a 7 días). Una niña falleció a pesar del tratamiento intensivo, en las primeras fases de la enfermedad.

Según las series, el porcentaje de pacientes con ADEM que presenta recurrencias o EM es muy variable. Sin embargo,



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

añaden los expertos, no debe olvidarse que antes de 2007 no se disponía de criterios diagnósticos específicos. De hecho, antes de esa fecha, la ADEM sin encefalopatía y la ADEM con encefalopatía se evaluaban conjuntamente, un fenómeno que puede tener consecuencias decisivas en términos pronósticos.

Tres de los 16 enfermos evaluados en esta ocasión (16%) presentaron EM en el transcurso de los 24 meses posteriores a la ADEM; todos ellos habían presentado inicialmente trastornos de la conciencia, contrariamente a lo sugerido por otros grupos que propusieron que la EM era más frecuente en los pacientes con ADEM sin encefalopatía. En cambio, coinciden con las observaciones de un trabajo del Reino Unido. La información en conjunto no sugiere que los trastornos de la conciencia sean factores predictivos de la evolución.

La duración del seguimiento también puede influir en las cifras discordantes de EM posterior a la ADEM. En la presente investigación, la EM apareció en el transcurso de los 24 meses que siguieron a la ADEM, y el seguimiento promedio, en estos casos, fue de 5.8 años.

Aunque la prevalencia de EM parece ser menor entre los niños asiáticos respecto de la población caucásica, la frecuencia de la complicación en los niños de Tailandia fue semejante a la referida en numerosos estudios realizados en occidente y en Asia. La RMN representa una herramienta diagnóstica crucial; contrariamente a lo sugerido por otros grupos, en la presente investigación no se comprobó ninguna correlación entre los hallazgos de la RMN y el diagnóstico final. La mayoría de los niños presentó anomalías subcorticales y periventriculares. El número de regiones afectadas tampoco se asoció con la evolución. Posiblemente, añaden los autores, la ADEM es una enfermedad heterogénea con patrones diversos en la RMN.

En conclusión, la evolución clínica de la mayoría de los 16 pacientes de Tailandia con ADEM fue favorable. El seguimiento regular es obligado en estos enfermos y la observación a largo plazo seguramente brindará mayor información sobre la evolución de la enfermedad, en los diversos grupos étnicos, añaden por último los expertos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119948

3 - El Papel de la Apnea Obstruktiva del Sueño en el Síndrome Metabólico: Estudio Poblacional en Mujeres

Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E

Uppsala University, Uppsala, Suecia

[The Role of Obstructive Sleep Apnea in Metabolic Syndrome: A Population-Based Study in Women]

Sleep Medicine 12(4):329-334, Abr 2011

En las mujeres, los parámetros que definen la apnea obstructiva del sueño se asocian con el síndrome metabólico y con sus componentes individuales, aun después de considerar diversas variables de confusión. Por lo tanto, la apnea obstructiva del sueño debe considerarse rutinariamente en las pacientes con síndrome metabólico.

La obesidad abdominal, la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipidemia son los hallazgos que definen el síndrome metabólico (SM). En los últimos años la prevalencia de obesidad y del SM aumentó considerablemente, un fenómeno con consecuencias muy desfavorables en términos del riesgo de accidente cerebrovascular, de enfermedad cardíaca

isquémica y de diabetes tipo 2. Un comunicado reciente de la *International Diabetes Federation* hizo hincapié en la relevancia de la apnea del sueño en las personas con diabetes tipo 2.

Los autores recuerdan que los enfermos con obesidad tienen un mayor depósito de grasa en los tejidos blandos de la faringe con lo cual aumenta el riesgo de colapso de la vía aérea superior y de apnea obstructiva del sueño (AOS). La AOS también es un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular y de resistencia a la insulina aun después de considerar la obesidad. Asimismo, las personas que roncan y los sujetos con AOS tienen un riesgo más alto de presentar diabetes; cabe destacar que la AOS y el SM –ambos relacionados con la obesidad– suelen estar presentes en un mismo paciente.

Existe poca información sobre la asociación entre la AOS y el SM en la población general femenina; de hecho la mayoría de los trabajos previos incluyeron varones o pacientes con el síndrome completo de AOS. El objetivo de la presente investigación fue determinar la asociación entre la AOS y el SM en una muestra de mujeres de Suecia.

Pacientes y métodos

La investigación se efectuó en el contexto de la segunda fase del trabajo de población *Sleep and Health in Women*. En la primera fase, señalan los autores, se seleccionaron aleatoriamente mujeres de 20 años o más, residentes en Uppsala, Suecia, a quienes se les envió un cuestionario sobre los trastornos del sueño y las anomalías somáticas. Un total de 7 051 mujeres respondió; 518 se clasificaron como roncadoras (RO) y 6 515 como no roncadoras (nRO). En la segunda fase se seleccionaron 400 mujeres de menos de 70 años (230 RO y 170 entre las nRO).

Las 400 mujeres fueron sometidas a estudio polisomnográfico con un sistema ambulatorio que permitió obtener registros del sueño en los hogares (con excepción de 6 pacientes que fueron evaluadas en el hospital). Se calculó el tiempo total de sueño y el índice de apnea e hipopnea (IAH: número promedio de apneas e hipopneas por hora). Las apneas se definieron en presencia del cese completo del flujo aéreo nasal y oral durante 10 segundos o más, mientras que las hipopneas se diagnosticaron con una reducción del 50% o más en la amplitud del flujo aéreo en combinación con una disminución del 3% o mayor en la saturación de la oxihemoglobina o con despertares. Otros parámetros evaluados fueron el índice de desaturación de oxígeno (IDO: número promedio de desaturaciones por hora de sueño), el nivel mínimo de saturación y el porcentaje de tiempo con una saturación de oxígeno por debajo del 90% (T_{90}). La AOS se estableció cuando el IAH fue de 15 o más alto.

Los cuestionarios completados por las enfermas permitieron conocer las enfermedades intercurrentes, las medicaciones utilizadas, el nivel de actividad física y el consumo de tabaco y alcohol. Al día siguiente de la polisomnografía se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia, de los triglicéridos y del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Se aplicaron los criterios establecidos por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) de 2005: glucemia ≥ 5.6 mmol/l, triglicéridos ≥ 1.7 mmol/l y HDLc < 1.29 mmol/l.

Se tuvieron en cuenta el peso, la talla, la circunferencia de cintura y de cadera, el cociente entre ambas (CCC) y el índice de masa corporal (IMC). Según este último parámetro, las mujeres se clasificaron en tres categorías: IMC < 20 kg/m²; IMC de 20 a < 25 kg/m² e IMC de 25 kg/m² o mayor. El SM se diagnosticó en presencia de tres o más de las siguientes anomalías: circunferencia de cintura ≥ 88 cm; presión

arterial $\geq 130/85$ mm Hg; glucemia ≥ 5.6 mmol/l, triglicéridos ≥ 1.7 mmol/l y HDLc < 1.29 mmol/l.

El análisis estadístico se realizó con pruebas *t* o de *chi* cuadrado; mediante modelos de regresión logística se analizaron las correlaciones entre las variables de la AOS y los componentes del SM, con ajuste según la edad, la actividad física, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el CCC y el IMC.

Resultados

Todos los componentes del SM fueron más frecuentes en las mujeres con AOS respecto de las pacientes sin AOS. Las enfermas con AOS fueron de más edad, tuvieron un IMC mayor y presentaron un tiempo total de sueño más prolongado. En cambio, no se registraron diferencias entre las mujeres con AOS y las enfermas sin AOS en el nivel de actividad física, en el tabaquismo, en el consumo de alcohol o en la prevalencia de diabetes.

El 26% del total de la muestra ($n = 104$) reunió los criterios del SM; la prevalencia del SM aumentó con la edad: desde un 3.7% en las pacientes de 20 a 29 años hasta un 45.5% en las mujeres de 60 a 70 años ($p < 0.0001$). La frecuencia del SM también aumentó en relación con el IAH; el 57.1% de las pacientes con un IAH ≥ 30 reunió los criterios del SM en comparación con el 10.5% de las enfermas con un IAH < 5 ($p < 0.0001$). La prevalencia de cada uno de los componentes del SM fue mayor en relación con el IAH más alto; más aún, el riesgo de presentar 3, 4 o todos los elementos del SM aumentó en las pacientes con un mayor IAH.

En el modelo de variables múltiples, todos los parámetros de la AOS se asociaron con el SM, después de considerar la edad, el nivel de actividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol. En el modelo que incluyó el CCC, el IAH, el IDO y la saturación mínima de oxígeno se mantuvieron significativamente asociados con el SM. El T_{90} se relacionó con el SM inclusive después de considerar el IMC.

La AOS se asoció con los componentes individuales del SM; después del ajuste según diversas variables de confusión, el IAH, el IDO y la saturación mínima fueron factores predictivos independientes de la obesidad central, de la hipertrigliceridemia y de los niveles bajos del HDLc. La saturación mínima y el T_{90} se asociaron con la hipertensión, el IDO se relacionó con la hiperglucemia y el T_{90} se asoció en forma independiente con la hipertrigliceridemia. En el modelo que incluyó el IMC, el IDO (*odds ratio* [OR] de 1.23) y el T_{90} (OR de 1.08) se mantuvieron asociados en forma independiente con la hipertrigliceridemia. La inclusión del tiempo total de sueño no modificó los resultados. No se registraron interacciones significativas entre la edad y las diversas variables de la AOS cuando la variable dependiente fue el SM o sus componentes.

Discusión

Los hallazgos revelan una asociación entre los trastornos de la respiración vinculados con el sueño y el SM en las mujeres. Más aún, todos los componentes del síndrome fueron más frecuentes en estas pacientes. La relación se mantuvo aun después de considerar diversos factores de riesgo, comunes a ambas entidades.

Una de cada cuatro mujeres de 20 a 70 años reunió los criterios del SM; la prevalencia aumentó en relación con la edad. Estudios previos encontraron una frecuencia del 13% al 38%. El SM fue más común en las pacientes con AOS más grave, un fenómeno que tiene importantes consecuencias en

términos de la prevención de la diabetes y de la enfermedad cardiovascular. La asociación entre el SM y la AOS se mantuvo significativa después de considerar la obesidad central (CCC) y la obesidad general (IMC) de forma tal que la relación entre ambos trastornos no parece depender exclusivamente de la obesidad.

Todas las variables sugestivas de hipoxia se asociaron en forma independiente con el SM, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Sin embargo, la hipoxia intermitente participaría en los cambios cardiovasculares y metabólicos; la hipoxia también reduce la sensibilidad a la insulina e induce inflamación en el tejido adiposo. La dislipidemia y la obesidad central fueron los elementos del SM que se asociaron con mayor fuerza con la AOS.

Después de considerar el IMC, los trastornos de la respiración vinculados con el sueño dejaron de asociarse significativamente con la hiperglucemia, con la hipertensión y con el HDLc; por ende, la obesidad sería un elemento primordial en dichas asociaciones. A diferencia de los resultados de trabajos anteriores, el riesgo de hipertensión no estuvo afectado por el mayor IAH. Debido a que la hipoxia se vinculó significativamente con la hipertensión mientras que el IAH no lo estuvo, es posible que en la interacción participen mecanismos distintos según el sexo.

En conclusión, la AOS se asocia independientemente con el SM y con sus componentes, inclusive después del ajuste según la obesidad. Las apneas, las hipopneas y la hipoxia podrían inducir trastornos del metabolismo y el SM. En opinión de los autores, la AOS siempre debe considerarse en los pacientes con el SM y a la inversa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122626

4 - La Personalidad Parkinsoniana y la Depresión Concomitante

Flensburg Damholdt M, Ostergaard K, Larsen L y colaboradores

Aarhus University, Aarhus, Dinamarca

[*The Parkinsonian Personality and Concomitant Depression*]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
23(1):48-55, 2011

La enfermedad de Parkinson se ha asociado con rasgos distintivos de la personalidad. En el presente estudio, los sujetos con enfermedad de Parkinson y depresión tuvieron mayor neuroticismo y menor extroversión, en comparación con los pacientes sin depresión y los controles sanos.

Al menos dos trabajos previos han sugerido que los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tienen una personalidad particular: personalidad parkinsoniana. No es infrecuente que dichos hallazgos aparezcan antes que la propia EP como consecuencia de la degeneración precoz de las redes dopaminérgicas; una vez que se diagnostica la EP, los trastornos de la personalidad se tornan aún más graves. No obstante, añaden los expertos, la información al respecto todavía no es categórica y algunos grupos no encontraron diferencias en la personalidad entre los sujetos con EP y los controles.

La presencia simultánea de depresión podría ser un factor importante de confusión en este sentido y podría explicar la falta de resultados homogéneos de un estudio a otro. De hecho, ningún trabajo previo ha evaluado en profundidad la relación entre la EP y la depresión concomitante. Aun

así, las investigaciones más recientes sugieren que la EP con depresión se asocia con ciertos rasgos particulares de la personalidad, por ejemplo con mayor evitación de daño (*Harm Avoidance* [HA]) en el *Cloningers Tridimensional Personality Questionnaire*. Según un grupo de investigadores, la diferencia en la HA entre los pacientes con EP y los controles podría ser atribuible al menos en parte a la depresión que estuvo presente en el 56% de los sujetos con EP del estudio mencionado.

En un trabajo previo se encontraron asociaciones entre la personalidad introvertida y la depresión; igualmente, en los pacientes sin EP se encontró una relación entre el neuroticismo y la aparición de depresión en años posteriores de la vida. La prevalencia estimada de depresión en los pacientes con EP es del 40% aproximadamente, de forma tal que la asociación entre la depresión y los rasgos de la personalidad representa un punto de especial interés para investigar, añaden los autores.

Hasta la fecha sólo un grupo comparó en forma directa los perfiles de la personalidad entre los sujetos con EP y depresión o sin depresión asociada. El grupo encontró que en el primer caso, los puntajes de HA fueron significativamente más altos; en cambio, las puntuaciones para el comportamiento ávido de experiencias nuevas (*Novelty-Seeking* [NS]) no difirieron en forma sustancial entre los sujetos con EP con depresión o sin depresión. Sin embargo, no se comunicaron las diferencias con el grupo control. El objetivo de la presente investigación fue determinar la relación entre la depresión concomitante y la personalidad mediante la comparación directa de los patrones de personalidad de los sujetos con EP y depresión respecto de pacientes con EP sin depresión y de controles sanos.

Pacientes y métodos

La investigación reclutó 480 enfermos con EP residentes en Aarhus, Dinamarca. La EP se diagnosticó sobre la base del *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Diagnostic Criteria*. Se excluyeron los pacientes con demencia, con otros trastornos psiquiátricos graves, con enfermedades neurológicas importantes, con abuso de alcohol o sustancias ilegales, con EP diagnosticada antes de los 50 años o con sospecha de EP no idiopática, entre otros criterios de exclusión. Un total de 208 enfermos fue invitado a participar en la investigación; 129 completaron los cuestionarios, con un índice global de respuesta del 62%. El 44% de los enfermos era de sexo masculino; ningún paciente recibía medicación antipsicótica pero 22 estaban tratados con antidepresivos: 5 recibían antidepresivos tricíclicos y los 17 restantes estaban medicados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Setenta enfermos también participaron en un estudio neuropsicológico en el transcurso de los 5 meses de completado el cuestionario. Según la puntuación de la *Mini-Mental State Exam* (MMSE) ningún enfermo presentaba demencia (> 24 puntos). El grupo control estuvo integrado por 30 sujetos sanos (13 hombres), sin síntomas neurológicos ni enfermedades crónicas orgánicas o psiquiátricas. Ningún voluntario ingería medicamentos que pueden influir sobre el sistema nervioso central. Todos los controles también participaron en un estudio neuropsicológico y presentaban un puntaje en la MMSE de 27 puntos o más.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, la edad en el momento del diagnóstico, la salud global, los síntomas motores, las medicaciones recibidas, el estado en la escala *Hoehn and Yahr*, el puntaje en la MMSE y la duración de la enfermedad. Los pacientes completaron cuestionarios especiales que permitieron obtener más información sobre los síntomas motores, las fluctuaciones motoras y sobre

otras manifestaciones clínicas. Dicho cuestionario incluyó una sección de salud general, una sección específica para la EP y una última parte para la medicación (en esta última los enfermos refirieron su percepción en relación con el efecto del tratamiento y los efectos adversos que presentaron en los últimos 30 días).

Los pacientes completaron la *Short Geriatric Depression Scale* (GDS-15) en su versión danesa para conocer la gravedad de los síntomas depresivos. Los autores recuerdan que la GDS-15 es un cuestionario particularmente útil para los enfermos con EP porque no incluye dominios somáticos. Se considera que el umbral de 5 puntos identifica la presencia de depresión con una sensibilidad del 91% y con una especificidad del 72%, respecto del diagnóstico psiquiátrico validado.

El *NEO Personality Inventory (NEO-PI-R)*, *Short Version* de 5 dimensiones, señalan los autores, se utilizó para conocer cinco aspectos puntuales de la personalidad a partir del modelo de los cinco factores: neuroticismo (tendencia a experimentar angustia psicológica o afectos negativos); la extroversión (tendencia a la sociabilidad, al comportamiento aventurero y la NS), la apertura a la experiencia, la amabilidad y la meticulosidad (autodisciplina y competencia). Cabe destacar que el cuestionario permite valorar rasgos estables de la personalidad y no estados psicológicos temporarios en el estado de ánimo. El cuestionario en su versión acortada incluye 60 de los 240 dominios que se responden en escalas Likert de 5 puntos.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos: con depresión (EPd; GDS de 5 puntos o más; n = 32) y enfermos sin depresión (EP; GDS 4 puntos o menos; n = 86). Las características clínicas y demográficas se compararon con las pruebas de la *t*, de *chi* cuadrado y ANOVA. Los perfiles de la personalidad en los tres grupos se compararon con análisis de covarianza múltiple (MANCOVA), con ajuste según la edad, el nivel educativo y las variables de la enfermedad.

Resultados

Los pacientes con EP y los sujetos del grupo control fueron semejantes en términos de la edad (71.29 años y 69 años en promedio, respectivamente; $p = 0.071$) y del nivel educativo ($p = 0.332$). No se encontraron diferencias entre los pacientes con EP y los sujetos con EPd en la distribución por sexo (EP: 55 hombres; EPd: 31 hombres; $p = 0.556$). Los pacientes con EPd fueron mayores en el momento del diagnóstico, presentaban EP más grave y estaban medicados con dosis mayores de levodopa en comparación con los pacientes con EP. En cambio, los sujetos con EP recibían más agonistas dopaminérgicos respecto de los individuos con EPd. No se registraron diferencias significativas en la duración de la enfermedad, en el puntaje de la MMSE o en la utilización de inhibidores de la MAO-B, inhibidores de la COMT o antidepresivos entre los sujetos con EP y con EPd.

Los pacientes con EPd presentaban más temblor con el movimiento, más inestabilidad postural y más episodios de reducción de la eficacia terapéutica antes de la próxima dosis (*wearing-off*) en comparación con el grupo de EP. Por el contrario no se encontraron diferencias importantes entre los enfermos en términos del temblor en reposo, de la bradicinesia, de los episodios de congelación o de la discinesia.

Mediante las pruebas ANOVA se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con EP y el grupo control en la edad y en el nivel educativo; las comparaciones *post hoc* de Tukey revelaron una edad promedio en el grupo de sujetos con EPd de 74.43 años, significativamente mayor en comparación con la de los pacientes con EP (69.61 años) y con la del grupo control (69.02 años). En cambio, no se encontraron diferencias en

la edad entre los sujetos con EP y los controles; tampoco se observaron diferencias entre los tres grupos en el nivel educativo.

Las diferencias en la personalidad entre los tres grupos se valoraron con pruebas MANCOVA; la edad y el nivel educativo influyen sustancialmente en la personalidad de forma tal que todos los análisis incluyeron el ajuste según dichas variables de confusión.

No se registraron diferencias importantes entre los tres grupos en la amabilidad, responsabilidad y apertura a la experiencia. Los pacientes con EPd presentaron una puntuación significativamente más baja en el dominio de extroversión y un puntaje sustancialmente mayor de neuroticismo, en comparación con los sujetos con EP y los controles. En cambio no se encontraron diferencias en los rasgos de la personalidad entre los individuos con EP y los controles.

En el modelo MANCOVA con ajuste según la gravedad de la enfermedad, la utilización de levodopa y la edad de inicio, el grupo con EPd tuvo puntajes más altos de neuroticismo y más bajos para la extroversión en comparación con los pacientes con EP. En cambio, para los restantes dominios no se registraron diferencias entre ambos grupos.

Discusión

En el presente estudio no se encontró un perfil específico de personalidad de los individuos con EP sin depresión; por el contrario, los enfermos con EPd tuvieron algunos rasgos típicos de la personalidad, tal como ha sido descrito en trabajos anteriores. Las diferencias más importantes fueron el mayor neuroticismo y la menor extroversión. Los pacientes con EPd fueron de más edad en comparación con los enfermos con EP y los controles; sin embargo, las diferencias observadas en la personalidad persistieron significativas aún después de considerar este factor.

Los pacientes con EP estaban tratados con dosis significativamente más altas de agonistas dopaminérgicos, asociados con un leve efecto antidepresivo de manera tal que el tratamiento pudo modificar en parte la presencia de depresión. Los sujetos con EPd tuvieron más temblor en movimiento, más episodios de *wearing off* y mayor inestabilidad postural; posiblemente señalan los autores, los síntomas motores más graves que generan limitaciones mayores sobre la motilidad física y las interacciones sociales expliquen los puntajes más bajos de extroversión. No obstante, agregan, los resultados persistieron significativos en el modelo que consideró la gravedad de la enfermedad. La mayor tendencia al *wearing off* en los pacientes con EPd podría explicar la mayor propensión a las fluctuaciones afectivas, las cuales a su vez influirían en la depresión.

Debido al diseño del estudio no fue posible establecer interacciones causales; los rasgos de la personalidad podrían inducir depresión y viceversa. El neuroticismo podría reflejar cierta interacción entre los rasgos de la personalidad y el estado depresivo; en este sentido, añaden los autores, la distinción entre el neuroticismo y el estado psicológico es un objetivo primordial en estos enfermos por la posible correlación con síntomas psiquiátricos más graves. Por ejemplo, los hallazgos de un trabajo sugirieron una base genética similar para el neuroticismo y el riesgo de depresión mayor y al menos dos estudios en sujetos sanos de edad avanzada encontraron una relación entre el antecedente de neuroticismo y la aparición de depresión en años posteriores de la vida. En este contexto, cabe la posibilidad de que un subgrupo de enfermos con EP tenga mayor neuroticismo como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental antes del inicio de la depresión. Si bien estos sujetos serían más vulnerables a

presentar depresión, se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas.

En el presente trabajo no se encontraron asociaciones entre los perfiles de la personalidad y los sujetos con EP sin depresión; los resultados por lo tanto, no avalan que la EP *per se* se asocie con rasgos particulares de la personalidad. La diferencia con los hallazgos de otros estudios obedece a que en esta oportunidad se aplicó el NEO-PI-R en su versión abreviada mientras que la mayoría de los estudios utilizaron el *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) que valora tres tipos de temperamento: NS, HA y dependencia a la recompensa. Cada uno de los dominios de dicho instrumento estaría relacionado con neurotransmisores en particular: dopamina, serotonina y noradrenalina, respectivamente. Sin embargo, en la depresión asociada con la EP han sido involucrados trastornos en las tres vías. Por ejemplo, algunos estudios revelaron que la depresión en los sujetos con EP se asocia con menos NS y con más HA. Llamativamente, este último rasgo se asocia positivamente con la gravedad de la depresión en la EP y en los sujetos sin EP. La HA en el TPQ se correlaciona positivamente con el neuroticismo y en forma negativa con la extroversión, en el NEO-PI-R. Igualmente, el rasgo de NS en el TPQ se asocia en forma positiva con la extroversión en el NEO-PI-R. Estos fenómenos explicarían por qué los enfermos presentan rasgos similares o que se correlacionan, en los estudios que aplicaron herramientas diagnósticas diferentes.

Conclusiones

La presente investigación indica que los sujetos con EP y depresión tienen puntajes mayores de neuroticismo y puntuaciones menores en el dominio de extroversión, hallazgos que no se observaron en los pacientes con EP sin depresión. Si bien es prematuro establecer conclusiones causales definitivas, las observaciones sugieren que un subgrupo de pacientes con EP tendría un perfil particular de personalidad, posiblemente como consecuencia de la degeneración precoz de las vías monoaminérgicas y colinérgicas; los resultados, sin embargo deberán evaluarse en estudios futuros.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/123851

5 - Epilepsia y Autismo: Perspectiva desde el Neurodesarrollo

Tuchman R, Cuccaro M

Miami Children's Hospital, Weston, EE.UU.; University of Miami Miller School of Medicine, Miami, EE.UU.

[*Epilepsy and Autism: Neurodevelopmental Perspective*]

Current Neurology and Neuroscience Reports, 11(4):428-34, Ago 2011

En esta reseña se analizan los estudios clínicos recientes sobre lactantes y niños con autismo y epilepsia coexistentes, con énfasis en los mecanismos comunes anatómicos y moleculares.

La prevalencia de epilepsia y autismo oscila entre el 8% y el 30% según la muestra analizada, mientras que la coexistencia entre ambos trastornos es de aproximadamente el 20%. Según datos de dos revisiones recientes, el principal factor de riesgo para la coexistencia entre el autismo y la epilepsia es la discapacidad intelectual. Hay pruebas que

indican que cuando hay coexistencia entre la epilepsia y el autismo se comparten mecanismos anatómicos y moleculares comunes. La epilepsia, al igual que el autismo, cada vez más se describe como “espectros” debido a la multiplicidad de etiologías, de síntomas y de desenlaces clínicos. Se cree que no son enfermedades únicas sino complejos sintomáticos. En esta reseña se analizan los estudios clínicos recientes sobre lactantes y niños con autismo y epilepsia coexistentes, con énfasis en los mecanismos comunes anatómicos y moleculares.

Epilepsia y autismo

En un metanálisis de trabajos publicados entre 1963 y 2006, la prevalencia de epilepsia fue del 21.4% en 1 485 pacientes con autismo y discapacidad intelectual, en comparación con el 8% de 627 con autismo pero sin discapacidad intelectual. En ese metanálisis también se destaca que a mayor discapacidad intelectual mayor riesgo de epilepsia y que la discapacidad intelectual moderada a grave se asocia significativamente con la coexistencia de autismo y epilepsia. Hay pruebas que indican que la epilepsia es el trastorno del sistema nervioso central más frecuentemente asociado con el autismo y la discapacidad intelectual es un factor de riesgo significativo para la aparición de epilepsia en el autismo, así como que la epilepsia incrementa la morbilidad y la mortalidad en el autismo. El factor de riesgo compartido entre la epilepsia y el autismo es el deterioro cognitivo y la prevalencia más alta de epilepsia se observa en aquellos con discapacidad intelectual grave. Las alteraciones cognitivas en los niños con epilepsia son frecuentes y, según un estudio reciente, el 26% tiene algún grado de discapacidad intelectual. La menor edad de aparición de la epilepsia se asoció con un aumento en la vulnerabilidad para alteraciones cognitivas. Además, los niños con epilepsia tienen un riesgo incrementado de alteraciones sociales y en la comunicación, conductuales y trastornos psiquiátricos según investigaciones recientes. La mayor tasa de mortalidad en la epilepsia se observa en aquellos refractarios al tratamiento, grupo que tiene mayor probabilidad de presentar alteraciones cognitivas.

Los estudios realizados hasta la fecha indican que la epilepsia raramente es causa de la aparición del autismo. Sin embargo, hay consenso acerca de que hay una asociación sólida entre epilepsia, autismo, discapacidad intelectual y motora en los lactantes con encefalopatía epiléptica. Entre los lactantes con encefalopatía epiléptica, aquellos con espasmos infantiles tienen un riesgo elevado de presentar autismo y deterioro cognitivo. Si bien las convulsiones y la actividad epileptiforme pueden contribuir a las alteraciones cognitivas asociadas, investigaciones recientes identificaron genes causales comunes para la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual. Diversos estudios sobre epilepsia de comienzo en el primer año de vida encontraron que el 14% de los lactantes con epilepsia en el primer año de vida presentaron autismo. La prevalencia de autismo fue del 46% en los niños con espasmos infantiles y en el 69% de aquellos con convulsiones relacionadas con lesiones cerebrales adquiridas (encefalopatía hipóxica-isquémica), congénitas (displasia cortical) o síndromes genéticos específicos (esclerosis tuberosa). En estas investigaciones se señala que los niños con convulsiones en el primer año de vida tienen más probabilidad de presentar autismo y trastornos cognitivos y motores. No obstante, no permitieron dilucidar el mecanismo de convergencia del autismo, la epilepsia de inicio temprano y la discapacidad intelectual y tampoco diferenciar los efectos de la patología subyacente y de las convulsiones sobre la cognición y la socialización.

Los estudios actuales indican que la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual coexisten frecuentemente. También, destacan que las convulsiones de comienzo temprano

pueden señalar un grupo de lactantes de alto riesgo para la aparición de autismo y que se asocian generalmente con alteraciones cognitivas. Todas estas investigaciones hacen surgir interrogantes acerca de cuáles son los mecanismos anatómicos y moleculares, tanto causales como protectores, que determinan la aparición de trastornos sociales y cognitivos en los niños con epilepsia de comienzo temprano. A continuación, se analizan los avances recientes en los mecanismos anatómicos y moleculares compartidos que pueden explicar la coexistencia de la epilepsia, autismo y la discapacidad intelectual.

Determinantes del neurodesarrollo comunes: mecanismos anatómicos y moleculares

Los estudios clínicos recientes indicaron que los niños con epilepsia de comienzo temprano constituyen un grupo de alto riesgo para la aparición de autismo, asociado generalmente con alteraciones cognitivas. Hay datos que avalan la hipótesis de que los mecanismos que llevan a la epileptogénesis comparten mecanismos con la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual. Actualmente, se cree que los mecanismos que provocan la epilepsia pueden influir sobre los aspectos sociales y cognitivos referidos como sociogénesis. Tanto la epilepsia como el autismo constituyen trastornos a gran escala de la red neuronal provocados por una deficiencia intrínseca en la función neuronal o una conectividad aberrante entre neuronas con función normal. Estas deficiencias son secundarias a anomalías genéticas que provocan alteraciones neuronales que desorganizan el equilibrio fisiológico normal entre excitación e inhibición, con deficiencias en la función de la red neuronal.

Una causa frecuente de las epilepsias son las malformaciones corticales, por lo cual las lesiones estructurales focales alteran la organización y los circuitos corticales normales. En un estudio neuropatológico reciente en 27 pacientes, 13 con autismo y 14 controles, se detectaron anomalías en la neurogénesis y en la migración neuronal en 12 de 13 (92%) de aquellos con autismo y solo en uno del grupo control. Los tipos de patologías cerebrales fueron similares a los encontrados en los niños con epilepsia. Es más, 5 de 13 de los niños con autismo tuvieron convulsiones, los cuales presentaron además deficiencias cognitivas; en 4 de 5 las convulsiones aparecieron antes de los 5 años. Por ende, esta investigación neuropatológica indica una alteración del neurodesarrollo similar para la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual.

Desde una perspectiva molecular, la hipótesis es que la epilepsia y el autismo no son trastornos primarios sino que su coexistencia es reflejo de vías comunes o compartidas del neurodesarrollo. Cada vez más se identifican genes que están etiológicamente relacionados con los trastornos del espectro autista y la epilepsia y otros fenotipos neuroconductuales. La hipótesis central es que las alteraciones en la plasticidad sináptica que se producen en etapas iniciales del desarrollo, como consecuencia de convulsiones o variantes genéticas, puede ser un mecanismo común para la aparición de autismo y epilepsia. Esta hipótesis está avalada por la identificación creciente de variantes genómicas implicadas en los diferentes fenotipos neuroconductuales. Diversos investigadores identificaron cambios estructurales en el genoma que son relevantes en la etiología del autismo, la epilepsia y otros fenotipos neuroconductuales con discapacidad intelectual; de mayor interés son los cambios estructurales en el genoma conocidos como variantes en el número de copias (VNC)



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

que consisten en deleciones, duplicaciones o inserciones en diferentes puntos del genoma.

La mayoría de las VNC de interés en el campo de la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual son las que ocurren infrecuentemente (variantes raras). En el autismo y la epilepsia es posible que haya un número de variantes raras que confieren múltiples fenotipos, muchos de los cuales pueden coexistir. El papel de las VNC o los cambios estructurales como las deleciones, duplicaciones o inserciones en el genoma es crucial para identificar las regiones candidatas en la epilepsia y el autismo. Se encontraron VNC recurrentes en los cromosomas 15q11.2, 15q13.3 y 16p13.11, las cuales se relacionaron con múltiples fenotipos neuroconductuales como en el autismo, la discapacidad intelectual, la esquizofrenia y la epilepsia. Al respecto, las deleciones en 15q13.3 se asociaron con un riesgo aumentado de epilepsia generalizada y una gama de otros fenotipos como el autismo y la discapacidad intelectual. Las deleciones en otros sitios como 15q11.2 se relacionaron predominantemente con la epilepsia generalizada y también, con el autismo, la discapacidad intelectual y la esquizofrenia. Las variantes estructurales en 16p13.11 se observaron en fenotipos neuroconductuales como el autismo, la epilepsia y la epilepsia con discapacidad intelectual. Se señaló que las variantes en 16p13.11 más probablemente se asocien con un fenotipo epiléptico que con discapacidad intelectual o autismo. Todas estas variantes confieren un amplio espectro de susceptibilidad fenotípica.

Hay diferentes genes involucrados en las VNC que pueden producir diferencias fenotípicas y, también, hay diferentes genes que funcionan conjuntamente, con lo cual hay áreas funcionales superpuestas afectadas o vías desorganizadas. Además, hay diferencias cualitativas en los rasgos fenotípicos encontrados en los portadores de las VNC. Al respecto, y como se señaló anteriormente, las deleciones en 15q13.3 y 15q11.2 provocan epilepsias generalizadas primarias y las deleciones en 16p13.3 en las epilepsias generalizadas y localizadas. Según los autores, los conocimientos actuales sobre la especificidad fenotípica no permiten discernir los matices biológicos y clínicos que posibiliten comprender las contribuciones diferenciales de diversas VNC. Las investigaciones sobre las VNC en el autismo encontraron algunas que parecen ser causales del fenotipo autista. En un estudio con 996 pacientes con trastornos del espectro autista y 1 287 controles, se identificaron VNC nuevas en el 5.7% de aquellos con trastornos del espectro autista, de las cuales hubo una tasa significativa de VNC génicas raras. Sobre la base de la presencia de VNC en los casos solamente, se identificaron los genes potencialmente candidatos como *SHANK2* y *DLGAP*. Además, el gen *SYNGAP1* se relacionó con la discapacidad intelectual. En otro estudio con 912 pacientes con trastornos del espectro autista con múltiples familias, se identificaron los siguientes genes *NRXN1*, *BZRAP1* y *MDGA2*. El gen *NRXN1* se involucró en la adherencia celular y los otros dos en la transmisión sináptica y la adherencia celular. El gen *BZRAP1* se relacionó con la transmisión sináptica y en la regulación de los canales de voltaje dependientes del Ca^{2+} , de interés en la superposición entre autismo y epilepsia. El gen *MDGA2* tiene similitud con el gen *CNTN4* relacionado con la discapacidad intelectual y el autismo.

Las pruebas actuales avalan el paradigma respecto de la relación patogénica entre el autismo, la epilepsia y la discapacidad intelectual. La investigación continua sobre los

mecanismos genéticos compartidos de la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual permitirá dilucidar los mecanismos causales de los diversos fenotipos y precisar las vías biológicas.

En un estudio reciente con 32 niños (16 con autismo y 16 controles), que utilizó los datos de la expresión genética combinados con la neuroanatomía funcional, se encontró una relación entre la conectividad funcional de los circuitos frontales y las variantes genéticas del gen *CNTNAP2*. Específicamente, se encontró que el gen *CNTNAP2* modula la conectividad del lóbulo frontal y predispone al autismo. La utilización de la neuroanatomía funcional y los datos sobre la expresión genética permitirán comprender cómo los genes modulan los circuitos neuronales y cómo llevan a la superposición de los fenotipos en los trastornos complejos del neurodesarrollo como la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual.

En conclusión, los avances tecnológicos permitirán dilucidar los mecanismos comunes en la epilepsia, el autismo y la discapacidad intelectual. La caracterización de las vías moleculares compartidas por estos trastornos del neurodesarrollo permitirá intervenciones terapéuticas novedosas, las cuales, en caso de implementarse tempranamente y junto con las intervenciones conductuales existentes, impactarán positivamente en los desenlaces clínicos de la epilepsia y el autismo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/122629

6 - Valoración del Equilibrio en los Estadios Leve y Moderado de la Enfermedad de Alzheimer: Consecuencias en las Caídas y en la Capacidad Funcional

Kato-Narita E, Nitrini R, Radanovic M

University of São Paulo School of Medicine, San Pablo, Brasil

[Assessment of Balance in Mild and Moderate Stages of Alzheimer's Disease]

Archivos de Neuro-Psiquiatría 69(2):202-207, 2011

Sólo en los sujetos con enfermedad de Alzheimer moderada se comprobó una correlación entre las caídas y los trastornos del equilibrio. En general, los hallazgos indican que estos últimos no representan el único factor de riesgo ni el más importante, un fenómeno con consecuencias relevantes para la planificación de los programas de rehabilitación.

Las enfermedades crónicas y degenerativas son cada vez más frecuentes por el aumento de los sujetos de edad avanzada en la población general en todo el mundo. Dichos trastornos ocasionan incapacidad física importante, deterioro de la calidad de vida y sufrimiento emocional tanto en los pacientes como en las personas que los cuidan.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es causa del 50% al 70% de los casos de demencia; se asocia con compromiso significativo cognitivo, funcional y de la conducta y de allí los intentos por evitar la progresión de la enfermedad y las complicaciones que agravan la demencia o que pueden ocasionar la muerte.

La declinación motora es otro trastorno presente en los pacientes con EA; se manifiesta como apraxia, movimientos lentos, signos extrapiramidales, movimientos involuntarios y desequilibrio en la marcha; la gravedad de todos ellos se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

El equilibrio corporal (EC), recuerdan los autores, es una función motora esencial para llevar a cabo las actividades cotidianas con estabilidad y sin riesgo de caídas u otros daños. En un estudio, el EC estuvo comprometido en los pacientes con EA en comparación con los controles sanos comparables en edad. Dichos enfermos tienen una mayor oscilación corporal, falta de información visual y una mayor inestabilidad corporal, especialmente cuando intentan realizar dos tareas al mismo tiempo. El control del equilibrio depende de varios factores; las medicaciones (que pueden ser causa de mareos o de vértigo) y las deficiencias visuales, vestibulares y somatosensitivas son algunos de ellos.

Cualquier trastorno en el EC aumenta el riesgo de caídas; de hecho, las caídas son mucho más comunes en los enfermos con EA respecto de los ancianos sin EA. Las caídas, por su parte, pueden ocasionar fracturas, asociadas con consecuencias muy desfavorables, e incluso la muerte. La prevalencia de caídas en los sujetos con EA varía según el estadio de la enfermedad; en los pacientes con EA leve, el compromiso motor es menos importante en comparación con los enfermos con EA moderada. No obstante, aun los enfermos con EA leve tienen problemas de atención que pueden incrementar el riesgo de dichas complicaciones.

Por su parte, los sujetos con EA moderada tienen mayor dependencia de terceros, motivo por el cual suelen estar controlados casi en forma permanente. La movilidad y la capacidad funcional se reducen aun más en estos pacientes como consecuencia del temor a caerse.

En la presente investigación, los autores analizan la correlación entre los trastornos del equilibrio, las caídas y la disminución de la funcionalidad en los pacientes con EA.

Pacientes y métodos

El trabajo abarcó 48 sujetos de 60 años o más de ambos sexos con diagnóstico de EA según los criterios NINCDS-ADRDA; además fueron clasificados según la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR). Así, 25 enfermos presentaron EA leve (CDR 1) y 23 tuvieron EA moderada (CDR 2). El grupo control abarcó 40 sujetos de edad avanzada sin trastornos cognitivos, según los criterios *Mayo Older American Normative Studies*.

Se excluyeron los pacientes con otros tipos de demencia o con otras enfermedades neurológicas; los enfermos con demencia grave (CDR > 2), los sujetos con incapacidades motoras atribuibles a dolor o amputaciones de las extremidades y los enfermos con vértigo, mareos, síndrome vestibular, episodios de falta de conciencia, depresión no tratada, trastornos visuales sin corrección o hipoacusia grave.

Todos los pacientes con EA estaban tratados con inhibidores de la colinesterasa; 15 enfermos y 3 controles recibían antidepresivos; 12 pacientes estaban medicados con antipsicóticos; 5 controles utilizaban relajantes musculares; 21 enfermos y 19 controles usaban fármacos antihipertensivos; 3 sujetos sanos estaban medicados con antiarrítmicos y un paciente y un control recibían benzodiazepinas.

Los participantes completaron un cuestionario que permitió conocer las características sociodemográficas, la utilización de bastón u otros dispositivos para caminar y el antecedente de caídas en los 12 meses previos; se evaluaron las circunstancias en las que se produjeron las caídas: frecuencia, causa, momento y consecuencias.

El estado cognitivo se determinó con la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), mientras que la presencia de síntomas depresivos se valoró con la *Cornell Depression Scale* (CDS). La capacidad funcional se determinó con la *Disability Assessment for Dementia* (DAD); en el presente estudio, sin embargo, sólo se consideró el dominio de "realización eficaz"

(DADre) ya que valora la capacidad del individuo para realizar una determinada acción motora. El equilibrio se valoró con la *Berg Balance Scale* (BBS), cuyo puntaje máximo posible (indicador de un mejor estado de equilibrio) es de 56.

Las comparaciones de los puntajes promedio de las escalas entre los tres grupos (controles, pacientes con EA leve y enfermos con EA moderada) se realizaron con pruebas ANOVA y de Tukey. Las variables continuas en los pacientes con EA leve y moderada se compararon con la prueba de la t , mientras que las variables categóricas se compararon con pruebas de χ^2 cuadrado. Las asociaciones entre las variables de interés se determinaron con correlaciones de Pearson. Para las comparaciones se consideraron dos grupos: pacientes sin caídas y enfermos con caídas (sujetos que refirieron al menos una caída en el año previo).

Resultados

Los tres grupos de participantes fueron similares en términos de la edad y del nivel educativo. Los resultados de la MMSE fueron mejores en los controles respecto de los pacientes con EA; los sujetos con EA leve y moderada no difirieron en los puntajes de la CDS. En el grupo de enfermos con EA se comprobó un predominio de mujeres. Se constataron diferencias significativas en relación con las medicaciones entre los controles y los sujetos con EA para los inhibidores de la colinesterasa ($p < 0.0001$), los antidepresivos ($p = 0.02$), los antipsicóticos ($p = 0.0008$) y los relajantes musculares ($p = 0.039$). Por el contrario, no se encontraron diferencias en este sentido entre los sujetos con EA leve o moderada.

Los puntajes de la BBS difirieron entre los controles y los sujetos con EA moderada; las diferencias se observaron en la totalidad de la muestra, así como en el grupo sin caídas; sin embargo, no se registraron diferencias entre los individuos con caídas y sin caídas ($p = 0.086$ para los controles; $p = 0.151$ para los pacientes con CDR 1 y $p = 0.932$ para los enfermos con CDR 2). Tampoco se observaron diferencias entre los tres grupos en relación con la incidencia de caídas en los 12 meses previos.

Se comprobaron diferencias en la DADre entre los controles y los pacientes con EA (CDR1 y CDR 2); en cambio, no se hallaron diferencias en el rendimiento entre los sujetos con caídas y los individuos sin caídas ($p = 1$ para los controles; $p = 0.518$ para los enfermos CDR 1 y $p = 0.887$ para los pacientes CDR 2). Se encontró una correlación negativa entre el número de caídas y los puntajes de la BBS en el grupo control ($r = -0.383$; $p = 0.015$). Asimismo, entre los individuos con caídas se comprobó una correlación negativa entre el número de caídas y las puntuaciones de la BBS en los sujetos con EA moderada ($r = -0.613$; $p = 0.045$).

Discusión

En el presente estudio no se encontraron diferencias en el equilibrio entre los pacientes con EA leve y los controles; en cambio, los enfermos con EA moderada y los controles difirieron en este parámetro, tal como se observó en un trabajo previo; en dicha investigación, el 36% de los controles, el 43% de los sujetos con EA leve, el 60% de los pacientes con EA moderada y el 79% de los participantes con EA grave tuvieron anomalías del equilibrio.

En la presente investigación, los sujetos con caídas presentaron puntajes más bajos (pero no estadísticamente diferentes) en la BBS, con excepción de los sujetos con EA moderada, quienes tuvieron puntajes similares en la escala, independientemente del antecedente de caídas en el año anterior. En cambio, los pacientes con EA moderada sin caídas tuvieron puntuaciones inferiores en comparación con

los controles y con los sujetos con EA leve. Empero, no se encontraron diferencias en la incidencia de caídas entre los grupos, tal vez como consecuencia de la frecuencia elevada de caídas en los controles.

Los hallazgos en conjunto sugieren que los trastornos en la función del equilibrio en los enfermos con EA sin parkinsonismo, sin signos vestibulares y sin otras anomalías motoras no serían suficientemente graves como para influir en el riesgo de caídas, en ausencia de otros factores predisponentes. Otro elemento para explicar los hallazgos de los enfermos con EA moderada, a pesar de las alteraciones del equilibrio, podría tener que ver con la restricción en el movimiento, en asociación con los cuidados permanentes por parte de otras personas. El propio temor de los enfermos a caerse podría ser otra explicación, añaden los autores.

Diversas revisiones sistemáticas no identificaron factores específicos de riesgo de caídas en los pacientes con demencia; en cambio, el riesgo dependería de múltiples elementos, entre ellos las medicaciones, el ambiente, el nivel de atención de las personas que cuidan a los enfermos, la gravedad de la demencia, la presencia de parkinsonismo y los cambios conductuales.

Los pacientes incluidos en la presente investigación fueron especialmente seleccionados, de manera tal que se pudieron controlar los diversos factores de confusión relacionados con los trastornos motores y del equilibrio. En cambio, la mayoría de los trabajos anteriores abarcó poblaciones heterogéneas de pacientes con enfermedad de Parkinson intercurrente, con enfermedad cerebrovascular y con otros tipos de demencias.

En el subgrupo de sujetos con caídas se comprobó una correlación moderada y negativa entre el número de caídas y el puntaje de la BBS, un fenómeno que sugiere que el compromiso motor, valorado con el equilibrio, contribuye a la recurrencia de las caídas. Si bien el 45% de los controles refirió haberse caído al menos una vez en el año previo, no se encontró una correlación entre el número de caídas y el puntaje de la BBS. En estos sujetos, los principales factores de riesgo para las caídas fueron causas ambientales (viajar en transportes públicos), la presencia de mascotas en el hogar, las tareas de riesgo (subirse a escaleras o a las sillas para realizar alguna tarea) y la utilización de ciertos medicamentos.

En la presente investigación, los autores trabajaron bajo la hipótesis de que la pérdida de la capacidad funcional podría obedecer a los trastornos del equilibrio y a las caídas, tal como lo han sugerido diversos grupos. Sin embargo, si bien se comprobó una declinación en el rendimiento funcional según los puntajes de la DADre en los enfermos con EA en ambos estadios, sólo se observó una asociación entre la incapacidad funcional y los puntajes inferiores de la BBS en los pacientes con EA leve (y en el subgrupo con caídas). Por lo tanto, añaden los expertos, el compromiso leve del equilibrio no parece ser un factor determinante decisivo en el deterioro funcional en las personas de edad avanzada; en cambio, podría ser importante en la medida que la enfermedad evoluciona.

Los resultados muestran que no existe una relación exacta entre los trastornos del equilibrio, la incidencia de caídas y el deterioro funcional; es posible que la interacción de múltiples factores determine en definitiva el riesgo de caídas

en los pacientes con EA. De hecho, en la población evaluada en esta ocasión, los trastornos del equilibrio no fueron muy comunes en los pacientes con EA que no presentaron otras anomalías, por ejemplo signos extrapiramidales o vestibulares o deficiencias musculares. Además, tampoco se encontró una correlación estricta entre las alteraciones del equilibrio, la incidencia de caídas y la capacidad funcional, valorada con la DAD.

Los hallazgos tienen enorme importancia en términos de la rehabilitación: la prevención de las caídas debería considerar diversos factores en los distintos grupos de enfermos. Como regla general, sin embargo, la restricción de la movilidad no parece recomendable ya que podría agravar el compromiso motor asociado con la enfermedad y elevar, así, el riesgo de caídas y de progresión de la enfermedad, concluyen los expertos.



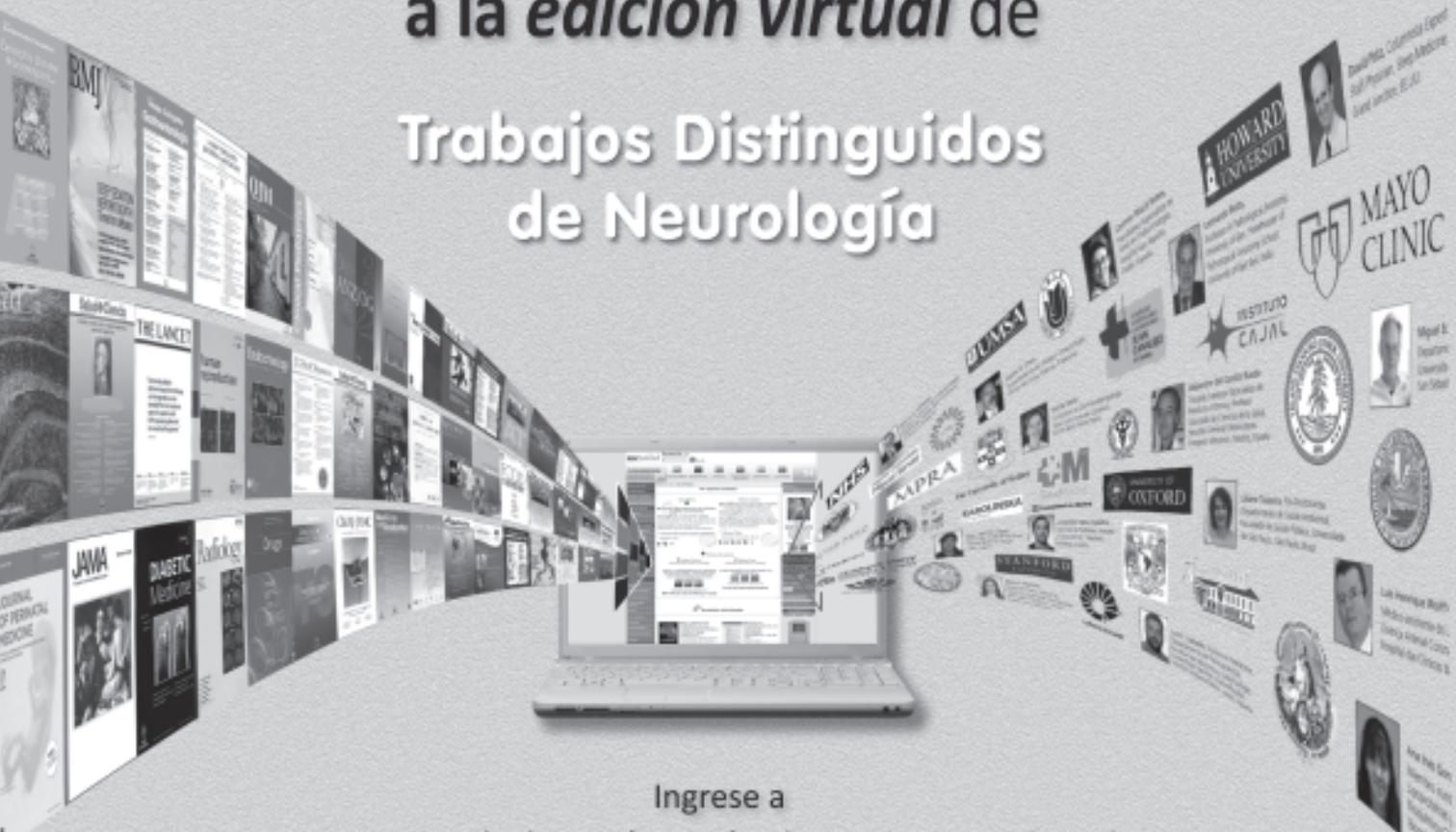
+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123847



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

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

Novedades seleccionadas

7 - Estudian la Morfología y el Volumen del Hipocampo en las Mujeres con Trastorno Depresivo Mayor

Tae W, Kim S, Park J

American Journal of Neuroradiology 32(4):671-676, Abr 2011

El hipocampo, un integrante del sistema límbico, cumple un papel importante en la memoria, en el aprendizaje y en la regulación neuroendocrina. En el hipocampo se generan neuronas durante la vida adulta; dicha estructura se asociaría con los episodios de depresión clínica. La producción excesiva de glucocorticoides induce atrofia del hipocampo, un trastorno que se detecta en algunos subtipos de depresión. Asimismo, diversos metanálisis confirmaron el menor volumen del hipocampo en los enfermos con depresión.

Recientemente se creó un método para la evaluación estadística de los cambios morfológicos de las regiones del cerebro. En este contexto, la volumetría del hipocampo brinda información sobre el volumen en su totalidad; sin embargo, la detección de atrofia o de hipertrofia en las distintas subregiones podría ser de mucha utilidad. Los análisis en tres dimensiones permiten identificar las subregiones contraídas o expandidas.

Los autores recuerdan que el hipocampo está integrado por diversas áreas (CA1 a CA4, la circunvolución dentada, la fimbria, el *ambient gyrus* AG y el subículo; todas ellas están interconectadas y cada una presenta conexiones estructurales o funcionales diferentes con otras subregiones del cerebro. Las deformaciones del hipocampo brindan importante información para comprender el papel de esta estructura en los trastornos neuropsiquiátricos. En la presente investigación, los expertos determinaron la deformación regional del hipocampo en enfermas con trastorno depresivo mayor (TDM) sin remisión (TDMsR); además, investigaron la relación entre las alteraciones regionales en la morfología y las diferentes variables clínicas.

El estudio abarcó 21 mujeres de 18 a 60 años con TDMsR y 21 mujeres sanas de 24 a 58 años, comparables a las enfermas. Sólo se incluyeron pacientes con TDM según los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, valorados con la *Structured Clinical Interview (SCID)*. La gravedad de los síntomas depresivos se determinó con el *Beck Depression Inventory (BDI)* y con la *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)* de 17 secciones. Se excluyeron las enfermas con antecedentes de traumatismo en la niñez, con trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, consumo actual o pasado de drogas ilegales o alcoholismo. Todas las pacientes estaban tratadas con antidepresivos pero ninguna recibía antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo.

Se obtuvieron imágenes 3D mediante resonancia magnética nuclear (RMN, *turbo field echo* [TFE] ponderadas en T1) en 160 secciones de 1.3 mm. El volumen intracraneal (VIC) se calculó manualmente; la variable se utilizó en las correcciones del análisis de la forma y del volumen del hipocampo. En el cálculo del volumen intracraneal se incluyeron el cerebro, el cerebelo y el mesencéfalo.

El volumen de interés (VI) se conoció mediante el análisis simultáneo de las imágenes en proyección coronal, sagital y

axial; de esta forma el límite entre el hipocampo y la amígdala se pudo identificar con precisión. El análisis de la forma del hipocampo se realizó con un programa computarizado de distribución de puntos (SPHARM-PDM) y se basó en la subdivisión uniforme de un icosaedro.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas ANCOVA y de la *t*; se analizaron las correlaciones parciales entre las regiones del hipocampo y la edad en el momento del diagnóstico de la depresión, la duración del TDM, el número de episodios depresivos y el puntaje en la HDRS, luego de considerar la edad y el VIC. El modelo estadístico para el análisis de la forma consideró 1 002 puntos; las diferencias entre los dos grupos se evaluaron con pruebas de *T* al cuadrado de Hotelling con corrección según el VIC.

La edad y las distribuciones del VIC fueron similares en las pacientes con depresión y en los controles. El volumen absoluto del hipocampo fue menor en las enfermas con TDM respecto de las mujeres sanas. Luego de considerar la edad y el VIC, la atrofia de ambos hipocampos en las pacientes fue significativa. El hipocampo izquierdo fue más atrófico que el hipocampo derecho (13.1% para el hipocampo izquierdo en comparación con 8.7% para el hipocampo derecho); los volúmenes de los hipocampos en las enfermas con TDM fueron asimétricos (derecho > izquierdo; $p = 0.0001$), un fenómeno que no se observó en los controles ($p = 0.212$). En las enfermas con TDM, el volumen del hipocampo derecho e izquierdo no se correlacionó con la edad en el momento del episodio depresivo, con la duración de la enfermedad o con el puntaje en la HDRS ($p > 0.1$ en todos los casos). No obstante, el volumen del hipocampo derecho tendió a asociarse en forma negativa ($p = 0.087$) con el número de episodios depresivos.

En las pacientes con TDM se comprobó una reducción global significativa del hipocampo izquierdo ($p = 0.00075$) y menos importante del hipocampo derecho ($p = 0.080$). Las áreas más contraídas en el hipocampo izquierdo fueron la cabeza del hipocampo ($p = 0.003$), el AG (circunvolución parahipocámpica rostral, $p = 0.004$), la cabeza basal (CA1, $p < 0.0001$), el subículo de la cola del hipocampo ($p = 0.002$) y las dos áreas dorsales de la cabeza y de la cola (CA2 y CA3; $p < 0.0001$).

Las regiones del hipocampo derecho que presentaron la mayor reducción, en las enfermas con TDM respecto de los controles, fueron el AG ($p = 0.002$), la cabeza lateral ($p = 0.004$) y el subículo del cuerpo del hipocampo ($p = 0.0008$). No se encontró ninguna región expandida en las pacientes o en los controles. Después de la corrección para múltiples comparaciones (*false discovery rate* [FDR]), sólo el hipocampo izquierdo mostró contracciones significativas en la región dorsal de la cabeza y de la cola (CA 2-3; FDR, $p = 0.006$), en la cabeza basal (CA1, FDR, $p = 0.009$) y en el subículo de la cola (FDR, $p = 0.049$).

Se comprobaron correlaciones negativas entre el puntaje de la HDRS y las distancias de los 1 002 puntos en la región CA3 ($p = 0.001$), en la región basal del hipocampo ($p = 0.001$) y en el subículo de la cola del hipocampo ($p = 0.002$). En el hipocampo derecho, las distancias en las regiones del subículo del cuerpo ($p = 0.005$) y en el final de la cola del hipocampo ($p = 0.004$) se asociaron negativamente con los puntajes de la HDRS. Ninguna de dichas correlaciones se observó en los controles. La edad de inicio de la depresión y la duración de la enfermedad no se asociaron con los cambios morfológicos del hipocampo.

El VIC fue similar en las pacientes y en los controles, un fenómeno que avala la hipótesis de que el VIC permanece



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

constante a lo largo del tiempo. En el estudio, el volumen de ambos hipocampos estuvo reducido en las pacientes con TDM; la disminución, sin embargo, fue más importante en el hipocampo izquierdo, después de la corrección por la edad y por el VIC. El cambio se asoció con una asimetría marcada del hipocampo en las pacientes con TDM, no así en los controles.

Al menos dos estudios previos revelaron una atrofia del hipocampo en los pacientes con TDM; el trastorno fue especialmente visible en los enfermos con múltiples episodios previos de depresión pero no se observó en los sujetos que presentaban el primer episodio depresivo. En coincidencia con los hallazgos de dos metanálisis recientes, los resultados del presente estudio confirman la atrofia del hipocampo en los enfermos con TDM, después de considerar el VIC. Más aun, se ha comprobado que la atrofia persiste muchas décadas después de la remisión. La asimetría del volumen del hipocampo en las pacientes con TDM pero no en los controles sanos obedece esencialmente a la mayor atrofia del hipocampo izquierdo. Sólo el número de episodios depresivos se asoció en forma negativa con el volumen del hipocampo; el resto de las variables clínicas no mostró ninguna correlación.

Un trabajo previo reveló trastornos en la forma de diversas subregiones del hipocampo; más aun, los enfermos con depresión y portadores del gen *APO E E4* tuvieron reducciones más importantes de la región anterior CA1, en comparación con los pacientes no portadores del gen. No obstante, señalan los expertos, los resultados no han sido concluyentes, posiblemente por las diferencias en la edad, en la gravedad de la enfermedad y en los métodos aplicados para la segmentación del hipocampo.

En el presente estudio, las reducciones de las regiones del hipocampo izquierdo fueron más importantes que las del hipocampo derecho, coincidentemente con los cambios volumétricos. Se encontró una correlación negativa entre los puntajes de la HDRS y la deformación morfológica en la región CA3, en el AG y en subículo posterior.

Se sabe que el estrés ocasiona daño del hipocampo, del hipotálamo y de la hipófisis. Además, la producción excesiva de glucocorticoides asociada con el estrés suprime la generación de neuronas en el hipocampo. Según los resultados de diversos estudios, la menor neurogénesis en la circunvolución dentada tendría un papel fisiopatológico sustancial en la aparición de la depresión.

El AG es la unión entre el lóbulo temporal anterior medial y la amígdala; las modificaciones morfológicas encontradas sugieren trastornos en las conexiones entre el hipocampo y la amígdala. En un metanálisis, el volumen de la amígdala fue mayor en los pacientes con TDM medicados en comparación con los controles; por el contrario, en los enfermos sin medicación, el volumen fue menor. Los agentes antidepressivos elevarían los factores neurotróficos derivados del cerebro y la neurogénesis en la amígdala.

La reducción del volumen del hipocampo en subregiones específicas podría obedecer a la neurotoxicidad asociada con la producción excesiva de glucocorticoides, a la menor neurogénesis adulta en la circunvolución dentada, al daño de las dendritas y a la pérdida de las células de la glía. La RMN de alta resolución, añaden los expertos, podría ser de mucha utilidad para conocer mejor los cambios en el hipocampo, en los pacientes con TDM.

Los hallazgos de la investigación confirman la atrofia en varias subregiones del hipocampo en las mujeres con TDM. Los resultados avalan la hipótesis de que el hipocampo, especialmente el hipocampo izquierdo, es una de las estructuras cerebrales que contribuiría en la patogenia de los trastornos depresivos mayores.

8 - Hacia una Potencial Terapia Génica de la Enfermedad de Parkinson

Hutchinson M

Lancet Neurology 10(4):290-291, Abr 2011

La posibilidad de tratar la enfermedad de Parkinson por medio de procedimientos quirúrgicos (talamotomía, palidotomía) surgió antes de la aparición de la terapia con levodopa y fue propuesta nuevamente en las últimas dos décadas como tratamiento adyuvante en las formas terminales de la afección.

No obstante, la estimulación cerebral profunda ha surgido como un abordaje eficaz y alternativo a la palidotomía. Se describen dos técnicas avaladas en estudios aleatorizados, que incluyen la infusión intraputamina de factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y la terapia génica intraputamina con neurotutina, un derivado estructural del GDNF. Sin embargo, se reconocen diferencias en el nivel de eficacia verificado en estos estudios de diseño adecuado en comparación con los resultados de los ensayos abiertos previos, que podrían atribuirse al diseño estadístico o a un acentuado efecto placebo.

En este contexto, se presentaron recientemente los primeros resultados de un estudio con terapias génicas para la enfermedad de Parkinson. El procedimiento llevado a cabo consistió en la inserción del gen que codifica la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en el núcleo subtalámico por medio del vector viral asociado a adenovirus tipo 2. La GAD representa el paso limitante de la producción de ácido gamma aminobutírico (GABA), cuyo incremento en las terminales aferentes podría asociarse con menores eferencias hacia el núcleo subtalámico y, de esa forma, remedar la acción de la estimulación cerebral profunda.

De acuerdo con los autores del estudio, esta modalidad de tratamiento se asoció con un promedio de incremento en el puntaje de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) de 23.1% a los 6 meses, en comparación con el 12.7% descrito para el placebo ($p = 0.04$). En virtud de las dificultades relacionadas con los estudios previos de terapia quirúrgica, se incluyó un número mayor de pacientes (22 sujetos en el grupo de tratamiento y 23 integrantes en el grupo placebo). Sin embargo, la eliminación del modelo de análisis de aquellos enfermos en los que los catéteres se habían insertado de modo incorrecto redujo el número de participantes a 16 y 21 sujetos, en el mismo orden.

De todas maneras, entre otros aspectos, aún deben definirse la duración del efecto de esta terapia, las potenciales consecuencias de introducir un virus en el sistema nervioso central y las ventajas de esta técnica por sobre la estimulación cerebral profunda. Se destaca el acentuado efecto placebo verificado en este ensayo, que alcanzó al 12.7%; no obstante, los investigadores manifiestan que este índice no es suficiente para explicar los grandes beneficios observados en los primeros estudios abiertos de tratamiento quirúrgico. En el mencionado ensayo previo de inoculación intraputamina de GDNF, la comparación de valores promedio entre los grupos placebo y de tratamiento no alcanzó valores de significación estadística, por lo cual el estudio no resultó concluyente. Si bien en el ensayo aquí analizado los métodos estadísticos fueron diferentes, la confirmación de una diferencia significativa entre las cohortes se considera una consecuencia de un protocolo adecuado y permite destacar la importancia de la prolijidad del diseño en los ensayos quirúrgicos con escasa cantidad de participantes.

9 - Los Pacientes con Miastenia Gravis Tienen Mayor Frecuencia de Trastornos Psiquiátricos que la Población General

Ybarra M, Kummer A, Teixeira A y colaboradores

Archivos de Neuro-Psiquiatría 69(2):176-179, 2011

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la unión neuromuscular mediante autoanticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos postsinápticos de acetilcolina (AChR) de la placa neuromuscular, y en ocasiones contra los receptores músculo-específicos para tirosina quinasa. Los síntomas predominantes de la MG son una debilidad muscular fluctuante que se acentúa con el esfuerzo.

También se han descrito otros síntomas neurológicos en relación con la MG, como aumento en la incidencia de epilepsia y cambios electrofisiológicos, trastornos del sueño y de la memoria. Sin embargo, estudios previos no pudieron establecer una relación de causalidad entre la alteración de la neurotransmisión colinérgica y los mencionados síntomas; algunos incluso ponen en duda el compromiso del sistema nervioso central (SNC) en la MG. Por otro lado, al ser la MG una enfermedad autoinmunitaria, podría interferir en las funciones cerebrales promoviendo cambios conductuales como trastornos depresivos o conductas suicidas. También es de esperar que las características de cronicidad, debilitamiento, riesgo vital y progresión impredecible de la MG generen una reacción psicológica en los pacientes afectados; por ello existe la probabilidad de una mayor incidencia de trastornos psiquiátricos. Son pocos los estudios al respecto.

En el trabajo aquí presentado los autores analizaron la frecuencia de trastornos psiquiátricos en una población brasileña de pacientes con MG.

Este estudio transversal incluyó 41 pacientes consecutivos atendidos en la *Neuromuscular Disorders Clinic of University Hospital of the Federal University of Minas Gerais*, Brasil. Luego de la visita al neurólogo, se invitó a los pacientes a participar del estudio; ninguno de los candidatos se negó. El diagnóstico de MG se confirmó mediante la identificación de anticuerpos antiAChR en suero, los hallazgos electromiográficos compatibles con la enfermedad, o ambos. A los participantes se les sometió a pruebas psiquiátricas mediante una entrevista validada internacionalmente (MINI-Plus).

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher y las continuas por la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Se incluyeron 41 pacientes, en su mayoría mujeres, en la cuarta década de vida. La mayoría presentaban la forma generalizada de la MG. La media de la duración de la enfermedad fue de 10.3 años y la media de edad de aparición fue de 27.1 años. Una proporción importante de los participantes (43.9%) analizados estaban jubilados y recibían pensiones por discapacidad de la seguridad social por su MG, y sólo el 29.3% estaban trabajando. Hubo 30 (73.2%) pacientes en tratamiento con corticoides, 35 (85.4%) con piridostigmina, y 10 (85.4%) con azatioprina.

Más de la cuarta parte (26.1%) de los pacientes presentaban alguna forma de trastorno depresivo. De estos, tres (7.3%) tuvieron ideación suicida. Aquellos con distimia eran de mayor edad ($p = 0.029$) y tenían mayor duración de su enfermedad ($p = 0.006$). También se identificó una alta prevalencia de trastornos de ansiedad (46.3%). El sexo femenino se asoció más con fobias específicas ($p = 0.010$); y aquellos con fobia social tenían más tiempo de evolución de la enfermedad ($p = 0.039$) y recibían menores dosis de corticoides ($p = 0.013$). Ningún paciente presentó psicosis,

y los trastornos psiquiátricos no se asociaban con el tipo de tratamiento farmacológico.

Los autores destacan el hallazgo de una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos en la población con MG, respecto de la población general, fundamentalmente depresión y trastornos de ansiedad. Esto coincide con los informes de trabajos similares anteriores. En algunos de ellos hubo diferencias en cuanto a la frecuencia o al tipo de trastornos prevalentes. Uno de ellos señaló una prevalencia de los trastornos de pánico de 7%; sus autores especulan que los trastornos respiratorios variables relacionados con la MG predispondrían a las personas susceptibles a presentar ataques de pánico o agorafobia o ambos. Si bien estas entidades son más frecuentes en los pacientes con MG con problemas respiratorios, también son muy prevalentes en aquellos que no los presentan. Otros autores también destacaron altos niveles de ansiedad en esta población. En el trabajo aquí presentado no pudo evaluarse en los pacientes con trastornos respiratorios. El compromiso bulbar en estos casos también explicaría los síntomas de ansiedad social secundarios a disfonía, disartria y disfagia.

Según los datos disponibles, los autores plantean que los trastornos psiquiátricos en los pacientes con MG son realmente más prevalentes que en la población general, aunque su frecuencia probablemente no exceda la prevalencia de los trastornos psiquiátricos en las poblaciones con otras enfermedades crónicas. Es posible que la psicopatología en la MG se deba a reacciones psicológicas secundarias a una enfermedad crónica e impredecible más que al compromiso del sistema nervioso central.

Existen pocos datos acerca de factores predictivos de psicopatología en los pacientes con MG. Los autores señalan en este sentido que la mayor duración de la enfermedad se asocia con distimia y fobia social. Otros estudios sugieren que los trastornos psiquiátricos son más frecuentes en las mujeres y se corresponden con la gravedad de la enfermedad. Otro autor no detectó una relación entre estos trastornos y el tratamiento con corticoides, timectomía o edad de inicio de la MG. Sin embargo, el uso de corticoides ha sido asociado con depresión en diversas poblaciones, y se reconoce que pueden alterar los niveles de monoaminas y provocar cambios conductuales. Estas asociaciones no se identificaron en el estudio aquí presentado.

Como limitaciones, los autores reconocen que los participantes fueron seleccionados en un centro terciario de alta complejidad donde suelen atenderse pacientes con enfermedad más grave, por lo que los resultados podrían no ser aplicables a todos los pacientes con MG. Por otro lado, no puede descartarse la presencia de un error de tipo II debido al escaso tamaño de la población analizada; sin embargo, destacan que la MG es una entidad infrecuente y que este estudio tuvo una de las poblaciones más amplias de la bibliografía neuropsiquiátrica. Otra limitación es la falta de un grupo de control con individuos sanos u otras enfermedades crónicas. Finalmente, y debido a los resultados no coincidentes entre la asociación de la gravedad de la enfermedad y la psicopatología, sería importante contar con una evaluación cuantitativa de la dicha gravedad y una clasificación más integral de los pacientes de acuerdo con la *Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification*. Se espera que los próximos estudios puedan superar las limitaciones mencionadas.

Los autores concluyen que los trastornos psiquiátricos en los pacientes con MG son frecuentes, especialmente los trastornos depresivos y de ansiedad, y es ampliamente reconocido que estos trastornos afectan la calidad de vida de estos pacientes. Los médicos deben indagar acerca de estos trastornos para reducir la carga de la enfermedad.

10 - Evalúan las Ventajas y Desventajas de la Reducción de la Tensión Arterial Luego de un Accidente Cerebrovascular

Gorelick P

Lancet Neurology 10(4):295-296, Abr 2011

Existen controversias sobre el mejor abordaje de la tensión arterial luego de que una persona sufre un accidente cerebrovascular. Los datos científicos son escasos. El autor de este informe repasa los conocimientos actuales sobre los lineamientos para el tratamiento de estos pacientes.

Luego de un accidente cerebrovascular, ya sea isquémico o hemorrágico, suele producirse una elevación de la tensión arterial. Este evento podría constituir un factor predictor de la evolución del paciente, o incluso predecir su mortalidad. La disminución de la tensión arterial a largo plazo es una forma de reducir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular primario o recurrente. Sin embargo, no está del todo clara la importancia que tiene descender la tensión arterial luego de que dicho evento se produce.

Las hipótesis que apoyan la disminución de la tensión arterial en los sujetos que sufren un accidente cerebrovascular sugieren que tal intervención es capaz de detener o enlentecer el avance del hematoma en los eventos hemorrágicos, de reducir el daño vascular y el edema cerebral, de impedir la transformación hemorrágica en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, de iniciar la terapia preventiva de la recurrencia del evento y de tratar otras enfermedades cardiovasculares concomitantes (por ejemplo, la disección aórtica). No obstante, al reducir los valores de tensión arterial luego de un accidente cerebrovascular, se corre el riesgo de que se produzca una isquemia cerebral en los individuos con hipertensión crónica, dado que, como mecanismo compensatorio de su enfermedad de base, estos sujetos pueden tener un menor flujo cerebral.

Un estudio conocido evaluó la utilidad de administrar candesartán, un bloqueante de los receptores de angiotensina, a pacientes con antecedentes de un accidente cerebrovascular reciente. En ese ensayo clínico controlado y aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego, los investigadores seleccionaron pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y que tenían valores de tensión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y les asignaron la utilización de candesartán o placebo durante 7 días. Seis meses más tarde, al evaluar los objetivos primarios (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), los autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Asimismo, un metanálisis de todos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que estudiaron el uso de drogas hipotensoras en pacientes con accidente cerebrovascular agudo no logró demostrar beneficios sobre las repercusiones funcionales asociadas a la reducción de la tensión arterial en dicho grupo de pacientes.

Actualmente los lineamientos existentes se basan en poca información de buena calidad. Lo que sugieren los expertos es una reducción cuidadosa de la tensión arterial en los enfermos sin particularidades. Por otra parte, brindan recomendaciones específicas para el abordaje de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico pasibles de ser tratados con activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) y para aquellos con accidente cerebrovascular hemorrágico, ya que en estos últimos la presión intracraneal es tan importante como los valores de tensión arterial.

Es necesario que se realicen más estudios para aumentar los conocimientos con respecto a si la disminución de la tensión arterial en los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular produce efectos positivos, negativos o

nulos. Sería de mucho interés investigar los resultados de esta estrategia de manera comparativa entre pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico, dado que los mecanismos patogénicos difieren. Hasta el momento, los datos disponibles aseguran que el principal objetivo de la reducción de la tensión arterial en el accidente cerebrovascular hemorrágico es la detención o la reducción de la expansión del hematoma, mientras que el objetivo de esta intervención en los sujetos con accidente cerebrovascular isquémico es prevenir la transformación hemorrágica, evitar el daño vascular y el edema cerebral e iniciar la terapia de prevención secundaria.



Información adicional en

www.sicisalud.com/dato/insiic.php/122624

11 - La Resonancia Magnética Funcional es Util para Evaluar los Efectos Agudos y Subagudos de la Terapia de la Enfermedad de Alzheimer

Atri A, O'Brien J, Sperling R y colaboradores

Archives of Neurology 68(5):599-606, May 2011

En el contexto de las nuevas potenciales terapias para la enfermedad de Alzheimer (EA) se destaca la necesidad de biomarcadores que permitan reconocer en forma temprana la eficacia del tratamiento. Las alternativas terapéuticas pueden modificar de modo agudo o subagudo la función sináptica, lo cual se considera un factor predictivo de la respuesta a largo plazo. La resonancia magnética funcional (RMF) permite identificar las acciones que modulan la función de las redes cerebrales en las primeras etapas de los ensayos clínicos. No obstante, se desconoce la confiabilidad de las pruebas y contrapruebas cuando se aplica la RMF para evaluar tareas específicas.

Los ensayos de RMF asociadas con tareas (RMF-AT) se han enfocado con mayor énfasis en la comparación de grupos de pacientes con EA con cohortes de control integradas por adultos mayores sanos y con deterioro cognitivo leve. Los estudios en los que se evaluaron los efectos de los inhibidores de la colinesterasa sobre la actividad de la RMF dependiente de los niveles de oxígeno consistieron en ensayos exploratorios o experimentales. No se dispone de estudios controlados y aleatorizados.

En el presente análisis, los autores presentan los resultados de la implementación de pruebas de RMF con un diseño a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para determinar la factibilidad y la confiabilidad de las pruebas y contrapruebas en sujetos con EA leve.

En total, 12 personas con EA leve (definida por un puntaje en la escala *Mini-Mental State Examination* [MMSE] de entre 16 y 26) se dividieron de modo aleatorio para integrar el grupo placebo de 12 semanas de seguimiento de un estudio mayor ($n = 24$) y más prolongado (24 semanas) de evaluación mediante RMF de efectos farmacológicos sobre el cerebro. Se excluyeron los individuos con comorbilidades psiquiátricas o somáticas graves o inestables, contraindicaciones para la RMF y uso reciente de medicamentos experimentales, inhibidores de la colinesterasa o antipsicóticos.

El estudio mayor incluía nueve controles llevados a cabo a lo largo de 24 semanas y fue diseñado como un protocolo de grupos paralelos en una etapa inicial de 12 semanas. En esa primera fase, los pacientes había sido divididos para recibir ya sea memantina y donepecilo o bien placebo y

donepecilo. En este subestudio, se consideraron los datos de la RMF efectuadas al comienzo (momento T1) y a las 6 y 12 semanas (momentos T2 y T3, respectivamente) en los miembros del grupo placebo. Los estudios por imágenes se completaron mediante un paradigma de tres situaciones presentadas de modo sucesivo: apareamiento de rostros y nombres, repetición de pares de nombres y rostros y entrecruces de fijación. Se emplearon pruebas conductuales y de memoria, así como se aplicaron evaluaciones clínicas y neuropsicológicas, como las escalas MMSE, *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive* y *Clinical Dementia Ranking* (CDR).

Los análisis principales predefinidos fueron pruebas de la *t* de Student y mapeos de parámetros estadísticos con un nivel de significación de $p < 0.001$ y un umbral de extensión de 5 vóxeles contiguos en áreas de interés del hipocampo. Con fines comparativos, se planificaron análisis secundarios para la corteza precuneiforme bilateral y en la corteza posterior del cíngulo. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclass (CCI) para modelos de magnitud y de extensión de la activación.

Las características iniciales del grupo placebo del estudio principal ($n = 12$) no difirieron de las descritas para la cohorte completa ($n = 24$) o para el grupo de tratamiento ($n = 12$). Todos los participantes incluidos en el estudio principal completaron el protocolo de 24 semanas, con la realización de cuatro estudios de RMF para cada enfermo. Los análisis de confiabilidad se llevaron a cabo en el grupo placebo.

Se señala que los patrones regionales de actividad de nuevos vóxeles por encima de lo esperado (NV-EE) fueron similares a los descritos en otros estudios en los que se empleó un paradigma comparable. Así, se identificaron áreas con significativos NV-EE en el hipocampo a nivel bilateral, en la corteza frontal inferior derecha, en el cíngulo derecho y en la corteza prefrontal derecha. Las diferencias en los mapeos cerebrales globales de activación de NV-EE entre los momentos T1, T2 y T3 permanecieron estables sin signos de asimetrías significativas para la activación entre las sesiones. Los investigadores mencionan que, en los análisis repetidos de varianza, no se identificaron cambios significativos en las regiones de interés del hipocampo entre los tres momentos, en forma independiente del ajuste estadístico por las características iniciales. Los análisis de sensibilidad con un nivel de significación de $p < 0.001$ y un umbral de 5 vóxeles continuos no identificaron diferencias para todas las combinaciones.

Los expertos aseguran que los niveles iniciales elevados en la escala CDR se asociaron con una mayor tasa de disminución de la actividad en el hipocampo derecho (CCI medios para la extensión y la magnitud de 0.33 y 0.67, respectivamente). Sólo en esta área del sistema nervioso central se verificó un incremento de los CCI mediante un ajuste estadístico consistente en la remoción de la interacción entre el puntaje de la escala CDR y el tiempo (CCI medios ajustados para la extensión y la magnitud de 0.59 y 0.87, en ese orden). En cambio, los CCI correspondientes a las regiones precuneiforme y del cíngulo posterior fueron menores y no se modificaron con el ajuste estadístico. Los autores advierten que estas áreas anatómicas constituyen centros relevantes en las redes de conectividad intrínseca en el sistema nervioso central. Agregan que para cualquier nivel de potencia estadística elegido, la detección de cambios en la magnitud de la activación a nivel del hipocampo izquierdo requeriría una cantidad de pacientes de un orden de magnitud superior a la necesaria para los restantes CCI.

Los expertos aseguran que, en función de los datos obtenidos, se demostró la viabilidad de la implementación de la RMF-AT en el contexto de un estudio controlado y

aleatorizado de EA. Los cambios en la actividad en términos de la RMF se evaluaron en forma global y regional, sobre la base de modelos de CCI de extensión y magnitud. En los mapeos cerebrales completos se observó estabilidad, mientras que los CCI ajustados para el hipocampo oscilaron entre 0.6 y 0.9. En el caso del hipocampo derecho, podría requerirse un número reducido de pacientes para detectar cambios con un nivel de potencia estadística del 25% al 50%. De esta manera, los investigadores destacan la factibilidad de una implementación exitosa de este método de diagnóstico por imágenes en sujetos con EA leve en diferentes sesiones extendidas por un período de varias semanas.

Por otra parte, el segundo objetivo del estudio consistió en evaluar la confiabilidad del mapeo cerebral completo por RMF y de las pruebas y contrapruebas en relación con la actividad del hipocampo. Las estimaciones obtenidas podrían ser de utilidad para el diseño y la interpretación de futuros estudios exploratorios en los cuales se considere la RMF como un biomarcador de EA. Los patrones de actividad regional fueron similares a los mencionados en estudios previos y permiten validar el enfoque de la evaluación de cambios en áreas predefinidas del hipocampo y otras regiones asociadas para los efectos de los medicamentos. Las áreas del hipocampo se asociaron con los mayores niveles de CCI, en comparación con otras regiones cerebrales preseleccionadas. Si bien el presente análisis de confiabilidad y viabilidad se focalizó en el hipocampo (una región cerebral esencial para la adquisición e integración de la memoria), en futuros estudios podrían evaluarse áreas de importancia en términos cognitivos y de integración, como las regiones frontales medial e inferior o las áreas parietales mediales y laterales.

Los autores acotan que el modelo estadístico aplicado se dirigió fundamentalmente a la evaluación de la potencial generalización de los resultados, mediante el cálculo de los CCI individuales con modelos de efectos aleatorios. En pacientes con EA leve, la señal del hipocampo derecho, en especial en términos del CCI de magnitud, parece más susceptible a la acción de factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos y podría considerarse un biomarcador exploratorio. En etapas más avanzadas de la enfermedad, esta correlación podría atenuarse debido a los posibles cambios en la señal inducidos por las variaciones en los niveles de oxigenación dependientes del flujo sanguíneo. En modelos de evaluación de fármacos experimentales con potenciales efectos sintomáticos subagudos, el intervalo de 4 a 8 semanas es suficiente para la detección de señales de eficacia clínica.

Por otra parte, se advierte que la interacción del puntaje inicial en la escala CDR con una menor señal de RMF en el hipocampo derecho no parece atribuible a falta de precisión o confiabilidad del método, sino a una probable variación real. La observación de una mayor disminución en la actividad de esa área del sistema nervioso en sujetos con mayor discapacidad inicial coincide con lo señalado en estudios previos en los que se aplicó RMF.

Si bien se reconocen las limitaciones metodológicas del ensayo, los autores afirman que las pruebas y contrapruebas evaluadas en individuos con EA leve se asocian con un nivel moderado a elevado de confiabilidad en este paradigma de RMF. Sobre la base de estos datos, se propone la utilización de este método diagnóstico como potencial biomarcador en los ensayos controlados y aleatorizados con el fin de detectar el efecto agudo o subagudo de un fármaco sobre el cerebro. En combinación con otros métodos experimentales, la RMF podría contribuir a la creación de programas para elaborar nuevas terapias para la EA.

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 la forma más común de deterioro cognitivo leve en las personas de 85 años o más?	A) El deterioro cognitivo mnésico de múltiples dominios. B) El deterioro cognitivo mnésico de un único dominio. C) El deterioro cognitivo no mnésico de múltiples dominios. D) Todas las formas son igualmente frecuentes.
2	¿Cuál es la evolución más común de la encefalomiелitis diseminada aguda en los niños?	A) La mayoría fallece en el transcurso de los 3 meses. B) La mayoría fallece en el transcurso de los 6 meses. C) La mayoría presenta con posterioridad esclerosis múltiple. D) La mayoría se recupera por completo.
3	¿Cuáles son las mediciones de la apnea obstructiva del sueño que mejor se asocian con el síndrome metabólico?	A) El índice de apnea e hipopnea. B) El índice de desaturación de oxígeno. C) La saturación mínima de oxígeno. D) Todas ellas.
4	¿Cuáles son los rasgos de la personalidad más comunes en los pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión?	A) El neuroticismo. B) La menor extroversión. C) Ambos rasgos. D) Depende de la edad y de la gravedad de la enfermedad neurológica.
5	¿Cuál es el principal factor de riesgo para la coexistencia entre el autismo y la epilepsia?	A) La discapacidad intelectual. B) La aparición de epilepsia después del primer año de vida. C) La discapacidad motora. D) A y C son correctas.
6	¿En qué pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) existe una correlación entre el equilibrio y la capacidad funcional?	A) En los sujetos con EA leve. B) En los sujetos con EA moderada. C) En todos los sujetos con EA. D) Depende de la edad.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	El deterioro cognitivo mnésico de múltiples dominios.	En un estudio reciente en mujeres de 85 años o más, el trastorno cognitivo mnésico de múltiples dominios fue la forma más común.	A
2	La mayoría se recupera por completo.	En un estudio reciente en niños tailandeses, la mayoría de los niños con encefalomiелitis diseminada aguda se recuperó sin secuelas.	D
3	Todas ellas.	La gravedad de la apnea-valorada con estos parámetros- se asocia con el síndrome metabólico.	D
4	Ambos rasgos.	Los sujetos con enfermedad de Parkinson y depresión parecen tener más neuroticismo y menor extroversión, en comparación con los pacientes sin depresión y los controles sanos.	C
5	La discapacidad intelectual.	Según datos de dos revisiones recientes, el principal factor de riesgo para la coexistencia entre el autismo y la epilepsia es la discapacidad intelectual. Los estudios clínicos recientes indicaron que los niños con epilepsia de comienzo temprano (en el primer año de vida) constituyen un grupo de alto riesgo para la aparición de autismo, asociado generalmente con alteraciones cognitivas.	A
6	En los sujetos con EA moderada.	En un estudio reciente en una población muy bien seleccionada de pacientes con EA, sólo se comprobó una correlación entre las caídas y los trastornos del equilibrio en los enfermos con EA moderada.	B