

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Neurología

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

Volumen 1, Número 3, Febrero 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 3

## Artículos distinguidos

**A - Estimulación del Sistema Nervioso para el Control de la Epilepsia Refractaria**  
*Jerome V. Murphy, SIIC*..... 4

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

**1 - Recomendaciones de la European Federation of Neurological Societies para el Tratamiento del Estado Epiléptico en Adultos**  
*Meierkord H, Boon P, Holtkamp M y colaboradores*  
*European Journal of Neurology* 17(3):348-355, 2010..... 7

**2 - El Papel de la Luz Ambiental en el Sueño y la Salud: Efectos del Envejecimiento Ocular y la Cirugía de Cataratas**  
*Turner P, Van Someren E, Mainster M*  
*Sleep Medicine Reviews* 14(4):269-280, 2010..... 9

**3 - Influencia de la Calidad del Sueño, la Duración del Sueño y la Somnolencia sobre el Rendimiento Escolar en Niños y Adolescentes: Metanálisis**  
*Dewald J, Meijer A, Bögels S*  
*Sleep Medicine Reviews* 14(3):179-189, Jun 2010..... 10

**4 - Causas y Evolución de la Insuficiencia Respiratoria Neuromuscular Aguda**  
*Cabrera Serrano M, Rabinstein A*  
*Archives of Neurology* 67(9):1089-1094, Sep 2010..... 12

**5 - Colistina Intratecal para el Tratamiento de la Infección del Sistema Nervioso Central por *Acinetobacter baumannii*: Serie de Casos y Revisión Sistemática**  
*Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy L*  
*Clinical Microbiology and Infection* 16(7):888-894, Jul 2010..... 14

**6 - Complicaciones Neurológicas y Musculares de la Influenza A (H1N1) 2009 Pandémica**  
*Davis L*  
*Current Neurology and Neuroscience Reports* 10(6):476-483, Nov 2010..... 15

**7 - Clasificación de las Hemorragias Subaracnoideas no Aneurismáticas: Correlación entre la Tomografía Computarizada y la Evolución Clínica**  
*Nayak S, Kunz A, Killer M y col.*  
*Clinical Radiology* 65(8):623-628, Ago 2010..... 17

**8 - Afectación de la Consolidación de la Memoria Off-Line en Caso de Depresión**  
*Dresler M, Kluge M, Steiger A y col.*  
*European Neuropsychopharmacology* 20(8):553-561, Ago 2010..... 19

**9 - Demencia Frontotemporal y Afasia Progresiva Primaria: Actualización**  
*Kirshner H*  
*Current Neurology and Neuroscience Reports* 10(6):504-511, Nov 2010..... 21

## Novedades seleccionadas

**10 - Actualizan los Conocimientos Fisiológicos y los Aspectos Prácticos Relacionados con el Hábito de la Siesta**  
*Ficca G, Axelsson J, Vitiello M y col.*  
*Sleep Medicine Reviews* 14(4):249-258, 2010..... 23

**11 - Describen las Consecuencias a Largo Plazo de los Traumatismos de Cráneo Repetidos**  
*DeKosky S, Ikonomic M, Gandy S*  
*New England Journal of Medicine* 363(14):1293-1296, Sep 2010..... 24

**12 - Fiabilidad de la Evaluación del Funcionamiento Cognitivo por Vía Telefónica**  
*Wilson R, Leurgans S, Bennett D y col.*  
*Archives of Neurology* 67(7):855-861, Jul 2010..... 25

**13 - Importancia del Tratamiento Rápido y Eficaz de los Niños con Estado Epiléptico**  
*Abend N, Huh J, Helfaer M, Dlugos D*  
*Pediatric Emergency Care* 24(10):705-721, 2008..... 26

Contacto Directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas Correctas..... 30

## Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	6, 11
Atención Primaria.....	3, 6, 10, 11
Bioquímica.....	5, 6
Cardiología.....	6
Cuidados Intensivos.....	5, 7, 13
Diagnóstico por Imágenes.....	7
Diagnóstico por Laboratorio.....	5
Educación Médica.....	3
Emergentología.....	1, 4, 1
Epidemiología.....	3, 5
Farmacología.....	13
Geriatría.....	2, 10, 12
Infectología.....	5, 6
Medicina del Trabajo.....	10
Medicina Deportiva.....	11
Medicina Familiar.....	2, 3, 10
Medicina Farmacéutica.....	13
Medicina Interna.....	4, 10-12
Neurocirugía.....	7, 11
Pediatría.....	3, 13
Salud Mental.....	A, 8, 9, 12





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

**Trabajos Distinguidos**

Serie

**Neurología**

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### 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 Zufardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

  
Información adicional en  
www.siicsalud.com

  
Artículo completo en  
www.siic.info

### 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

www.siicsalud.com/tit/revfactoresderiesgo.htm

## 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 - Estimulación del Sistema Nervioso para el Control de la Epilepsia Refractaria


Jerome V. Murphy, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** MD, Children's Mercy Hospital, Kansas City, EE.UU.

**Otro trabajo de su autoría:** Murphy JV, Patil AA. Improving the lives of patients with medically refractory epilepsy by electrical stimulation of the nervous system, *Expert Rev Med Devices* 2(2):175-89, 2005.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/74281](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/74281)

**Participó en la investigación:** Arun Angelo Patil, Professor of Neurosurgery. University of Nebraska Medical Center, Omaha, EE.UU.

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

#### Abstract

*Vagal nerve stimulation (VNS), an indirect stimulation of the brain, proved effective in animal models of epilepsy, and then in open, as well as double-blinded trials, in over 450 patients. The benefit, seizure reduction, improved for at least 1 1/2 years with almost 50% of treated patients achieving about a 50% reduction in seizure frequency. Other benefits are: seizure termination and improved mood. Benefits have been shown in children and adults with partial and generalized epilepsies, and in specific epilepsy syndromes. Implantation is easy. The method of action is largely unknown, although VNS appears to alter metabolic activity in specific brain nuclei. The improvement in mood has led to its approved use in patients with severe depression. Deep brain stimulation (DBS) is under investigation as an alternate method for controlling medically refractory seizures. It is based on the observation that thalamic stimulation can influence the EEG over a wide area. Several thalamic nuclei, as well as the amygdalahippocampus complex, caudate nucleus, and substantia nigra, have been the object of stimulation, all holding promise in the treatment of medically refractory epilepsy. Intraoperative brain imaging is essential and the procedure is done under local anesthesia. Experience with DBS is limited, but growing.*

A comienzos de la década del 80, Zabara demostró que la estimulación del nervio vago izquierdo en perros podía terminar las epilepsias provocadas por la administración intravenosa de fenilketotetrazol.<sup>1</sup> Con posterioridad, este beneficio también fue demostrado en otros modelos de epilepsia en animales.<sup>5-8</sup> La estimulación pudo detener y evitar las convulsiones. En 1987, el doctor Zabara y Resse Terry

**Patrocinio:** El Dr. Murphy recibió apoyo para la investigación, honorarios y reembolsos del consejo asesor de *Cyberonics*, fabricante del equipamiento utilizado en estimulación del nervio vago.

#### Resumen

La estimulación del nervio vago (ENV), una estimulación indirecta del cerebro, demostró ser efectiva en modelos de epilepsia con animales y, posteriormente, en un estudio de tipo abierto y en ensayos a doble ciego con más de 450 pacientes. El beneficio, valorado por la disminución en el número de episodios convulsivos, se mantuvo por al menos un año y medio; aproximadamente el 50% de los pacientes tratados logró una reducción de casi el 50% en la frecuencia de las convulsiones. Otros beneficios fueron: la terminación de las convulsiones y la mejoría en el estado de ánimo. Los beneficios se demostraron en niños y adultos con epilepsias generalizadas y parciales y en síndromes epilépticos específicos. El procedimiento de implante es sencillo. El mecanismo de acción es desconocido, aunque la ENV parece alterar la actividad metabólica en núcleos cerebrales específicos. La mejoría en el estado de ánimo llevó a que su uso fuese aprobado en pacientes con depresión grave. La estimulación cerebral profunda (ECP) está en investigación como método alternativo para el control de las convulsiones refractarias a la medicación. Se basa en que la estimulación talámica puede influir sobre el EEG en un área extensa. Diversos núcleos talámicos, así como el complejo amígdala-hipocampo, el núcleo caudado y la sustancia negra fueron objeto de la estimulación, con resultados promisorios en el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico. El procedimiento se realiza bajo anestesia local y es esencial la obtención de imágenes cerebrales intraoperatorias. La experiencia con la ECP es limitada, pero creciente.

fundaron *Cyberonics*, fabricante del equipo utilizado para la estimulación del nervio vago (ENV), y un año más tarde el primer ser humano con epilepsia refractaria a la terapéutica médica fue tratado con ENV.<sup>10</sup>

Posteriormente se realizó un estudio piloto.<sup>11</sup> Ese ensayo abierto demostró el beneficio y la tolerabilidad de este tratamiento. La compañía organizó 2 ensayos sucesivos y exitosos, de diseño a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, en pacientes con epilepsia refractaria a fármacos y convulsiones parciales. En el primer ensayo –EO3– fueron incluidos e implantados 115 pacientes. Los participantes

del grupo control no se beneficiaron, pero en el grupo de tratamiento activo se demostró un beneficio estadísticamente significativo durante la fase aguda de 3 meses de duración.<sup>12</sup> Esto provocó la aprobación de la técnica de ENV en Europa, pero la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense solicitó un segundo estudio antes de aprobar la técnica para su empleo en los EE.UU.

El estudio EO5 fue similar, pero más sólido. Ciento noventa y seis pacientes completaron el ensayo de 3 meses y de diseño a doble ciego. La retención en el tratamiento con ENV excedió todos los ensayos previos con drogas antiepilépticas y la dieta cetogénica. En estos participantes se realizaron además estudios de función pulmonar, intestinal y monitoreo cardíaco Holter de 24 horas. El tratamiento resultó ser eficaz y bien tolerado, sin detectarse cambios cardíacos, intestinales y pulmonares.<sup>13</sup> En julio de 1997 la FDA aprobó este tipo de terapia.

La ENV está indicada, según consta en su embalaje, como terapéutica adyuvante en pacientes de al menos 12 años con convulsiones parciales refractarias a los fármacos, lo que concuerda con las condiciones de los ensayos a doble ciego realizados. Sin embargo, la mayoría de los aseguradores de salud en este país aprobarán el empleo de ENV en pacientes menores de 12 años.<sup>19</sup>

*Cyberonics* realizó un estudio de empleo –el EO4– en el cual pacientes con convulsiones refractarias de cualquier tipo, y de al menos 2 años podrían recibir ENV. Los pacientes actuaron como sus propios controles, lo que permitió observaciones en más tipos de epilepsia y demostró la eficacia –aunque sin control– en las epilepsias generalizadas.<sup>21</sup>

En estos estudios de preaprobación, los efectos adversos incluyeron cervicalgia, sensación de falta de aire y tos. Todos los síntomas desaparecieron con el tiempo y ninguno provocó la finalización de ENV. Un cambio esperado fue la alteración en la voz cuando el generador provocó una descarga.<sup>13</sup>

A pesar de las mejorías notables en el control de las convulsiones en estos ensayos controlados y de corta duración, fue importante aprender si los beneficios eran temporarios o persistentes. El seguimiento prolongado de hasta 3 años mostró que el beneficio observado durante los 3 primeros meses persistió y prolongó el período de control de las convulsiones por hasta 2 años. Al final, el 44% de estos pacientes presentaron respuestas, es decir, tuvieron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de los episodios.<sup>23</sup>

Una vez que la ENV fue aprobada para su empleo en la epilepsia refractaria, se publicaron trabajos acerca de su uso en pacientes menores de 12 años y en tipos específicos de epilepsia. En un informe realizado en 100 niños se observó un beneficio similar entre niños menores y mayores de 12 años.<sup>22,25</sup> Las epilepsias refractarias debidas a otros trastornos específicos también mejoraron, como las presentes en el síndrome de Lennox-Gastaut,<sup>37</sup> esclerosis tuberosa,<sup>43</sup> hamartomas hipotalámicos<sup>39</sup> y crisis de ausencia.<sup>35</sup>

Las complicaciones publicadas sobre la ENV son infrecuentes. Se han citado infección,<sup>52,57,58</sup> parálisis de las cuerdas vocales,<sup>11</sup> bradicardia,<sup>66</sup> asistolia,<sup>67</sup> diarrea,<sup>74</sup> espasmo del diafragma,<sup>61</sup> disforia grave y neuralgia glossofaríngea.<sup>76</sup> La mayoría de las parálisis de las cuerdas vocales mejoraron con el tiempo. La bradicardia intraoperatoria mejoró con la administración de atropina. Los cables y el generador se removieron en la mayoría de los pacientes con asistolia intraoperatoria. Las infecciones se trataron con antibióticos endovenosos, remoción del generador e implante posterior. El espasmo diafragmático y la diarrea requirieron la extracción del equipo.

Se han descrito cambios asintomáticos en el patrón respiratorio,<sup>69</sup> en la frecuencia cardíaca<sup>68</sup> y en la variabilidad

de esta última. Debido a la potencial lesión térmica del nervio vago izquierdo, se pueden realizar resonancias magnéticas del cerebro sólo con bobinas o espirales de envío y recepción. La realización de resonancias magnéticas corporales no está recomendada; por razones similares la diatermia está prohibida.

Los beneficios más allá de la mejoría en la frecuencia de los episodios convulsivos incluyen la mejoría en el estado de alerta<sup>48</sup> y en la memoria de reconocimiento.<sup>49</sup> Estos cambios fueron documentados a través de pruebas psicológicas y de polisomnografía.

El implante quirúrgico del generador y de sus cables es un procedimiento relativamente sencillo, consume cerca de una hora, y los pacientes pueden retornar a sus domicilios una vez que recobran el estado de alerta.<sup>51</sup> En muchos centros, el generador se enciende cuando los pacientes se recuperaron de la anestesia general. Se los controla a las 2 semanas, y se aumenta el voltaje hasta el máximo que puedan tolerar. Si la mejoría es notable, se puede intentar la reducción de los fármacos empleados. En la mayoría de los pacientes, la ENV no es una alternativa a los agentes antiepilépticos, y la reducción de estos últimos es mínima.<sup>25</sup>

Luego del implante, el paciente abandona el hospital con un imán potente que cuando está colocado por encima del generador evita su descarga, o que cuando se le da un golpe, el generador descarga una corriente preestablecida. De la tercera parte a la mitad de los pacientes señalan que este golpe puede terminar con una convulsión.<sup>25</sup> Cuando el generador descarga, la voz cambia. La colocación de un imán sobre el generador detiene la descarga periódica durante el tiempo que permanece allí colocado, lo que permite que el paciente cante o que intervenga en un discurso ceremonial. Los parámetros previos a la estimulación se recuperan una vez que el imán se remueve.

El generador actual dura hasta 11 años, lo que depende de los parámetros actuales y del empleo del imán. En las visitas de seguimiento, dicho generador se controla a través de un lector óptico de mano conectado a una computadora. Con este dispositivo se puede cambiar el voltaje y se puede determinar el resto del tiempo de funcionamiento del generador. Si no es detectado a tiempo, las convulsiones del paciente empeorarán luego de que el generador deje de funcionar.

Es escaso el conocimiento que se posee acerca del funcionamiento del generador. En los estudios por tomografía por emisión de positrones (TEP) se observa un aumento del metabolismo talámico, y parece que el grado de respuesta se relaciona con la mejoría en el control de las convulsiones.<sup>83,85</sup> No existen explicaciones satisfactorias para la disminución continua de las convulsiones durante los 2 primeros años. Otros cambios se observaron con las imágenes dinámicas por resonancia magnética, en las concentraciones de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo<sup>85</sup> y con la estimulación magnética de la corteza cerebral.<sup>88</sup>

¿En qué pacientes se puede considerar la ENV? Si un paciente no presenta respuesta a tres drogas antiepilépticas es improbable que se logre el control de las convulsiones con una cuarta, quinta o sexta droga o con una combinación de ellas.<sup>89</sup> En este punto deben considerarse los tratamientos no farmacológicos, como la resección quirúrgica, la dieta cetogénica y la ENV. La cirugía es la intervención que con mayores probabilidades provocará la resolución de las convulsiones, pero no todos los pacientes presentan un foco epileptogénico potencialmente reseccable. La dieta cetogénica es restrictiva, y la retención a largo plazo es relativamente baja.<sup>93</sup> Cuando se considera que la epilepsia de un paciente es refractaria al tratamiento médico, debe crearse un plan de acción y actuar en consecuencia.

Otras estimulaciones cerebrales experimentales para los casos con epilepsia refractaria al tratamiento médico incluyen la estimulación eléctrica de diversas áreas de la corteza. Cooper fue el primero en introducir la estimulación directa del cerebro para la terapéutica de las convulsiones. Se utilizó el cerebelo, y cerca de la mitad de los pacientes lograron una reducción de al menos el 50% en sus episodios convulsivos. Desafortunadamente, estos estudios carecieron de una población control, y no se ha convertido en una terapéutica popular con el tiempo.<sup>111,112</sup> Los estudios de diseño a doble ciego y pequeños no mostraron beneficio.<sup>121</sup>

Otros objetivos para la estimulación eléctrica han sido el núcleo talámico anterior, el núcleo talámico centromediano,<sup>122,127-131</sup> el complejo amígdala-hipocampo,<sup>133</sup> el núcleo caudado<sup>134-136</sup> y el núcleo reticular del tálamo.<sup>137</sup> Algunas de estas áreas sólo fueron ensayadas en animales. Los estudios realizados en seres humanos han sido exitosos, pero carecen de controles adecuados. En la actualidad se

está llevando a cabo un estudio nacional y prospectivo. Si las mejorías son iguales a las observadas con ENV, uno podría cuestionarse el uso de esta estimulación cerebral directa mucho más compleja.

De acuerdo con los estudios realizados en animales, otros nervios –aparte del vago– han sido propuestos como blancos apropiados para la estimulación intermitente; estos nervios son el noveno nervio craneano<sup>143</sup> y el trigémino.<sup>144</sup> Se carece de datos en los seres humanos.

Se encuentran en elaboración equipos capaces de detectar la aparición de convulsiones. El origen de la convulsión, o la corteza apropiada, son estimuladas por vía eléctrica. Esto evitará la expresión clínica de este fenómeno.<sup>146-147</sup> En este sentido, el cerebro sólo se estimula cuando se detecta la aparición de una convulsión, y no sobre la base de un programa fijo, como en la ENV. El equipo necesario para la detección de epilepsias es demasiado grande para ser implantado, y los ensayos realizados sólo son a corto plazo.

Los autores manifiestan que *“el Dr. Murphy ha recibido honorarios y apoyo para investigación de parte de Cyberonics”*.

Recepción: 20/5/2005 - Aprobación: 18/4/2006

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

## Bibliografía

- Zabara J. Inhibition of repetitive seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 33:1005-1012, 1992.
- Chase MH, Sterman MB, Clemente CD. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* 16:36-49, 1996.
- Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Sterman MB. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Research* 5:236-249, 1967.
- Zabara J, Chaffee, Jr. RB, Tansy MF. Neuroinhibition in the regulation of emesis. *Space Life Sci* 3:282-292, 1972.
- Woodbury JW, Woodbury DM. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulating and recording. *PACE* 14:94-107, 1991.
- Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 31(Suppl.2):S7-S19, 1990.
- Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* 31(Suppl.2):S20-S26, 1990.
- McClachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 34:918-923, 1993.
- Dedeurwaerdere S, Vonck K, Claeys P et al. Acute vagus nerve stimulation does not suppress spike and wave discharges in “Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg”. *Epilepsia* 59:191-198, 2004.
- Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results. *Epilepsia* 31(Suppl.2):S40-S43, 1990.
- Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurol* 43:1338-1345, 1993.
- Ben-Medachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 35:616-626, 1994.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schacter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology* 51:48-55, 1998.
- Rodin EA, Rim CS, Rennick PM. The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: results of a double-blind study. *Epilepsia* 15:547-561, 1974.
- Schmidt D, Jacob R, Loiseau P et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory epilepsy: a European double blind trial. *Epilepsy Res* 15:67-73, 1993.
- Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Epilepsia* 35:113-121, 1994.
- Schachter SC, Vasquez B, Fisher RS et al. Oxcarbazepine. Double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy for partial seizures. *Neurology* 52:732-737, 1999.
- Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ et al. The efficacy of the ketogenic diet – 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 102:1353-1363, 1998.
- Physician’s Manual, NeuroCybernetic Prosthesis System, Model 200 January 2002.
- Tecoma ES, EO4 VNS study group. Vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy: results of an open label, multicenter (EO4) study of 124 patients. *Neurology* 52 Suppl.2:A239, 1999.
- Labar D, Murphy J, Tecoma E, EO4 VNS Study Group. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. *Neurology* 52:1510-1512, 1999.
- Murphy JV, the Pediatric VNS Study Group. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr* 134:563-566, 1999.
- DeGiorgio CM, Schacter SC, Handforth E et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 41:1195-1200, 2000.
- Morris GL, Mueller WM, the Vagus Stimulation Study Group Eo1 – E05. *Neurology* 53:1731-1735, 1999.
- Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy. The first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:560-564, 2003.
- Helmets SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy. *J Child Neurol* 16:843-848, 2001.
- Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagal nerve stimulation in Epilepsy Patients. A 12-year observation. *Neurology* 63:1124-1126, 2004.
- Labar D. Vagal nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 13:392-398, 2003.
- Heck C, Helmers C, Degiorgio C. VNS stimulation therapy, epilepsy and device parameters. *Neurology* 59(Suppl. L4):531-537, 2002.
- DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, et al. Vagal nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia* 42:1017-1020, 2001.
- Takaya M, Terry W, Naritoku. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 37:1111-6, 1996.
- DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: random comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* (in press).
- Holmes MD, Silbergeld DL, Drouhard D, et al. Effects of vagal nerve stimulation in adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 13:340-345, 2004.
- Labar D, Fraser R, Li M, Nikolac B, Ponticello L. Vagus nerve stimulation for typical absence seizures (abstract). *Epilepsia* 42:(Suppl.7):205, 2001.
- Parain D, Blondeau C, Peudenier S, Delangre T, Vagus nerve stimulation in refractory absence epilepsy (abstract). *Epilepsia* 44(Suppl.9):326, 2003.
- Hosain S, Nikalov B, Harden C, et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 15:509-512, 2000.
- Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagal nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 42:1148-1152, 2001.
- Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* 3:475-479, 2002.
- Murphy JV, Wheless JW, Schmoll CM. Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 23:167-8, 2000.
- Donaire A, Kotagal P, Loddenkemper T, et al. Clinical presentation of epilepsy patients with hypothalamic hamartomas (abstract). *Epilepsia* 43(Suppl.7):167-168, 2002.



# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Recomendaciones de la *European Federation of Neurological Societies* para el Tratamiento del Estado Epiléptico en Adultos

Meierkord H, Boon P, Holtkamp M y colaboradores

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania; Ghent University Hospital, Gent, Bélgica

[EFNS Guideline on the Management of Status Epilepticus in Adults]

*European Journal of Neurology* 17(3):348-355, Mar 2010

*El tratamiento de los pacientes con estado epiléptico debe ser inmediato y eficaz. Los anticonvulsivos son opciones terapéuticas de primera línea para estos pacientes. No obstante, su empleo resulta insatisfactorio en hasta el 45% de los casos. Esto genera un cuadro aún más difícil de tratar denominado estado epiléptico refractario.*

Los índices de morbilidad asociados con el estado epiléptico (EE) convulsivo generalizado (EECG) y no convulsivo (EENC) son significativos. Según lo estimado en la población europea, la incidencia anual de EECG y EENC varía entre 3.6 y 6.6 y entre 2.6 y 7.8 por 100 000, respectivamente. La morbilidad asociada con el EE depende en gran medida de la etiología y las características del cuadro clínico y de la edad del paciente. Por este motivo, los índices de mortalidad observados en los diferentes estudios son heterogéneos. Entre los predictores de mortalidad se destaca la edad avanzada, la necesidad de ventilación mecánica y el índice elevado de comorbilidad.

El EE resultaría del fracaso de los procesos inhibitorios que normalmente limitan las crisis epilépticas. Durante las crisis se observa una disminución gradual de la cantidad de receptores gabaérgicos de tipo A (GABA-A) en la membrana sináptica. Como resultado, disminuye la inhibición gabaérgica y aumenta la actividad epiléptica. La disminución de receptores GABA-A postsinápticos también genera resistencia progresiva a los fármacos. Otro hallazgo a destacar vinculado con las crisis es el aumento de la cantidad de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y de la capacidad excitatoria de las sinapsis, con la consiguiente aparición de crisis sostenidas. El aumento de estos receptores puede constituir un objetivo terapéutico para los pacientes con EE.

El tratamiento de los pacientes con EE debe ser inmediato y eficaz. Los anticonvulsivos son opciones terapéuticas de primera línea para estos pacientes. No obstante, su empleo resulta insatisfactorio en hasta el 45% de los casos. Esto genera un cuadro aún más difícil de tratar denominado EE refractario. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las opciones terapéuticas para los pacientes adultos con EECG y EENC.

#### Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre el tratamiento de los pacientes con EE en las bases de

datos Medline y EMBASE. También se consultaron el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *International League Against Epilepsy* (ILAE) y la *American Academy of Neurology* (AAN). En cada caso se evaluó y clasificó la información vinculada con las intervenciones y recomendaciones terapéuticas. Con el fin de alcanzar un consenso terapéutico se propusieron recomendaciones específicas que fueron divulgadas en un panel de expertos. Cada panelista evaluó y comentó las recomendaciones con el fin de lograr un consenso progresivo. Finalmente, las recomendaciones elaboradas fueron enviadas a los miembros del comité científico de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS). Los aportes de la EFNS se incorporaron a la versión actual de las recomendaciones.

#### Definición de EE

Según la *Commission on Classification and Terminology* de la ILAE, el EE se define en presencia de crisis lo suficientemente prolongadas o repetidas para impedir la recuperación entre episodios. Dado que el daño neuronal irreversible tiene lugar luego de 30 minutos de actividad epiléptica, muchos autores consideran dicho período para definir el EE. No obstante, también se informó que el cese espontáneo de las crisis generalizadas es improbable una vez que transcurren 5 minutos, momento en el cual se requiere la administración de antiepilépticos (AE). Por lo tanto, algunos autores propusieron el empleo de dicho lapso para definir el EE.

En caso de EENC, el diagnóstico está basado en los cambios conductuales y mentales y la actividad epiléptica continua verificada mediante electroencefalograma (EEG). El EENC puede caracterizarse por crisis de ausencia, parciales complejas o sutiles. El tipo más frecuente de EE es el parcial complejo (EEPC). En ausencia de tratamiento adecuado, el EEPC puede evolucionar hacia un cuadro de EENC sutil y al coma. Finalmente, el EE refractario puede definirse ante el fracaso del tratamiento con dos o tres AE y una duración mínima del cuadro clínico de una o dos horas, aunque no existe una definición adecuada.

#### Resultados

##### Tratamiento inicial de los pacientes con EECG

De acuerdo con la información obtenida en diferentes estudios, la eficacia del tratamiento intravenoso con 0.1 mg/kg de lorazepam, 15 mg/kg de fenobarbital o 0.15 mg/kg de diazepam seguido de la administración de 18 mg/kg de fenitoína no difiere de manera significativa. En cambio, el empleo inicial de fenitoína es menos eficaz en comparación con la administración de lorazepam. En cuanto al tratamiento prehospitalario de los pacientes con EECG, la administración intravenosa de 2 mg de lorazepam o 5 mg de diazepam resultó significativamente superior en comparación con la de placebo. En otro estudio, la administración de 30 mg/kg de



+ Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

ácido valproico o 18 mg/kg de fenitoína resultó en el cese del EE en el 66% y 42% de los pacientes, respectivamente. Otros autores compararon dosis de ambos AE similares a las mencionadas y obtuvieron resultados equivalentes entre los fármacos. No obstante, existen limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados.

#### **Tratamiento inicial de los pacientes con EEPC**

No se hallaron estudios al respecto.

#### **Tratamiento inicial de los pacientes con EE sutil**

De acuerdo con los resultados de un estudio, la administración intravenosa de lorazepam 0.1 mg/kg, diazepam 0.15 mg/kg seguido por fenitoína 18 mg/kg, fenobarbital 18 mg/kg y fenitoína 18 mg/kg sólo fue útil en el 8% al 24% de los casos, sin diferencias significativas entre los fármacos. No obstante, es posible que algunos de los participantes hayan recibido AE con anterioridad al estudio.

#### **Efectos adversos del tratamiento inicial de los pacientes con EE**

La información disponible permite indicar que en caso de EEG notorio, el tratamiento farmacológico se asoció con la aparición de hipoventilación, hipotensión y arritmias en el 10% al 17%, 26% al 34% y 2% al 7% de los casos, en el mismo orden. Dichos cuadros fueron más frecuentes en pacientes con EE sutil. No se observaron diferencias significativas en la distribución de los eventos adversos ante la administración de lorazepam, diazepam seguido de fenitoína, fenobarbital o fenitoína. Además, el empleo de benzodiazepinas fuera del ámbito hospitalario no generó más complicaciones que la administración de placebo. Finalmente, la aparición de hipotensión, arritmias o depresión respiratoria tuvo lugar en el 10.6%, 10.3% y 22.5% de los pacientes tratados con lorazepam, diazepam y placebo, respectivamente.

#### **EE refractario**

Los pacientes con EE refractario deben recibir anestésicos para evitar las consecuencias agudas y crónicas del cuadro clínico. Entre dichas consecuencias se mencionan el edema pulmonar y las arritmias cardíacas. Dado que se desconoce la correlación entre la duración del EE y el daño neuronal, se recomienda el tratamiento anestésico intensivo ante la ausencia de respuesta luego de una a dos horas de iniciada la terapia. La estrategia a aplicar dependerá del tipo de EE y de las características del paciente. Por ejemplo, en caso de EEPC, la anestesia puede suponer un riesgo superior en comparación con la continuidad de la actividad epiléptica no convulsiva.

Algunos autores informaron la utilidad de continuar el tratamiento con fármacos no anestésicos. De todos modos, la información es limitada y heterogénea. Entre los agentes no anestésicos evaluados en estos casos se incluye el fenobarbital, cuya eficacia no pudo definirse. El empleo de ácido valproico tampoco fue caracterizado con precisión, aunque en un estudio se observó un resultado favorable en el 88% de los pacientes que no habían respondido al diazepam.

El levetiracetam es un AE de segunda generación cuya administración por vía oral resulta eficaz en pacientes con crisis parciales o generalizadas. Entre las ventajas de su empleo se destaca el perfil no sedativo y la ausencia de interacciones significativas con otros fármacos. De acuerdo con los resultados de un estudio retrospectivo, el tratamiento con dosis de carga de 250 a 1 500 mg de levetiracetam por vía intravenosa resultó útil en pacientes refractarios a las benzodiazepinas. Asimismo, en un estudio prospectivo y de observación se informó la utilidad de la administración de 2 500 mg de levetiracetam por vía intravenosa en un lapso de 5 minutos a pacientes con diferentes formas clínicas de

EE. Tanto en el estudio retrospectivo como en el estudio prospectivo, el fármaco no generó efectos adversos de importancia. Debe considerarse que el levetiracetam aún no se encuentra aprobado para el tratamiento de los pacientes con EE. Esto último también es válido para la lacosamida, cuya eficacia se observó en un paciente con EE no convulsivo.

La mayoría de los expertos recomienda el empleo de anticonvulsivos anestésicos como los barbitúricos, el propofol y el midazolam en pacientes con EE refractario. Lamentablemente, los estudios de comparación sobre el tratamiento con dichos fármacos son escasos. De acuerdo con la información disponible, la anestesia con tiopental se asoció con la desaparición de la actividad epiléptica una vez interrumpida la infusión de la droga. El tratamiento generó hipotensión e inmunosupresión en algunos casos. En otro estudio, el midazolam permitió la inhibición de la actividad epiléptica en todos menos un paciente, sin efectos adversos de importancia. La anestesia con propofol también resultó útil para suprimir la actividad epiléptica pero generó hipotensión en algunos casos. También se informó que el pentobarbital es más eficaz que el midazolam o el propofol para prevenir la aparición de crisis subintraentes en pacientes con EE refractario. No obstante, el pentobarbital generó más efectos adversos que los otros fármacos. La mortalidad general de los pacientes con EE refractario sería 48%. No se observó asociación entre el fármaco utilizado y el riesgo de muerte.

La utilidad de los AE con mecanismos de acción gabaérgicos disminuye en caso de EE debido a la disminución progresiva de receptores GABA-A. En pacientes con EE avanzado, cuando la cantidad de receptores NMDA aumenta, pueden ser útiles los antagonistas específicos como la ketamina.

#### **Recomendaciones terapéuticas**

Los pacientes con EE deben recibir soporte ventilatorio y hemodinámico y monitorización de gases arteriales y EEG. La administración intravenosa de glucosa y tiamina y la evaluación del nivel de AE, electrolitos y magnesio no deben dejarse de lado, al igual que la evaluación de las funciones hepática y renal. La identificación de la causa es prioritaria para administrar el tratamiento adecuado.

En caso de EEG se recomienda administrar 0.1 mg/kg de lorazepam por vía intravenosa, aunque la dosis se deberá ajustar a la condición clínica general del paciente. De no ser posible el empleo de lorazepam, se recomienda administrar 10 mg de diazepam seguido de 18 mg/kg de fenitoína a un ritmo de infusión de 50 mg/min o una dosis equivalente de fosfenitoína. Mientras que la infusión de lorazepam requiere 5 minutos, la infusión de diazepam y fenitoína demora unos 40 minutos. En la medida de lo posible, el tratamiento debe iniciarse en el ámbito prehospitalario mediante la administración de 2 mg de lorazepam o 5 mg de diazepam. El tratamiento inicial de los pacientes con EEPC es similar al de aquellos con EEG. En caso de EE sutil posterior al EEG, la mayoría de los pacientes tendrá antecedente de tratamiento anticonvulsivo. De lo contrario, se recomienda iniciar el mismo tratamiento indicado en caso de EEG.

En ausencia de respuesta al tratamiento en caso de EEG será necesaria la internación en la unidad de cuidados intensivos. En caso de EE convulsivo generalizado o sutil, la infusión de anestésicos como el midazolam, el propofol o los barbitúricos debe ser inmediata, ya que existe riesgo de daño cerebral y sistémico. La ausencia de información suficiente impide efectuar recomendaciones sobre el fármaco más útil a emplear en estos casos. La dosis de anestésico debe ajustarse hasta lograr la supresión de la actividad epiléptica EEG y mantenerla durante 24 horas. Es recomendable iniciar el tratamiento que el paciente recibirá en forma crónica simultáneamente al empleo de anestésicos.

El tiopental debe iniciarse con un bolo de 3 a 5 mg/kg y continuarse con bolos de 1 a 2 mg/kg cada 2 o 3 minutos hasta lograr el control de las crisis. Luego, el ritmo de infusión deberá ser 3 a 7 mg/kg/hora. Como alternativa puede emplearse un bolo de pentobarbital de 5 a 15 mg/kg administrado en 1 hora, seguido de una infusión de 0.5 a 1 o 1 a 3 mg/kg/hora, según el cuadro clínico. La dosis inicial de midazolam debe ser de 0.2 mg/kg, seguida de una infusión continua de 0.05 a 0.4 mg/kg/hora. El bolo inicial de propofol será de 2 a 3 mg/kg, seguido de bolos de 1 a 2 mg/kg hasta lograr el control de las crisis, para luego continuar con 4 a 10 mg/kg/hora.

En pacientes con EE parcial complejo refractario no es tan crucial el tiempo transcurrido hasta el final del estado como en caso de EEG. Por lo tanto, se recomienda emplear anticonvulsivos no anestésicos. No existen estudios suficientes que permitan efectuar recomendaciones sobre los fármacos más útiles en estos casos.

 + Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/119349](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/119349)

## 2 - El Papel de la Luz Ambiental en el Sueño y la Salud: Efectos del Envejecimiento Ocular y la Cirugía de Cataratas

Turner P, Van Someren E, Mainster M

University of Kansas School of Medicine, Prairie Village, EE.UU.; Netherland Institute for Neuroscience, Amsterdam, Países Bajos

[The Role of Environmental Light in Sleep and Health: Effects of Ocular Aging and Cataract Surgery]

Sleep Medicine Reviews 14(4):269-280, Ago 2010

*Los autores realizan una revisión acerca de la fisiología de los ritmos circadianos, con énfasis en el papel de la luz ambiental. Además, muestran el impacto de diferentes intervenciones como las terapias lumínicas, la administración de melatonina y la cirugía de cataratas sobre los ritmos biológicos en la salud y la enfermedad.*

Las células ganglionares fotorreceptoras (CGF) de la retina humana envían información no visual al núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo y otras áreas cerebrales. Estas células expresan melanopsina, un ftopigmento cuya absorbancia máxima se halla alrededor de los 460 nm, en la porción azul del espectro visible. Las CGF detectan la luz ambiental, además resisten el encandilamiento, se adaptan a las variaciones estacionales de la luz y carecen de resolución espacio temporal. La deficiencia de las CGF no se percibe en forma consciente. El NSQ es el control principal del ritmo circadiano (RC) y genera a diario patrones que preparan al sujeto en forma anticipada para diferentes eventos. En respuesta a la luz, sincroniza el ritmo del ciclo humano de 24.2 horas con las 24 horas del ciclo geofísico diario. La luz matinal que supera el umbral avanza la fase del NSQ y la luz de la tarde lo retrasa. Así regulariza los mecanismos moleculares que controlan los RC de las distintas células. La medición del nivel de melatonina es el modo apropiado para valorar el NSQ porque correlaciona directamente con el RC. Este mediador se secreta durante la fase oscura del ciclo luz-oscuridad y cesa ante la exposición lumínica (EL). La amplitud de la secreción de melatonina (ASM) representa la función del NSQ, como también las variaciones circadianas de otras funciones. La melatonina también presenta acciones antioxidantes, neuroprotectoras, cardioprotectoras

y oncostáticas. Durante la adultez, la presencia de picos de melatonina de valores similares a los de la juventud, se asocia con un buen estado de salud.

La longitud de onda predominante de la luz solar es de 477 nm y es el estímulo más eficiente de las CGF. La intensidad de la luz artificial alcanza el 5% de la intensidad lumínica natural y su espectro es menos específico de las CGF porque se centra en la gama del rojo. La acción sincronizadora de la luz depende de la intensidad, duración y el espectro, por lo que la señal óptima es la exposición prolongada a la luz brillante centrada en el azul. Ante la ausencia o la insuficiencia de ésta, el ciclo del NSQ se independiza, lo que lleva a la aparición de RC anormales, como ocurre en los sujetos ciegos. Quienes sufren la pérdida de las CGF padecen un desfase horario permanente que incapacita tanto como la ceguera. Otras señales, como comer regularmente o las agendas laborales, no reemplazan la función de la EL. En las personas ciegas, la administración de melatonina puede sincronizar el sueño y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (EHHS); sin embargo, no logra compensar los efectos agudos de la EL como el aumento del estado de ánimo, de la cognición y del alerta.

### Efectos de la EL deficiente

El envejecimiento ocular provoca la pérdida de las CGF, miosis y deterioro del cristalino, lo cual reduce la transmisión de la luz azul y produce la alteración de los RC. Los ancianos retienen un 10% de la capacidad de iluminación retiniana en comparación con un niño, por lo que requieren de una EL 10 veces superior para mantener una actividad circadiana similar a la de un sujeto joven. Los umbrales lumínicos requeridos para suprimir la secreción de melatonina superan la iluminancia artificial hogareña, la cual varía en los 100 lux. En los jóvenes y los astronautas, se pierde la sincronía con intensidades inferiores a los 80 lux. En los adultos jóvenes el umbral se halla a partir de los 200 lux durante 3 horas. En los ancianos la EL necesaria para la sincronización de los RC es aún mayor y supera los niveles de la iluminación artificial.

El insomnio invernal es un cuadro de las altas latitudes que cursa con bajos niveles de melatonina, pérdida de los RC y dificultades cognitivas; suele mejorar con la exposición a la luz solar. La luz diurna y el estado de ánimo depresivo son inversamente proporcionales. Casi todas las personas experimentan cambios en el estado de ánimo durante la disminución de la iluminancia, como sucede en el trastorno afectivo estacional. Para un bienestar óptimo se necesita de una exposición intermitente a la luz solar de 1 000 a 3 000 lux. La depresión no estacional también es inversamente proporcional a la EL y se correlaciona con la edad. Una persona joven de un país desarrollado recibe entre 20 y 120 minutos de luz que supera los 1 000 lux, lo cual suele disminuir con la edad y la preferencia por la iluminación artificial. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer suelen recibir menos luz que los controles por edad, y una vez internados se exponen a menos de 10 minutos diarios de luz superior a 1 000 lux.

El RC normal presenta un pico nocturno de melatonina, el cual varía en forma estacional y con la latitud. La melatonina inhibe al eje gonadal por lo que reduce la fertilidad en ciertos meses para sincronizar el parto durante la estación más favorable, lo que también sucedía en los seres humanos antes de la expansión de la iluminación artificial. Además presenta efectos oncostáticos, lo que sumado a lo anterior confiere especial protección contra los cánceres hormonodependientes: la hipótesis de la melatonina postula que la exposición a luces de alta intensidad durante la noche podría contribuir a la incidencia de cáncer en los trabajadores nocturnos jóvenes. Está demostrado que reciben menos luz diurna y con menor tiempo de EL que los trabajadores diurnos. Los trabajadores nocturnos arrastran sus actividades diurnas hacia la noche biológica, lo que



lleva al desajuste del RC y la reducción de la ASM. Este grupo de sujetos experimenta mayor incidencia de deterioro cognitivo, atrofia hipocámpica, insomnio, depresión, cortisol elevado, alteraciones metabólicas y cardiovasculares y mortalidad prematura.

La incidencia de cáncer en los sujetos ciegos es la mitad de la de la población vidente. Se demostró que la incidencia de cáncer es proporcional a la agudeza visual; no obstante, la supervivencia global de los ciegos es menor, lo cual aún no fue explicado. Además de la ceguera, la pérdida de la agudeza visual restringe las actividades al aire libre. El insomnio y el síndrome del sueño breve (< 5 h) son más frecuentes en los ciegos y predisponen a las alteraciones descritas en los trabajadores nocturnos. Todos estos son signos del decaimiento de la función del NSQ, lo que iniciaría esta cadena de eventos desfavorables, en parte por la pérdida de la sincronía de los RC periféricos. Este desajuste conduce al estrés y, en forma crónica, a la morbilidad propia de este estado. Los autores postulan que este mecanismo explica los riesgos de morbilidad y mortalidad asociadas con la EL insuficiente.

A los 45 años el envejecimiento ocular y la reducción de la EL diurna disminuyen la fotorrección (FR) en un 50%, lo que reduce la ASM. Aun bajo las mejores circunstancias, las cataratas reducen la llegada de la luz azul a la retina, lo cual ocurre en una edad en la que se necesita una mayor EL ambiental. Por estos motivos, las mujeres jóvenes presentan mayores niveles de melatonina y una respuesta aumentada a la luz de baja longitud de onda, como el alerta, el estado de ánimo y la capacidad de sueño. La exposición a iluminancias en el orden de los millares puede compensar las deficiencias de la iluminación retiniana en los ancianos, por lo que deberían exponerse más tiempo al exterior para satisfacer las necesidades de sustento de los RC.

### Efectos de la exposición a la luz brillante

La luz diurna brillante puede activar la generación de señales del NSQ que regulan el ciclo sueño/vigilia, y disminuyen la actividad simpática que suprime el sueño de ondas lentas. Estimula la secreción de serotonina que reduce la ansiedad, la depresión y aumenta la sensación de bienestar e inhibe al EHHS. Esto es compatible con el hecho de que la EL diurna mejora el insomnio, la eficacia, el tiempo y la capacidad restaurativa del sueño, además del optimismo y la calidad de vida social en sujetos ancianos sin depresión. La exposición a terapia lumínica con luz de baja longitud de onda durante 2 h de 2 500 lux o 30 min de 10 000 lux ha mejorado los síntomas de los pacientes con trastorno depresivo estacional y otras entidades relacionadas con la luz. Además, recupera el RC de la temperatura corporal y mejora el sueño en las personas con depresión no estacional. Se encontró que también aumenta las capacidades cognitivas. Esto se verificó en los alumnos y trabajadores que se encuentran en lugares iluminados por el sol. Además, se observó que disminuye la fatiga, la somnolencia diurna y aumenta el estado de alerta. Estas acciones también se describieron en los sujetos con enfermedad de Alzheimer, en la cual se ha visto que los RC se encuentran fuera de sincronización, y que los niveles bajos de melatonina se correlacionan con la gravedad del cuadro. Se postuló que estos sujetos se beneficiarían con la cirugía de cataratas. La intervención en un ojo mejoraría la FR y reduciría los efectos del desajuste de los RC. Hasta un 97% de los sujetos internados en instituciones geriátricas presentan anomalías del RC debidas a la mala iluminación de su residencia. En pacientes con su visión intacta, la EL diaria

de 2 500 lux puede mejorar la capacidad cognitiva, el sueño nocturno y reducir el sueño diurno y la agitación.

### Intervenciones terapéuticas

La cirugía de cataratas, al eliminar una barrera que bloquea el paso de la luz de longitud de onda corta, mejora la FR. Las lentes intraoculares actuales bloquean al paso de las radiaciones ultravioleta y parte de la luz violeta pero permiten el paso de la luz azul. Se ha demostrado que el implante de estas lentes mejora el sueño nocturno y disminuye la somnolencia diurna. Estos beneficios se incrementan con la cirugía del segundo ojo. Los pacientes con cataratas presentan el máximo beneficio de una FR óptima ya que las lentes intraoculares actuales pueden compensar una exposición deficiente a la luz ambiental o atribuible al envejecimiento y a la pérdida de las CGF.

No se pudo demostrar que la exposición a la luz ambiental puede dañar la retina. La mayoría de las investigaciones epidemiológicas no hallaron relación entre la luz ambiental y la degeneración macular asociada con la edad, como tampoco con la cirugía de cataratas. Tampoco se comprobó una asociación entre la exposición a iluminancias de 10 000 lux con el daño retiniano. Los pacientes fáquicos presentan un mayor riesgo de sufrir cataratas; sin embargo, esto se vincula con la exposición a la radiación ultravioleta.

Las técnicas actuales de iluminación lograron un conjunto de fuentes luminosas cuyo espectro es similar al de la luz ambiental y con componentes ecológicos. Sin embargo, se requiere la actualización de la iluminación en el hogar, los lugares de trabajo y en las residencias geriátricas, por ejemplo mediante el uso de la iluminación natural con ventanas y claraboyas. Los autores destacan la importancia de la difusión de la información sobre el efecto adverso de la iluminación artificial exclusiva o permanente y los beneficios de la luz administrada de acuerdo con el tiempo, brillante, natural, que incluso disminuye la morbilidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/116746](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/116746)

### 3 - Influencia de la Calidad del Sueño, la Duración del Sueño y la Somnolencia sobre el Rendimiento Escolar en Niños y Adolescentes: Metanálisis

Dewald J, Meijer A, Bögels S

University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

*[The Influence of Sleep Quality, Sleep Duration and Sleepiness on School Performance in Children and Adolescents: A Meta-Analytic Review]*

**Sleep Medicine Reviews** 14(3):179-189, Jun 2010

*La calidad del sueño, la duración del sueño y la somnolencia diurna tuvieron un efecto pequeño pero significativo sobre el rendimiento escolar en los niños y adolescentes.*

Los problemas de sueño son frecuentes en la edad pediátrica y se estiman en un 11% a un 47%. Son frecuentes las alteraciones tanto en su inicio como en su mantenimiento y pueden ser indicadores de mala calidad del sueño. Hay datos que demuestran que los niños y adolescentes requieren un promedio de 9 horas de sueño por noche; sin embargo, se demostró que en el 45% de los casos duermen menos de 8 horas y el 20% al 50% tienen somnolencia diurna. Se documentó que el sueño es importante para el aprendizaje, la memoria y el rendimiento escolar en niños y adolescentes. Al respecto, diversas investigaciones señalaron que la mala calidad del sueño, su

fragmentación, el acostarse tarde y levantarse temprano, afectan la capacidad de aprendizaje, el rendimiento escolar y el funcionamiento neurocognitivo; no obstante, dadas las diferencias metodológicas es difícil generalizar los resultados. Como explicación posible de la relación entre el sueño y la cognición así como el rendimiento escolar se menciona el concepto de que el acortamiento o la interrupción del sueño reduce la actividad cerebral nocturna necesaria para el funcionamiento neurocognitivo. Tareas tales como el pensamiento abstracto, la creatividad, la integración y la planificación representan al funcionamiento neurocognitivo superior y se relacionan con la corteza prefrontal que demostró su sensibilidad al sueño. Según estos datos, el sueño insuficiente en la edad pediátrica altera la función ejecutiva de la corteza prefrontal, con la consiguiente disminución en la capacidad de aprendizaje y el rendimiento escolar. Los autores indican que no se realizaron reseñas sistemáticas que hayan evaluado las pruebas existentes sobre el sueño insuficiente y de mala calidad sobre el rendimiento escolar, por lo que llevaron a cabo un metanálisis sobre el tema. Los objetivos fueron los siguientes: analizar los efectos de la calidad del sueño, la duración del sueño y la somnolencia diurna sobre el rendimiento escolar mediante el análisis de cada uno por separado, y evaluar la posible influencia de diversos factores como la edad, el sexo, las variables del sueño y el rendimiento escolar como moderadores.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PsychINFO, PubMed, *Educational Resources Information Center* (ERIC) de los estudios publicados después de 1980. Los criterios de inclusión fueron: niños y adolescentes de entre 8 y 18 años representantes de la población general, sin enfermedades psiquiátricas, mentales o físicas. Se excluyeron los estudios que se centraron explícitamente en participantes con problemas de sueño, con excepción de los que evaluaron las características del insomnio en la población general como indicador de la calidad del sueño. El rendimiento escolar se evaluó por cuestionarios y pruebas estandarizadas. Los estudios que evaluaron la duración del sueño lo hicieron en minutos y los que examinaron la calidad del sueño lo hicieron con medidas objetivas, la eficiencia del sueño y cuestionarios sobre la calidad del sueño o la presencia de insomnio. La somnolencia diurna se determinó por cuestionarios.

Como estimación del tamaño del efecto se utilizó el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson entre las variables del sueño y el rendimiento escolar. Los tamaños del efecto de  $r = 0.10$  o menos,  $r = 0.25$  y  $r = 0.40$  o más se consideraron como pequeños, medianos y grandes, respectivamente. Se aplicaron modelos de efectos fijos o aleatorizados. La homogeneidad entre los ensayos se determinó con la estadística  $Q$ . En el análisis se incluyeron los factores de moderación como las variables del sueño, el rendimiento escolar, la edad y el sexo para explicar las diferencias entre los tamaños del efecto.

## Resultados

La mayoría de los estudios tuvieron un diseño transversal, mientras que uno fue longitudinal. En el presente metanálisis se incluyeron 26 ensayos, 16 de los cuales evaluaron la calidad del sueño, 17 la duración del sueño y otros 17, la somnolencia diurna. Las tres variables del sueño (calidad, duración y somnolencia diurna) se asociaron significativamente aunque moderadamente con el rendimiento escolar. La somnolencia diurna mostró la relación más significativa con el rendimiento escolar ( $r = -0.133$ ), seguida por la calidad del sueño ( $r = 0.096$ ) y, en menor medida, por la duración del sueño ( $r = 0.069$ ). Es decir, la mayor calidad del sueño, la mayor duración de éste y la menor somnolencia diurna se asociaron significativamente con un mejor rendimiento escolar.

En los modelos de efectos fijos, los factores moderadores de la edad y la evaluación objetiva del sueño indicaron que los efectos más grandes y significativos se observaron en los estudios que incluyeron participantes de menor edad y en los que utilizaron métodos subjetivos para la valoración del sueño. El informe de las características del sueño por los padres se vinculó significativamente con efectos más grandes, mientras que la evaluación objetiva, con efectos significativamente más pequeños. Cuando se aplicaron los modelos de efectos aleatorizados, la influencia de los moderadores perdió significación estadística. Con respecto a la duración del sueño, en los modelos de efectos fijos y aleatorizados se encontró que el tamaño del efecto fue más grande en los estudios que incluyeron participantes de menor edad y más varones. La edad también fue un moderador significativo en los modelos de efectos fijos y aleatorizados de los estudios sobre somnolencia diurna. Los efectos más grandes se notaron en los ensayos que incluyeron participantes de menor edad. En los modelos de efectos fijos, los estudios que evaluaron el rendimiento escolar mediante los informes de los padres demostraron efectos significativamente más grandes que los que incluyeron los informes de los participantes.

No se comprobaron sesgos de publicación en el presente metanálisis.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su metanálisis demuestran que la somnolencia diurna mostró la relación más significativa con el rendimiento escolar, seguida por la calidad del sueño y, en menor medida, por la duración de éste. Estos hallazgos concuerdan con investigaciones previas que comprobaron las consecuencias negativas de la somnolencia diurna sobre el funcionamiento neuroconductual y el rendimiento escolar más significativamente en comparación con la duración del sueño. Sin embargo, los tamaños del efecto de estas tres variables del sueño fueron pequeños. La medición subjetiva de la calidad del sueño demostró una relación más significativa con el rendimiento escolar que las mediciones objetivas. Por ello, se destaca la importancia de emplear mediciones tanto objetivas como subjetivas de la calidad del sueño en las investigaciones futuras. Además, los estudios que utilizaron los informes de los padres sobre la calidad del sueño revelaron mayores tamaños del efecto que los que emplearon los informes de los participantes. Las asociaciones entre la calidad del sueño, la duración del sueño y la somnolencia diurna con el rendimiento escolar fueron más significativas en los ensayos que incluyeron participantes de menor edad. Explican que esto concuerda con investigaciones previas que demostraron que con la maduración, los adolescentes presentan una disminución en la sensibilidad a la privación del sueño debido probablemente al desarrollo de la corteza prefrontal en etapas tempranas de la adolescencia. El efecto de la edad fue mayor en los estudios que incluyeron más varones, lo cual puede explicarse por las diferencias en las necesidades de sueño de los varones y las mujeres debido a que estas últimas alcanzan el desarrollo puberal antes.

En conclusión, la calidad del sueño y su duración así como la somnolencia diurna tuvieron un efecto pequeño pero significativo sobre el rendimiento escolar en los niños y adolescentes. Es necesaria la realización de más investigaciones experimentales y longitudinales para confirmar estos hallazgos y extraer conclusiones válidas. Estos estudios permitirán la elaboración de programas de prevención y tratamiento sobre los patrones de sueño en niños y adolescentes para mejorar su rendimiento escolar.



## 4 - Causas y Evolución de la Insuficiencia Respiratoria Neuromuscular Aguda

Cabrera Serrano M, Rabinstein A

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Causes and Outcomes of Acute Neuromuscular Respiratory Failure]

Archives of Neurology 67(9):1089-1094, Sep 2010

*Los pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda de causa neuromuscular presentan altas tasas de mortalidad e incapacidad. Esto es más notable en ausencia de un diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular.*

En enfermedades neuromusculares crónicas, como las distrofias musculares y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la insuficiencia respiratoria (IR) suele manifestarse en forma progresiva y predecible, pero cuando aparece en forma aguda o subaguda, el diagnóstico se dificulta por las limitaciones inherentes a la sedación farmacológica para la ventilación mecánica y el tubo endotraqueal, entre otras. Por otro lado, una enfermedad neuromuscular primaria puede ser confundida con otras complicaciones como infecciones, trastornos metabólicos, neuropatías compresivas, atrofia muscular por inmovilidad o la neuropatía o miopatía del paciente crítico.

En los pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas, la falta de signos clásicos como alteraciones en la auscultación o cianosis impide el reconocimiento precoz de una IR; en estos casos, la presencia de movimiento abdominal paradójico, el uso de los músculos respiratorios accesorios o la disnea al hablar deben considerarse pautas de alarma. La causa de la IR neuromuscular puede radicar en los músculos inspiratorios o espiratorios, o deberse a una debilidad de la musculatura bulbar.

La bibliografía que trata sobre IR aguda (IRA) neuromuscular suele hacerlo en el contexto de diagnósticos específicos, habitualmente miastenia grave (MG) y síndrome de Guillain-Barré (SGB), pero muchos pacientes ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sin diagnóstico. La frecuencia de diagnósticos de IRA en la UCI no se ha estudiado y se sabe poco acerca del pronóstico de estos pacientes.

Los estudios previos señalaron que las enfermedades neuromusculares provocan mayor dependencia de la ventilación mecánica y destacaron el valor diagnóstico de las pruebas electrofisiológicas, pero no de otras.

Los autores de este trabajo investigaron las causas, la utilidad de diversas pruebas diagnósticas y los factores pronósticos en pacientes ingresados en una UCI por IRA neuromuscular, especialmente aquellos sin diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular.

### Métodos

Se identificaron los pacientes ingresados en una UCI entre 2003 y 2009 por IRA, mediante registros electrónicos. Los criterios de inclusión comprendieron la necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), con un deterioro objetivo del sistema nervioso periférico (células del asta anterior, raíces, plexos, nervios periféricos, unión neuromuscular y músculos), considerado causante de la IR. Se excluyeron aquellos que tenían diagnóstico de neuropatía o miopatía del paciente crítico y en quienes la IR se atribuyó a otras causas (enfermedades pulmonares, insuficiencia cardíaca, sepsis).

Se registraron la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades, los hallazgos del examen neurológico, la duración de la ventilación mecánica, las complicaciones médicas y la duración de la estancia en la UCI y en el hospital. Se definió la neumonía a partir de la presencia

de fiebre o leucocitosis, semiología compatible, secreciones respiratorias purulentas e infiltrados o consolidaciones nuevas en la radiografía de tórax. El sobrepeso se definió por un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y la obesidad, por un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con la presencia o no de un diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular que pudiese explicar la IR; se registraron los diagnósticos presuntivos iniciales y los definitivos finales.

Se investigaron los niveles de creatinquinasa quinasa (CK), los análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), los resultados de los electromiogramas (EMG) y las biopsias de nervios y músculos.

La evolución al alta y en el último seguimiento se registró mediante la escala modificada de Rankin; un puntaje  $> 3$  se consideró mala evolución, que incluyó la muerte tanto intrahospitalaria como extrahospitalaria.

### Resultados

Se seleccionaron 85 pacientes, con edades de entre 20 y 88 años (mediana 66; 42 en mujeres y 43 en hombres). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (DBT) (en 34 pacientes), sobrepeso (en 49), enfermedad respiratoria obstructiva (en 17) e insuficiencia cardíaca (en 11). Siete participantes tenían apneas del sueño y 4, enfermedad pulmonar restrictiva. La complicación más habitual fue la neumonía, en 33 pacientes (38%). Los diagnósticos finales más comunes fueron MG, SGB, ELA y miopatías. En 10 pacientes (12%) no pudo establecerse un diagnóstico. El examen neurológico mostró debilidad en los miembros en el 84% de los enfermos y debilidad de origen bulbar, en el 74%.

En el momento del ingreso, sólo 38 participantes (45%) tenían un diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular posiblemente relacionado con la IR; los más frecuentes fueron MG (58%), miopatías (21%) y ELA (11%); en aquellos sin diagnóstico previo ( $n = 47$ ), los diagnósticos finales más habituales fueron SGB (26%) y ELA (17%); 10 pacientes (21%) permanecieron sin diagnóstico. En los sujetos sin diagnóstico previo, la tasa de concordancia entre el diagnóstico presuntivo inicial y el diagnóstico final fue del 68%.

La mediana de tiempo de ventilación mecánica para toda la población estudiada fue de 9 días (1 a 109); la más prolongada correspondió a los pacientes con SGB (mediana 15 días; 2 a 109), seguidos de aquellos con miopatías (12; 1 a 47), ELA (12; 1 a 40) y MG (5; 1 a 34). La mediana de estancia en la UCI para toda la población estudiada fue de 16 días (1 a 111). Nuevamente, la más prolongada correspondió a los pacientes con SGB (23 días; 5 a 111), seguidos de aquellos con miopatías (19; 1 a 51), ELA (9; 2 a 40) y MG (9; 2 a 41). La mediana de tiempo de ventilación mecánica en los pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular fue de 14 días (1 a 109) y la de la estancia en la UCI, de 18 días (1 a 111). Estas cifras fueron de 13 (1 a 39) y 17 días (3 a 59), respectivamente, en el caso de quienes permanecieron sin diagnóstico en el momento del alta.

A 44 participantes se les indicó un EMG, que en 38 casos fue compatible con el diagnóstico final. Se determinaron los niveles de CK en 37 sujetos y en 7 (19%) estaban elevados. Tres de ellos y otros 4 con niveles normales fueron diagnosticados finalmente con miopatías. En otros 5 casos de miopatías no se habían determinado los niveles de CK. También se detectaron elevaciones leves de la enzima en un paciente con diagnóstico final de SGB, uno de botulismo y uno de ELA. Otro paciente con SGB tuvo niveles altos por rhabdomiólisis de causa incierta. La sensibilidad de los niveles altos de CK para detectar miopatías fue de 0.42, y su especificidad, de 0.87.

Se analizó el LCR de 28 pacientes; de los 14 casos de radiculoneuropatía inflamatoria, en 12 se halló la disociación albúmino-citológica característica, pero también apareció

en 2 casos de ELA. La sensibilidad del análisis del LCR para detectar radiculoneuropatías inflamatorias fue de 0.85 y la especificidad, de 0.80.

Se hicieron biopsias de músculo en 11 pacientes, con hallazgos anormales en 10. En 2 se diagnosticó luego miopatía, en 4, neuropatía (polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante y ELA) y en 1, MG. Tres permanecieron sin diagnóstico. Uno de los casos fue una miopatía necrosante con anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal; otro, una miopatía necrosante tóxica secundaria a quimioterapia con FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino); en un tercer caso no pudo establecerse un diagnóstico definitivo. En todos los casos de neuropatía se verificó atrofia por desnervación en las biopsias musculares. Un paciente con ELA mostró atrofia de las fibras de tipo 2 de significado incierto. La biopsia del individuo con diagnóstico final de MG indicó una atrofia grave de fibras de tipo 2, habitual en las enfermedades con transmisión neuromuscular alterada. El paciente cuya biopsia resultó normal permaneció sin diagnóstico.

Las biopsias de nervio sural se hicieron en 7 pacientes. Uno fue diagnosticado con SGB, otro con polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante, 3 con ELA y 1 con neuropatía por amiloidosis; 1 permaneció sin diagnóstico. La biopsia de este último mostró disminución de las fibras gruesas, leve aumento de la tasa de degeneración axonal e incremento en la desmielinización segmentada con algunos infiltrados inflamatorios mononucleares, que sugirió un proceso neurógeno, pero inespecífico. Se observó un área con compromiso de la pared vascular, lo que sugirió vasculitis, pero no hubo mejoría con el tratamiento inmunosupresor.

Se produjeron 12 muertes (14%) durante la internación; 7 con diagnóstico final de ELA, 3, de miopatías, 1, de neuropatía por amiloide y 1, de MG. En el momento del alta, 43 pacientes (51%) tenían incapacidades graves (puntaje de la escala modificada de Rankin > 3); 18 (21%) siguieron dependiendo del respirador y 8 requirieron ventilación nocturna. En 48 casos hubo seguimiento luego del alta (mediana de 5 meses; 1 a 48); de ellos, 25 (52%) fueron externados con incapacidades graves; 8 (17%) fallecieron y 12 (25%) seguían muy incapacitados en la última visita. Catorce (30%) dependían del respirador en el momento del alta y 7 (15%) seguían recibiendo ventilación asistida en el último control.

De los 47 pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular, 7 (15%) fallecieron durante la internación. En el momento del alta, 29 (62%) tenían incapacidades graves (entre ellos 13 [28%] dependían del respirador) y 11 (23%) eran independientes. Hubo seguimiento posterior en 25 participantes de este grupo, incluso en 17 (68%) externados con incapacidades graves. En la última visita, 6 (24%) habían fallecido, 7 (28%) tenían incapacidades graves y 6 (24%) aún dependían del respirador.

De los 10 que fueron dados de alta sin diagnóstico, 9 (90%) habían fallecido ( $n = 2$ ) o quedado con incapacidades graves, 2 murieron durante el seguimiento (a los 3 y 12 meses) sin haberse podido independizar del respirador y 2 seguían con incapacidades graves a los 4 meses; 2 mostraron una mejoría lenta y leve, pero permanecían con incapacidades a los 27 y 33 meses, respectivamente; otro fue derivado a un instituto de cuidados crónicos en otro estado, por lo que se desconocen los datos de su evolución.

La única variable asociada con mayor mortalidad durante la internación fue la edad avanzada ( $p = 0.04$ ). La mayor duración de la ventilación mecánica y la estadía en la UCI se asociaron con peor evolución posterior al alta ( $p = 0.004$  y  $p = 0.001$ , respectivamente), salvo en el último seguimiento de los sobrevivientes. Los pacientes tratados con ventilación no invasiva ( $n = 12$ ) estuvieron menos tiempo en la UCI ( $p = 0.002$ ), pero no tuvieron diferencias funcionales respecto de los sometidos a ventilación invasiva.

El sobrepeso y la obesidad no influyeron sobre los resultados. Los pacientes con DBT y los que contrajeron neumonía durante la internación tuvieron más tiempo de ventilación mecánica ( $p = 0.008$  y  $p = 0.02$  respectivamente) y de estadía en la UCI ( $p = 0.003$  y  $p = 0.01$ ), pero sin diferencias en cuanto a lo funcional. Aquellos con enfermedades cardiopulmonares tuvieron peor evolución ( $p = 0.01$ ).

Al comparar la evolución de los pacientes con enfermedad neuromuscular previa conocida y sin ella, se observó que los últimos estuvieron más tiempo con ventilación mecánica ( $p = 0.009$ ), más tiempo en la UCI ( $p < 0.001$ ) y tuvieron peor evolución en el momento del alta ( $p = 0.01$ ); aquellos con actividad espontánea en el EMG tuvieron peor evolución a corto plazo ( $< 0.001$ ), más allá de su enfermedad de base.

## Discusión

Los autores presentan este estudio como el primero referido a pacientes con IRA neuromuscular de distintas causas. La proporción de individuos sin diagnóstico previo de enfermedades neuromusculares fue alto (55%), aunque la mayoría de los diagnósticos finales correspondieron a patologías crónicas y lentamente progresivas. La falta de un diagnóstico previo fue un factor de mal pronóstico y los que permanecieron sin diagnóstico en el momento del alta presentaron altas tasas de incapacidad.

La peor evolución de los participantes sin diagnóstico previo podría explicarse por el predominio de SGB, ya que entre aquellos con diagnóstico previo predominaba la MG, que, con tratamiento adecuado, evoluciona mucho mejor. Sin embargo, también es posible que un tratamiento inicial con un diagnóstico definido lograra mejores respuestas. La coexistencia de enfermedades cardiopulmonares fue un factor de mal pronóstico a largo plazo.

El 17% de los ingresados sin diagnóstico previo fueron diagnosticados finalmente con ELA; 8 de los 12 pacientes con ELA en este estudio habían sido recién diagnosticados en el momento de presentar la IR. Si bien se trata de una enfermedad crónica neurodegenerativa, se describieron casos de instalación aguda, por lo que debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de los cuadros de IRA neuromuscular.

De las pruebas aplicadas, la más útil fue el EMG, ya que permitió definir o, al menos, orientar el diagnóstico; incluso el EMG del nervio frénico tendría valor pronóstico en entidades como el SGB. El LCR se analizó en el 60% de los pacientes sin diagnóstico previo y definió la etiología sólo en el 40%, principalmente en los casos de polirradiculopatías inflamatorias. Las determinaciones de los niveles de CK y la biopsia muscular resultaron útiles en pocos participantes, lo que indica la necesidad de seleccionar adecuadamente a los candidatos a dichos procedimientos. La biopsia de nervio resultó diagnóstica en 3 casos: 1 de neuropatía por amiloide y 2 radiculopatías inflamatorias, aunque en estas últimas el hallazgo de disociación albúmino-citológica en el LCR y los cambios electrofisiológicos fueron compatibles con el diagnóstico.

Como limitaciones, los autores reconocen las inherentes a todo estudio retrospectivo, la pertenencia de la población a un centro de referencia y lo breve del período de seguimiento, que no permite descartar un mayor grado de recuperación con el correr del tiempo.

Como conclusión, las tasas de mortalidad e incapacidades graves a largo plazo son más altas en los pacientes que ingresan en una UCI con IRA neuromuscular, sin enfermedad neuromuscular conocida previamente; por otro lado, las posibilidades de recuperación son muy bajas en los pacientes que permanecen sin diagnóstico a pesar de ser sometidos a diversas pruebas.



## 5 - Colistina Intratecal para el Tratamiento de la Infección del Sistema Nervioso Central por *Acinetobacter baumannii*: Serie de Casos y Revisión Sistemática

Khawcharoenporn T, Apisarntharak A, Mundy L

Thammasat University, Pathumthani, Tailandia; LM Mundy, Bryn Mawr, EE.UU.

[*Intrathecal Colistin for Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Central Nervous System Infection: A Case Series and Systematic Review*]

**Clinical Microbiology and Infection** 16(7):888-894, Jul 2010

*La administración de colistina por vía intratecal o intraventricular, sola o en combinación con otros antibióticos, parece ser eficaz y segura en el tratamiento de la meningitis por Acinetobacter baumannii con resistencia a múltiples drogas o panresistente.*

En los últimos años se han informado índices elevados de *Acinetobacter baumannii* con resistencia a múltiples drogas (RMD) y panresistente (resistencia a todas las drogas [RTD]) en numerosos países. En algunos casos se logró erradicar la infección con aminoglucósidos, carbapenémicos, inhibidores de betalactamasa, tigeclina, rifampicina y colistina.

Los carbapenémicos y los inhibidores de la betalactamasa por vía intravenosa se asocian con niveles aceptables en el sistema nervioso central (SNC); sin embargo, las dosis más altas de carbapenémicos en combinación con inhibidores de la betalactamasa, aminoglucósidos o rifampicina pueden ser ineficaces en las infecciones del sistema nervioso central por *A. baumannii* RTD. Cuando se aíslan cepas RTD susceptibles a la colistina, la administración de este agente por vía intratecal (IT) o intraventricular (ITV) puede ser útil ya que la colistina no penetra en forma suficiente en el SNC cuando se la utiliza por vía intravenosa. Además, el tratamiento por esta última vía se asocia con daño renal y neurológico. Si bien la tigeclina es otra alternativa posible, su uso todavía no ha sido aprobado para el tratamiento de la meningitis y se requiere más información sobre los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de este antibiótico.

En los enfermos con meningitis por *A. baumannii* RMD o RTD, diversos estudios refirieron índices de eficacia superiores al 80% en relación con la colistina por vía IT o ITV. En el presente estudio, los autores analizaron retrospectivamente 7 casos de infección del SNC por *A. baumannii* RTD tratados con colistina por vía IT o ITV en un hospital de Tailandia y realizan una revisión sistemática de la literatura para conocer mejor la epidemiología, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección.

### Pacientes y métodos

Los casos fueron enfermos que recibieron colistina por vía IT o ITV entre enero de 2004 y octubre de 2008 en el *Thammasat University Hospital*, una institución de alta complejidad de 500 camas en el centro de Tailandia. Se obtuvo información microbiológica, farmacológica y sobre el control de la infección. Además, se consideraron las características demográficas, las enfermedades subyacentes, los procedimientos neuroquirúrgicos, los factores de riesgo, los dispositivos implantados, la internación en terapia intensiva, la utilización previa de antibióticos, la colonización anterior por *A. baumannii* y el tiempo de internación. También se tuvo en cuenta el puntaje del *Acute Physiology and Chronic Heart Evaluation II* (APACHE II, valorado en el transcurso de las 24 horas previas al primer cultivo positivo), los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR), los resultados microbiológicos y el esquema terapéutico con colistina y

otros antibióticos. La evolución se definió según la curación clínica y microbiológica. La infección por *A. baumannii* se estableció en presencia de un cultivo positivo del líquido ventricular o del LCR obtenido mediante punción lumbar. Se consideró *A. baumannii* RTD cuando el agente fue resistente a todas las cefalosporinas, a las fluoroquinolonas, a los aminoglucósidos, al aztreonam, a los carbapenémicos y al sulbactam. Se consideró *A. baumannii* sensible y resistente a la colistina cuando la concentración inhibitoria mínima fue  $\leq 2$  mg/l y  $\geq 4$  mg/l, respectivamente. La terapia antimicrobiana inadecuada consistió en la administración de los antibióticos apropiados más de 48 horas después del cultivo positivo del LCR o cuando los antibióticos no fueron los adecuados, según la susceptibilidad del germen. La curación clínica se definió cuando desaparecieron todos los signos y síntomas sin necesidad de tratamientos adicionales y cuando el enfermo sobrevivió luego del alta. La curación microbiológica fue la erradicación de *A. baumannii* en los cultivos posteriores.

Los autores identificaron todos los artículos publicados en inglés ( $n = 11$ , con 17 pacientes que cumplieron los criterios de definición de casos) mediante una búsqueda en PubMed hasta noviembre de 2008.

Las variables categóricas se compararon con pruebas de  $\chi^2$  o de Fisher, mientras que las variables continuas se analizaron con la prueba de Wilcoxon. El parámetro primario de evaluación fue la curación clínica.

### Resultados

Se analizaron conjuntamente los 7 pacientes descritos en esta ocasión y los 17 casos identificados en la literatura. La edad promedio de todos los enfermos fue de 38 años (4 a 74); la mitad de los pacientes era de sexo femenino y el 100% había sido internado inicialmente por trastornos neuroquirúrgicos.

El 71% de los enfermos tenía antecedente de traumatismo craneano o de hemorragia intracraneal y el 29% presentaba tumores del SNC. Un total de 23 sujetos fue sometido a neurocirugía; en el 83% de los casos se realizó craneotomía con la colocación de un drenaje ventricular externo; en el 17% se efectuó la resección tumoral; en el 9% se realizó un injerto de la duramadre y en un paciente se colocó una prótesis meníngea. El 33% de los enfermos presentaba trastornos subyacentes: el 17% ( $n = 4$ ) presentaba hipertensión; las restantes enfermedades incluyeron diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tumor sólido, infarto de miocardio y antecedente de meningitis por *Pseudomonas aeruginosa*.

El implante de dispositivos en el SNC fue el factor de riesgo más importante (92% de los enfermos;  $n = 22$ ). Otros factores de riesgo incluyeron la internación en terapia intensiva (67%;  $n = 16$ ); el uso previo de antibióticos (67%;  $n = 16$ ); la colonización por *A. baumannii* ( $n = 1$ ) y la internación prolongada (promedio de 22 días; 4 a 82 días).

El 63%, 44%, 31%, 31%, 31%, 25% y 6% de los enfermos había estado expuesto a cefalosporinas, carbapenémicos, penicilinas, vancomicina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y metronidazol, respectivamente.

El 67% de los enfermos tuvo fiebre en el período posoperatorio; el 38%, compromiso del estado mental; el 29% presentó cefalea; el 13% tuvo hipotensión y el 8% presentó convulsiones. El puntaje promedio del APACHE II fue de 16 puntos; el recuento de leucocitos en sangre y en el LCR fue de 16 000 células/ $\mu$ l y de 2 100 células/ $\mu$ l (mediana), respectivamente. El porcentaje de neutrófilos en el LCR fue de 85%; la mediana de la concentración de la glucemia en el LCR fue de 36 mg/dl y los niveles de proteínas en el LCR fueron de 78 mg/dl (mediana). En el 50% de los enfermos se aislaron bacilos gramnegativos en el LCR; el 13% ( $n = 3$ )

también presentó septicemia por *A. baumannii*. El 54% de los pacientes tenía infección por *A. baumannii* RTD y el 38% tuvo gérmenes RMD.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con colistina por vía IT o ITV fue de 2 días (0 a 15 días); la mediana de la dosis fue de 150 000 UI/día (40 000 a 500 000 UI/día) durante 15 días (2 a 56 días). En el 54% de los enfermos (n = 13 de 24) se administraron otros antibióticos; aminoglucósidos (amikacina y tobramicina), imipenem, cefoperazona-sulbactam, ciprofloxacina y ampicilina-sulbactam.

En el 85% de los casos se agregó colistina IT/ITV al esquema antibacteriano por vía intravenosa por fracaso terapéutico; en el 15% de los casos, los antibióticos se administraron en forma simultánea. La mediana de la duración del tratamiento hasta la esterilización del LCR fue de 3 días (1 a 23 días). Sólo en 10 pacientes se extrajeron los dispositivos colocados en el SNC en el momento del diagnóstico.

Los índices de curación clínica y microbiológica, en asociación con el uso de la colistina por vía IT/ITV, fueron del 83% y del 92%, respectivamente. Tres enfermos presentaron ventriculitis química y un paciente tuvo convulsiones relacionadas con la dosis de la colistina IT/ITV. No se registraron otros casos de nefrotoxicidad, otros efectos adversos ni infecciones recurrentes.

No se comprobaron diferencias significativas entre los enfermos que sobrevivieron y los que fallecieron en términos de los factores demográficos, los factores de riesgo de infección por *A. baumannii*, las enfermedades subyacentes, las manifestaciones clínicas al inicio y las características del LCR. En cambio, los enfermos que fallecieron tuvieron puntajes APACHE II mayores (20 puntos en comparación con 15 puntos en promedio en los sujetos que sobrevivieron;  $p = 0.003$ ) y comenzaron el tratamiento con colistina más tarde (7 días en comparación con 2 días;  $p = 0.01$ ) en comparación con los sujetos que sobrevivieron. En el modelo de variables múltiples, la gravedad de la enfermedad –más de 19 puntos en el APACHE II– fue el único factor predictivo de mortalidad (*odds ratio* ajustado de 49.5;  $p = 0.02$ ).

## Discusión

*Acinetobacter baumannii* es un patógeno intrahospitalario que ocasiona numerosos tipos de infecciones. En Taiwán, la meningitis por *A. baumannii* RMD como complicación de los procesos neuroquirúrgicos aumentó considerablemente de un 0% entre 1986 y 1993 a un 8% entre 1994 y 2001. En el presente estudio se describen 7 enfermos con infección por *A. baumannii* RTD.

El 88% de los pacientes identificados en la búsqueda bibliográfica se refirió en la década pasada. La adquisición bacteriana de genes de resistencia, la mayor supervivencia de los sujetos con enfermedades graves y la presión selectiva asociada con el uso de antibióticos de amplio espectro son algunos de los factores que contribuyeron en el aumento de la prevalencia de cepas de *A. baumannii* RMD y RTD.

A partir de los resultados de diversos estudios, los carbapenémicos solo o en combinación con los aminoglucósidos pasaron a ser el tratamiento empírico de elección ante la sospecha de infección por *A. baumannii* RMD. Sin embargo, la aparición de cepas con resistencia a los carbapenémicos y RTD obliga a reconsiderar la estrategia terapéutica óptima.

En el presente estudio no se encontraron diferencias en los índices de curación entre los pacientes que sólo recibieron colistina por vía IT o ITV y los que fueron tratados con colistina y con otros antibióticos por vía intravenosa. Sin embargo, añaden los autores, debido a que en el 85% de los casos los antibacterianos no habían sido eficaces, los índices de curación casi con seguridad reflejan el efecto de la colistina por vía IT o ITV.

En un estudio, el 25% de la concentración sérica de la colistina se detectó en el LCR y la actividad bactericida fue sostenida. La colistina por vía IT/ITV se utilizó por primera vez en 1990 en unos pocos casos; por entonces, la dosis y la duración no estaban establecidas. En la presente investigación se encontraron índices de curación clínica y microbiológica superiores al 80% con la administración de 40 000 a 500 000 UI/día por vía IT o ITV. La terapia se prolongó durante 2 a 3 semanas aunque la duración fue muy variable en función de la respuesta clínica.

En el estudio, los puntajes elevados en el APACHE II (más de 19 puntos) y el retraso de la terapia con colistina IT/ITV se asociaron con la mortalidad. En cambio, no se pudo constatar el efecto de la remoción del dispositivo insertado en el SNC sobre la mortalidad por el escaso número de enfermos con estas características.

El perfil de toxicidad más favorable registrado en los últimos años probablemente tenga que ver con la introducción del colistimetato menos tóxico, con el mejor tratamiento de los líquidos y electrolitos y con el control estricto de los efectos adversos durante el tratamiento. En la presente revisión, los pacientes con convulsiones o con ventriculitis química se recuperaron sin secuelas. A pesar de las limitaciones de la investigación, los resultados de este estudio sugieren que la colistina por vía IT/ITV es eficaz para el tratamiento de la meningitis por *A. baumannii* RMD o RTD. Todavía se requiere más investigación para establecer la dosis óptima, la duración del tratamiento, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y la eficacia y la seguridad del antibiótico, utilizado en forma solo o en combinación con otros antibacterianos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118135](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118135)

## 6 - Complicaciones Neurológicas y Musculares de la Influenza A (H1N1) 2009 Pandémica

Davis L

New Mexico VA Health Care System, Albuquerque, México

*[Neurologic and Muscular Complications of the 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic]*

**Current Neurology and Neuroscience Reports** 10(6):476-483, Nov 2010

*En esta primera ola de la pandemia de influenza A (H1N1) 2009, el espectro y la gravedad de los síndromes neurológicos y musculares asociados fueron similares a los descritos con el virus de la influenza en años anteriores, excepto que no se informaron casos de síndrome de Reye. La patogenia se desconoce.*

En abril de 2009 se descubrió un nuevo virus de la influenza A (H1N1) que produjo un brote de influenza en México, para después diseminarse a los EE.UU. y al resto del mundo, convirtiéndose en pandemia. En marzo de 2010, casi todos los países informaron casos de infección, mientras que las defunciones ascendieron a más de 17 000 según datos provenientes de la Organización Mundial de la Salud. En los EE.UU. las estimaciones clínicas indican que hubo 60 millones de enfermos, 270 000 internaciones y 12 270 muertes. Las tasas de infección en los niños parecen mucho más altas que las estimaciones de enfermedad. Según estudios serológicos, aproximadamente 1 de cada

3 niños se infectó con el virus en la primera ola de la infección, lo cual indica una tasa de incidencia 10 veces más alta que la obtenida mediante la vigilancia clínica. En esta reseña, el autor analizó las características clínicas, de laboratorio, por imágenes y anatomopatológicas de los síndromes neurológicos y musculares asociados con el virus pandémico de la influenza A (H1N1), en su primera ola, las comparó con casos similares ocurridos en años anteriores y evaluó diversas teorías sobre su patogenia.

### **Fisiopatología del virus de la influenza A (H1N1)**

El virus de la influenza A (H1N1) es un miembro de la familia de los ortomixovirus, virus de ARN con 6 segmentos de sentido negativo, que históricamente se asoció con pandemias, como la influenza española de 1918. La envoltura viral contiene dos glucoproteínas, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N), importantes para la unión viral y la liberación de las células respiratorias. Tres combinaciones de serotipos diferentes circularon previamente en los seres humanos. El virus actual de la influenza A (H1N1) de 2009 tiene 6 genes provenientes de un reordenamiento triple de un virus porcino norteamericano y 2 genes de un virus porcino euroasiático. El virus es antigénicamente distinto de otros virus de la influenza A de seres humanos y porcinos. Las tasas más altas de ataque del virus de la cepa de la influenza A (H1N1) de 2009 se informaron en los niños y adultos jóvenes. La menor tasa de ataque en adultos de más de 60 años parece estar relacionada con la exposición a virus de la influenza antigénicamente relacionados hace 6 décadas, con la consiguiente protección cruzada.

La principal vía de transmisión viral es la inhalatoria; otras vías posibles son por el contacto con superficies contaminadas (mano a boca o nariz).

La mayor expresión de los receptores para los virus de la influenza en los seres humanos se encuentra en el epitelio traqueal y bronquial, especialmente en las células epiteliales ciliadas, aunque pueden encontrarse en todo el aparato respiratorio, desde la mucosa nasal al alvéolo. El período de incubación del virus de la influenza A (H1N1) 2009 fue de 1.4 a 3 días, igual que lo que ocurre con la influenza estacional. La carga viral máxima en la nasofaringe se produce el día de aparición de los síntomas y disminuye gradualmente en los siguientes 5 a 8 días. Hasta la fecha, no se ha demostrado replicación viral completa fuera del aparato respiratorio para el virus de la influenza A (H1N1).

### **Influenza no complicada**

Los pacientes con influenza A no complicada presentan síntomas respiratorios y no respiratorios. Entre los primeros se citan la congestión nasal, la tos y el dolor de garganta que siguen a la replicación viral en las células respiratorias epiteliales. Entre los segundos se encuentran los síntomas sistémicos, como fiebre, fatiga, vómitos, diarrea, mialgias y rigidez de la nuca. La gravedad de los síntomas varía de una persona a otra. La mayoría de los casos de influenza constituyen una enfermedad aguda y autolimitada, con una mortalidad inferior al 0.5%. La mitad de los pacientes internados no tenía enfermedades subyacentes; las complicaciones pulmonares fueron más frecuentes en el segundo o tercer trimestre del embarazo y en los pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades preexistentes como asma, obesidad, o enfermedad cardíaca, pulmonar o neurológica.

### **Complicaciones neurológicas**

El espectro y la incidencia de las complicaciones neurológicas en los pacientes con influenza A (H1N1) 2009 parecen similares a los de otras cepas de influenza A, a excepción de que no se notificaron casos de síndrome de Reye. Las publicaciones sobre las complicaciones neurológicas

se limitaron a informes de casos o series pequeñas de casos; no se cuenta con grandes estudios epidemiológicos o series de casos con mayor número de pacientes. La mayoría de las comunicaciones provinieron de niños y adultos jóvenes, probablemente debido a la mayor tasa de ataque de la infección viral.

Las complicaciones neurológicas y musculares asociadas con la influenza más frecuentes son las convulsiones febriles, las convulsiones, la encefalopatía/encefalitis, la encefalitis necrosante aguda, el síndrome de Reye, los síndromes extrapiramidales, la mielitis transversa, la miositis y la miocarditis.

El 20% de las convulsiones febriles se asocian con infección por el virus de la influenza. La mayoría son convulsiones parciales o generalizadas no complicadas, pero en el 20% al 33% de los casos hay convulsiones complejas. Hasta el momento no se comunicaron diferencias en la frecuencia o las características de las convulsiones febriles asociadas con el virus de la influenza A (H1N1) 2009.

La encefalopatía con convulsiones o sin ellas se produce típicamente en pacientes sin antecedentes de trastornos neurológicos. Hasta el momento, las características clínicas de los casos comunicados asociados con la infección por el virus de la influenza A (H1N1) 2009 son similares a los descritos con otras cepas de influenza A. La edad promedio de los niños con encefalopatía asociada con la influenza A fue de 15 años y la clínica varió del letargo notorio al coma. La mayoría de los casos no se asociaron con neumonía viral, lo cual excluye la hipoxia o el síndrome de dificultad respiratoria aguda como causa. Tampoco se asoció con miocarditis o miositis, lo que indica mecanismos patogénicos diferentes. En la mitad de los pacientes con encefalopatía hubo convulsiones focales o generalizadas y menos frecuentemente estado epiléptico. En pocos casos se describieron signos neurológicos focales, como debilidad de miembros o ataxia. Los síntomas gripales suelen preceder en 1 a 4 días la aparición de la encefalopatía. El electroencefalograma (EEG) fue normal o inespecífico en el 25% de los casos, pero en el 62% se observó un enlentecimiento difuso compatible con encefalopatía. La tomografía computarizada cerebral fue normal en el 58% de los pacientes y la resonancia magnética (RM) lo fue en el 62%, pero se demostró edema cerebral focal en la sustancia blanca en el 31% y lesiones talámicas bilaterales en el 19%. En la mayoría de los pacientes la encefalopatía duró menos de una semana y la recuperación fue buena. En los pacientes con encefalopatía grave, se informó la aparición de demencia persistente o muerte, especialmente en los casos de edema cerebral grave y lesiones talámicas. No hay pruebas acerca de que el tratamiento con oseltamivir modifique los desenlaces clínicos.

No se informaron casos de síndrome de Reye con el virus pandémico de la influenza A (H1N1) 2009.

Se describieron alteraciones neuropsiquiátricas con las infecciones por el virus de la influenza A (H1N1), incluso la cepa pandémica de 2009. El delirio asociado con el virus se produce dentro de los primeros días de la enfermedad gripal en los niños o adolescentes y se caracteriza por alucinaciones visuales, lenguaje incoherente e inquietud, pero no se observa estupor o coma. La RM y el EEG son casi siempre normales. No se ha dilucidado si hay un aumento de la tasa de delirio secundaria al tratamiento con oseltamivir en los niños o los ancianos.

Se describieron 3 casos de encefalopatía necrosante aguda asociada con la influenza A (H1N1) pandémica de 2009, que fueron similares a los informados en Japón por otras infecciones gripales en 2002.

En 1957 se documentaron 74 casos de miositis aguda asociada con las infecciones gripales. Algo similar se informó posteriormente en los casos de epidemias por los virus de la influenza A (H1N1) y B y en la cepa pandémica de influenza A (H1N1) de 2009. La mayoría de los casos se produjeron en varones en edad escolar, aunque también se describieron

en adultos. Los síntomas musculares suelen aparecer 3 días después de los síntomas gripales, con dolor en las pantorrillas y dificultad para deambular; puede haber dolor en otros músculos. En más del 95% de los casos se observa aumento de los niveles de creatinquinasa o aspartato aminotransferasa. Transitoriamente, puede producirse mioglobulinemia o mioglobinuria y muy rara vez, rhabdomiólisis. El dolor muscular persiste durante varios días hasta la recuperación completa en una semana con la administración de antivirales o sin ella. Los diagnósticos diferenciales son las mialgias generales de la influenza no complicada, el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la polimiositis.

La miocarditis asociada con el virus de la influenza varía entre 0% y 10% y se produce mediante los efectos directos del virus o por la exacerbación de una enfermedad cardiovascular preexistente. La incidencia de miocarditis es más elevada en los pacientes internados, las personas mayores y aquellos con enfermedades cardíacas o pulmonares preexistentes. Los síntomas cardíacos aparecen a la semana del comienzo de los síntomas gripales. Las epidemias de influenza se asociaron con mayor riesgo de infarto de miocardio mortal documentado en las autopsias. Con respecto al virus pandémico de la influenza A (H1N1), se informaron 4 casos de niños de entre 3 y 9 años con miocarditis, con confirmación del ARN viral por reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa en el tejido cardíaco.

No se ha dilucidado por completo, hasta el momento, si la infección por el virus de la influenza o por la vacunación aumenta el riesgo de aparición de SGB. Los datos epidemiológicos indicaron una asociación temporal leve entre la enfermedad gripal y la aparición del SGB dentro de los 60 días. Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad gripal fue clínico y no se probó que la asociación con el SGB se haya debido al virus de la influenza. Durante la primera fase de la influenza A (H1N1) pandémica de 2009, se comunicaron pocos casos de SGB atípico asociado con la infección.

En 1976, el programa de vacunación contra la influenza A (H1N1) porcina se asoció con un incremento en un caso de SGB por 100 000 vacunas en los adultos. Posteriormente, se establecieron los sistemas de informes de efectos adversos (*US Vaccine Adverse Event Reporting System* [VAERS]) avalados por los *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). El sistema VAERS y uno similar del Reino Unido no documentaron un incremento en el riesgo o el riesgo fue mínimo de un caso de SGB por millón de personas vacunadas con las vacunas previas contra la influenza. El 30 de abril de 2010, el sistema VAERS informó que, de aproximadamente 127 millones de dosis de vacuna contra la cepa de la influenza A (H1N1) 2009, sólo se registraron 136 casos de SGB. Al 31 de marzo de 2010, se estima una incidencia de 1.92 caso de SGB por 1 000 000 personas/años vacunadas con el virus pandémico de la influenza A (H1N1) 2009 en comparación con una incidencia estimada de 1.21 caso de SGB por 1 000 000 de personas/año no vacunadas. Este exceso del riesgo representa 0.8 caso por millón de vacunas.

### Teorías sobre la patogenia de las complicaciones neuromusculares del virus de la influenza

Se desconoce el mecanismo por el cual los virus de la influenza producen disfunción del sistema nervioso y de los músculos en los seres humanos. Hay pruebas de que se replican activamente sólo en las vías respiratorias, por lo cual es improbable que la encefalitis o la miositis se deban a la replicación viral en esos órganos.

La teoría principal es que la infección viral respiratoria desencadena una cascada de citoquinas proinflamatorias, especialmente interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, que llegan al cerebro y los músculos por vía circulatoria.

La segunda teoría postula que la disfunción del sistema nervioso central se origina de un proceso inmunitario posinfeccioso similar a las encefalopatías posinfecciosas secundarias al sarampión u otros virus.

La tercera hipótesis indica que la encefalopatía se produce a partir de la infección respiratoria sistémica grave. Se cree que los virus de la influenza liberan proteínas tóxicas que llegan al cerebro y los músculos por vía circulatoria, pero hasta el momento no se han identificado.

La cuarta hipótesis sugiere la existencia de una replicación viral defectuosa en el esqueleto, las fibras miocárdicas, las células endoteliales y los hepatocitos que puede causar disfunción orgánica. En estas células el virus comienza el ciclo de replicación y provoca disfunción, pero no produce viriones con ciclos consiguientes de replicación. Según esta teoría, la infección inicial respiratoria por el virus de la influenza produce una viremia temprana que infecta secundariamente las áreas focales de las células endoteliales en el cerebro (causa de edema cerebral o encefalopatía), los miocitos (causa de mialgia o miositis), el miocardio (causa de miocarditis) y los hepatocitos (causa de disfunción miocárdica y síndrome de Reye). Los datos experimentales en animales avalan esta teoría. En los seres humanos hay datos esporádicos de que la infección por los virus de la influenza A y B producen una viremia e infectan los músculos, el miocardio, el cerebro, el tubo digestivo y el hígado.

### Conclusiones

La primera ola de infección por el virus pandémico de la influenza A (H1N1) de 2009 afectó principalmente a los niños y adultos jóvenes. Ocasionalmente asociadas con la infección se describieron complicaciones neurológicas o musculares, la mayoría en personas antes sanas. La complicación más preocupante es la encefalopatía o encefalitis que rara vez progresa a encefalitis necrótica aguda. En esta primera ola de la pandemia de influenza A (H1N1) 2009, el espectro y la gravedad de los síndromes neurológicos y musculares asociados fueron similares a los descritos con el virus de la influenza en años anteriores, excepto que no se informaron casos de síndrome de Reye. La patogenia se desconoce.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resic.php/118178](http://www.sicsalud.com/dato/resic.php/118178)

## 7 - Clasificación de las Hemorragias Subaracnoideas no Aneurismáticas: Correlación entre la Tomografía Computarizada y la Evolución Clínica

Nayak S, Kunz A, Killer M y colaboradores

Staffordshire Royal Infirmary, Staffordshire, Reino Unido; Paracelsus Medical University, Salzburgo, Austria

[Classification of Non-Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: CT Correlation to the Clinical Outcome]

**Clinical Radiology** 65(8):623-628, Ago 2010

*Se propone un sistema de correlación entre la extensión topográfica de las hemorragias subaracnoideas no aneurismáticas y el pronóstico clínico con el fin de adecuar las medidas de diagnóstico y tratamiento específicas para cada tipo de hemorragia.*

En el 10% al 20% de los casos de hemorragias subaracnoideas espontáneas, los pacientes presentan resultados normales en la angiografía cerebral y no se identifica el origen de la hemorragia en ningún otro estudio. Aunque se considera



que el curso clínico de este tipo de pacientes es mejor que el de aquellos que presentan hemorragias aneurismáticas no tratadas, un pequeño porcentaje presenta mal pronóstico. Por este motivo, es bastante usual la repetición de estudios de neuroimágenes en pacientes en los que no se pudieron visualizar malformaciones vasculares en la evaluación inicial.

Los autores proponen realizar una nueva clasificación de las hemorragias subaracnoideas no aneurismáticas, sobre la base de la correlación entre los hallazgos tomográficos y la evolución clínica, medida con la escala de Rankin modificada (ERM). Esta clasificación se usó para evaluar los síntomas clínicos en relación con la topografía de las hemorragias y la imagen tomográfica de presentación.

## Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de 5 años de 1 486 casos de hemorragias subaracnoideas atendidos en dos centros de derivación de alta complejidad. Los criterios de inclusión fueron la presencia de hemorragia subaracnoidea documentada por medio de una tomografía computarizada sin contraste con una angiografía cerebral negativa, seguido de un nuevo estudio dentro de las 2 a 4 semanas (nueva angiografía, angiorrresonancia o angiotomografía del polígono de Willis) nuevamente negativo. Sólo se consideraron los pacientes que contaban con tomografía computarizada dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de traumatismos o presencia de aneurismas cerebrales u otra malformación vascular intracraneal, y los que no contaban con un estudio de seguimiento. De acuerdo con estos criterios, se incluyeron en el análisis 190 pacientes, de los cuales se registró el grado de las *World Federation Neurosurgical Societies* (WFNS) al ingreso y la ERM al egreso. Este último parámetro se utilizó para evaluar la evolución clínica y se consideró un puntaje de 1 o menor como buen pronóstico.

Se revisaron las tomografías iniciales y se registraron el patrón y la distribución anatómica de cada hemorragia. Estos datos se correlacionaron con el puntaje de la ERM, lo que sirvió para confeccionar un sistema de clasificación sobre la base de la distribución anatómica de la hemorragia.

Las hemorragias subaracnoideas se clasificaron en cuatro tipos: el tipo 1a afectaba sólo las cisternas basales; el tipo 1b, las cisternas basales con extensión a la cisura de Silvio; el tipo 2 incluía cualquiera de los tipos 1 con extensión a los surcos corticales, con afcción ventricular o sin ella; el tipo 3 correspondía a la hemorragia subaracnoidea sin compromiso de las cisternas basales, y el tipo 4 a cualquier tipo de hemorragia con compromiso de la fosa posterior y vermis cerebeloso.

Los datos fueron comparados por medio de la prueba U de Mann-Whitney; se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Además de la angiografía inicial, 162 pacientes tenían otra, realizada entre las 2 y 4 semanas de evolución, 17 tenían una angiotomografía y 11 una resonancia magnética cerebral con angiorrresonancia. En 62 casos se realizó una resonancia magnética cerebral con angiorrresonancia entre las 8 y 16 semanas del episodio. Dos pacientes murieron en el seguimiento; en un caso se realizó autopsia, que no mostró presencia de aneurisma.

La media de edad de los pacientes fue 57 años (20-89), con un 42.1% de mujeres. La mayoría de los pacientes presentaba

puntajes WFNS de grados 1 y 2; este grupo no mostró deterioro durante su internación. La mediana de la estadía en internación fue de 14 días (5-58).

En el momento del alta, se registró el puntaje de la ERM, que establece grados de 0 a 6, y se confrontó con la clasificación de los tipos de hemorragia. La mayoría de los pacientes (75.26%) presentaron hemorragias tipo 1 (a y b) y tuvieron una evolución clínica favorable, con un puntaje ERM de 1 o menos. El 8.42% tuvo hemorragias de tipo 2; en este grupo, el 62.5% tuvo buena evolución clínica ( $ERM \leq 1$ ), el 25% presentó una discapacidad leve ( $ERM = 2$ ) y 12.5% tuvo discapacidad moderada a grave ( $ERM 3$  y  $4$ ). El 10% presentó hemorragias de tipo 3, con mala evolución clínica: sólo 15.79% tuvo  $ERM \leq 1$ , mientras el 26.32% tuvo discapacidad leve ( $ERM = 2$ ); el 52.64% moderada a grave ( $ERM 3$  y  $4$ ), y el 5.26%, grave ( $ERM = 5$ ). Sólo el 6.31% de los pacientes presentó hemorragias de tipo 4, asociadas con muy mal pronóstico, con elevada morbilidad. Más del 40% presentaron discapacidad moderada a grave ( $ERM 3$  y  $4$ ) y otro tanto discapacidad grave, mientras que la sexta parte de los pacientes murieron.

No se observaron diferencias entre los dos subtipos 1 (1a y 1b). Sin embargo, se detectaron diferencias significativas entre las hemorragias de tipo 1 y las de tipo 2 ( $p = 0.003$ ), entre las de tipo 2 y las de tipo 3 ( $p = 0.002$ ) y entre las de tipo 3 y las de tipo 4 ( $p = 0.001$ ).

## Discusión

Las hemorragias subaracnoideas no aneurismáticas representan entre el 10% y el 20% de todas las hemorragias subaracnoideas. Como se demostró, la evolución clínica puede variar desde la recuperación completa luego del episodio hasta varios estadios de morbilidad e incluso la muerte. La bibliografía señala diversas posibles causas para explicar las hemorragias subaracnoideas con angiografía negativa, que incluyen anomalías del patrón de retorno venoso, como estenosis de la vena de Galeno y del seno tentorial, el drenaje venoso primitivo directamente hacia los senos duros y no hacia la vena de Galeno o anastomosis longitudinal incompleta entre las venas primarias primitivas. Otras causas serían oclusión de la vena yugular, trombosis venosa o sinusal, tumores cerebrales, espinales o del espacio subaracnoideo, infecciones, discrasias sanguíneas, que también incluyen la anticoagulación y las reacciones esporádicas a drogas como la fluoxetina, traumatismos, malformaciones diversas, aneurismas no visibles debidos a vasoespasmo o a trombosis, y ruptura de pequeñas arterias superficiales. En la actualidad, existe consenso acerca de que la etiología más probable puede ser un aneurisma no visible o ruptura de pequeñas arterias superficiales o perforantes. Sólo se incluyeron pacientes con tomografía dentro de las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas para excluir la posibilidad de resolución parcial en caso de que hubiera transcurrido un plazo mayor.

Las hemorragias del tipo 1a corresponden a las que afectan las cisternas basales, fundamentalmente las cisternas preoptina, paramesencefálica, *ambiens* y supraselar. La cisterna interpeduncular está formada por los sitios en los cuales la aracnoides se extiende entre los dos lóbulos temporales y engloba los pedúnculos cerebrales y las estructuras presentes en la fosa interpeduncular. Posee una pared anterior bien desarrollada, que se fusiona con la cisterna quiasmática alrededor del infundíbulo y el tallo hipofisario, denominada membrana de Liliequist. Una vez que se ha producido una hemorragia subaracnoidea, esta membrana puede engrosarse y bloquear el líquido cefalorraquídeo en las áreas preoptina e interpeduncular. De esta manera se explica la localización de las hemorragias de tipo 1a, que son frecuentemente producidas por la ruptura de un



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

aneurisma muy pequeño de la perforante de la arteria basilar que posteriormente se repara; presentan buen pronóstico. El patrón de las hemorragias de tipo 1b se caracteriza por extensión de las cisternas basales a la cisura silviana. Los bordes superior e inferior de la membrana silviana se encuentran libres, lo que explica la extensión de la hemorragia en este sentido. Este tipo de hemorragias representan la extensión de una de tipo 1a, presentan bajo volumen y buen pronóstico.

Las hemorragias de tipo 2 se extienden más allá de la cisura de Silvio, por las cisuras interhemisféricas hacia los surcos corticales, con afectación de los ventrículos o sin ella. La hemorragia alcanza los lóbulos frontales y temporales, por la convexidad cerebral hacia la región parasagital. Este compromiso extenso implica una hemorragia de gran volumen y suele asociarse con la ruptura de un aneurisma; el motivo por el cual el resultado de la angiografía es negativo puede ser por trombosis del aneurisma, vasoespasmos u obliteración del aneurisma por la misma hemorragia.

El tipo 3 presenta hemorragia en los surcos de la convexidad, que puede comprometer o no los ventrículos, pero no afecta las cisternas basales. Esta clase de hemorragia se asocia con mal pronóstico; las causas etiológicas que se postulan son raras, como la trombosis del seno venoso cerebral y la vasculitis aislada del sistema nervioso central. Este último cuadro se suele presentar con infartos hemorrágicos o isquémicos recurrentes, y aunque la hemorragia subaracnoidea es infrecuente, su presencia es de mal pronóstico.

El peor pronóstico corresponde a la hemorragia que compromete la fosa posterior o el vermis cerebeloso (tipo 4). La colección hemática se extiende desde las cisternas hacia el cuarto ventrículo, los surcos occipitales, cerebelosos y el vermis del cerebelo. Podría deberse a trastornos de la circulación posterior, como la disección del segmento intracraneal de la arteria vertebral, que en los primeros días puede no mostrar cambios angiográficos. Si bien esta patología se asocia por lo general con buen pronóstico, la situación cambia cuando se presenta con hemorragia subaracnoidea.

Este sistema de clasificación de las hemorragias subaracnoideas no aneurismáticas en relación con el pronóstico puede permitir un tratamiento más eficiente de los pacientes. Los autores recomiendan su empleo para optimizar el seguimiento, ya que en las hemorragias de tipo 1, benignas, no se requieren mayores estudios diagnósticos. Las de tipo 2, que tienen un comportamiento variable, requieren mayores estudios radiológicos y un tratamiento semejante al de las hemorragias aneurismáticas. Por último, las de tipo 3 y 4, que tienen un pronóstico más adverso, exigen intensificar los estudios diagnósticos y la terapia, con el objetivo de identificar la causa subyacente para poder realizar un tratamiento específico, ya que esta medida puede revertir la evolución.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118142](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118142)

## 8 - Afectación de la Consolidación de la Memoria *Off-Line* en Caso de Depresión

Dresler M, Kluge M, Steiger A y colaboradores

Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Alemania

[*Impaired Off-Line Memory Consolidation in Depression*]

**European Neuropsychopharmacology** 20(8):553-561, Ago 2010

*El sueño cumple un papel importante respecto de la consolidación de la memoria procedural. Dicha consolidación se ve afectada en pacientes depresivos y empeora al avanzar la edad, aunque no se relacionaría con el tratamiento farmacológico.*

La consolidación de la memoria vinculada con el aprendizaje motor tendría lugar durante la vigilia y el sueño. Según lo informado, existe una fase de consolidación específica *off-line* posentrenamiento de las habilidades motoras que tiene lugar durante el sueño. Algunos autores propusieron que la consolidación de la memoria procedural tiene lugar especialmente durante el estadio 2 del sueño y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM).

La información disponible sobre los componentes *off-line* de la consolidación de la memoria en pacientes con trastornos afectivos es limitada. No obstante, dada la afectación de los parámetros electroencefalográficos (EEG) observada en caso de depresión o tratamiento antidepresivo, es esperable que estos pacientes presenten trastornos de la consolidación de la memoria durante el sueño.

El presente estudio se efectuó con el objetivo de evaluar si los pacientes con depresión mayor aguda presentaban un aprendizaje motor normal dependiente de la práctica pero no mejoraban dicho aprendizaje luego de una noche de sueño, como es de esperar en individuos sanos. Dada la afectación de la calidad del sueño y de la consolidación de la memoria relacionada con la edad, los autores propusieron que la afectación de la consolidación de la memoria motora *off-line* sería mayor en pacientes de más edad. Finalmente, la afectación de la arquitectura del sueño provocada por los antidepresivos disminuye a medida que avanza el tratamiento, pero los trastornos EEG no se modifican luego de la remisión del cuadro de depresión. En consecuencia, se evaluó la asociación entre la remisión o los episodios agudos de depresión y el nivel de afectación de la consolidación de la memoria *off-line*.

### Pacientes y métodos

El presente estudio se llevó a cabo durante la primera semana de internación de 50 pacientes que cursaban un episodio agudo de depresión mayor y recibían tratamiento con antidepresivos solos o combinados con otros fármacos como los estabilizadores del estado de ánimo. También se incluyeron 50 individuos sanos que conformaron el grupo de referencia y 12 pacientes que lograron la remisión del cuadro depresivo. Los grupos se dividieron según la edad mayor o menor de 30 años. El diagnóstico de depresión mayor se efectuó de acuerdo con los criterios incluidos en la décima Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). Los pacientes fueron evaluados mediante la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) y el *Beck Depression Inventory* (BDI). Sólo se incluyeron pacientes con un puntaje mayor o igual a 18 en ambas escalas.

Los pacientes fueron evaluados 2 días consecutivos mediante una prueba de golpeteo de los dedos de la mano no dominante. La prueba consistió en la repetición de una secuencia de 5 números de la forma más correcta posible

durante 12 períodos de 30 segundos separados por pausas de 20 segundos. La secuencia de números se expuso en una pantalla con el objetivo de minimizar la utilización de la memoria de trabajo. Los participantes debían presionar los números en la secuencia señalada y luego en forma inversa. Durante cada prueba se evaluó la velocidad y la precisión del desempeño. Los cambios del desempeño motor se valoraron luego de una noche de sueño normal una vez transcurridas 24 horas desde la primera prueba.

## Resultados

De acuerdo con el resultado del análisis de varianza llevado a cabo, la depresión y la edad tuvieron un efecto significativo sobre el desempeño de los pacientes. De hecho, ambas variables interactuaron en forma significativa. Concretamente, los pacientes con depresión aguda no presentaron una mejoría del desempeño luego de una noche de sueño normal. Más aún, su desempeño empeoró entre los días 1 y 2 de evaluación. En cambio, los individuos sanos presentaron una mejoría significativa del desempeño transcurrida una noche de sueño normal. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al aprendizaje dependiente de la práctica durante el primer día de evaluación.

La mejoría observada luego de una noche de sueño entre los individuos sanos o deprimidos que tenían más de 30 años fue del  $3\% \pm 25\%$ . En cambio, los individuos menores de 30 años mejoraron un  $23\% \pm 15\%$ . La mejoría relacionada con el entrenamiento no difirió significativamente según la edad o la presencia o ausencia de depresión. Luego de una noche de sueño, los pacientes mayores de 30 años empeoraron un  $-10\% \pm 25\%$ , en tanto que los controles sanos mejoraron un  $16\% \pm 18\%$  su desempeño. En cambio, los pacientes y los sujetos sanos menores de 30 años presentaron un desempeño motor similar consistente en una mejoría del  $21\% \pm 17\%$  y  $25\% \pm 12\%$  luego de una noche de sueño normal, respectivamente. Si bien los pacientes mayores de 30 años y los menores de esa edad presentaron una mejoría relacionada con el entrenamiento de magnitud similar, los pacientes más jóvenes obtuvieron mejores resultados el día 1 de evaluación y luego de una noche de sueño normal. Esto también se verificó entre los controles. En cuanto a los pacientes en remisión, la mejoría vinculada con el sueño fue comparable a la observada entre los controles mayores de 30 años.

Se encontró una correlación negativa entre la edad y la mejoría lograda luego del sueño entre los individuos sanos. Dicha correlación fue aún más negativa entre los pacientes. No se observaron correlaciones significativas entre la consolidación de la memoria *off-line* y el puntaje de las escalas HAM-D y BDI o la cantidad y duración de los episodios depresivos. Los pacientes tratados con fármacos supresores del sueño REM, como la amitriptilina o la venlafaxina, presentaron un empeoramiento del  $-3\% \pm 20\%$  del desempeño luego de una noche de sueño. Dicho empeoramiento fue  $-22\% \pm 24\%$  entre los pacientes tratados con fármacos no supresores del sueño REM, como el bupropión y la mirtazapina. Por último, el sexo no influyó sobre el resultado del entrenamiento o la consolidación de la memoria.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los pacientes depresivos presentan una afectación de la

consolidación de la memoria procedural *off-line*. En este caso, si bien el aprendizaje dependiente de la práctica fue normal, el desempeño no mejoró luego de una noche de sueño normal. En individuos sanos, la edad influyó significativamente sobre el desempeño durante el día 1 de evaluación pero no afectó la mejoría provocada por el entrenamiento. Además, la edad se correlacionó en forma negativa y significativa con la mejoría posterior a una noche de sueño normal. Los autores señalaron que la afectación de la consolidación dependiente de la edad y de la depresión sería sinérgica.

Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en estudios anteriores en los que se observó una desaceleración del golpeteo de los dedos y de la memoria a medida que aumentaba la edad. Puede sugerirse que la consolidación de la memoria *off-line* relacionada con las habilidades secuenciales se ve afectada por el avance de la edad. Asimismo, la disminución de la calidad de sueño asociada con el envejecimiento se vincularía con trastornos de la consolidación de la memoria procedural durante el sueño.

Según los resultados de estudios anteriores, la depresión se asocia con un déficit de la memoria declarativa y de trabajo. Los resultados de la presente investigación permiten indicar que el efecto positivo del entrenamiento se encuentra preservado en pacientes con depresión, quienes presentan una afectación de la consolidación de la memoria *off-line* relacionada con la realización de pruebas de golpeteo de dedos. De acuerdo con lo verificado entre los individuos mayores de 30 años, la afectación subjetiva de la calidad del sueño no afectó la consolidación de la memoria *off-line*.

A diferencia de lo esperado, el tratamiento con fármacos supresores del sueño REM se asoció con un nivel superior de consolidación de la memoria en comparación con el empleo de agentes no supresores del sueño REM. En coincidencia, en un estudio reciente se informó que la supresión del sueño REM se asocia con una mejor consolidación de la memoria en individuos sanos. Los resultados del presente estudio coinciden con lo propuesto por algunos autores sobre la mayor importancia del estadio 2 del sueño en comparación con el sueño REM en términos de consolidación de la memoria motora. Es posible que los trastornos de la consolidación de la memoria relacionados con la depresión mejoren una vez lograda la remisión, como lo indican los resultados del presente estudio.

Entre las limitaciones de esta investigación se destacan la ausencia de evaluaciones polisomnográficas y de inclusión de un grupo de pacientes depresivos no tratados con psicofármacos. Tampoco se contó con información sobre el perfil hormonal y el nivel educativo de los participantes. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre la importancia del sueño REM y del estadio 2 de sueño en términos de consolidación de la memoria procedural *off-line*. Resultaría interesante contar con información que permita apreciar el papel del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y de otros factores respecto de la consolidación de la memoria procedural durante el sueño. A propósito, la depresión se asocia con un cambio del patrón de secreción hormonal vinculado con el eje HHA que a su vez influye sobre las hormonas que regulan el sueño. Además, la edad influiría sobre el efecto de las hormonas del eje HHA en términos de consolidación de la memoria. De hecho, en el presente estudio se observó que la edad y la depresión tienen un efecto sinérgico sobre la consolidación de la memoria *off-line*. Por último, es posible que la afectación de la consolidación de la memoria *off-line* en caso de depresión aguda se vincule con cambios de la anatomía hipocámpal que, a su vez, guardan relación con el nivel aumentado de glucocorticoides asociado con la depresión.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

**Conclusión**

La edad mayor de 30 años y la depresión tienen un efecto sinérgico negativo sobre la consolidación de la memoria motora *off-line* durante el sueño. Dicho efecto no se relacionaría con la calidad del sueño o el tratamiento farmacológico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118128](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118128)

**9 - Demencia Frontotemporal y Afasia Progresiva Primaria: Actualización**

Kirshner H

Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.

[*Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia: An Update*]

**Current Neurology and Neuroscience Reports** 10(6):504-511, Nov 2010

*La demencia frontotemporal y la afasia primaria progresiva son demencias focales que se diagnostican en forma clínica. El cuadro puede incluir un síndrome neuroconductual frontolobular o caracterizarse por deterioro cognitivo o del lenguaje.*

La demencia frontotemporal (DFT) se caracteriza por atrofia frontal, temporal o de ambos lóbulos, unilateral o bilateral. Si bien las demencias generalmente se consideran trastornos cerebrales difusos, la DFT se caracteriza por un deterioro funcional frontal y temporal más focalizado. El concepto de demencia focal asociada con un deterioro progresivo del lenguaje fue introducido por Pick en 1892. A partir de ese momento, la acumulación de información al respecto fue en aumento. En 1982, Mesulam describió casos de afasia progresiva en ausencia de demencia generalizada que fueron denominados afasia primaria progresiva (APP). La APP se describió entonces como un síndrome caracterizado por afasia progresiva en ausencia de deterioro cognitivo o demencia. No obstante, la evolución de algunos pacientes con APP resulta en un cuadro demencial más generalizado. También se describieron casos de degeneración frontal o temporal aislada, de menor frecuencia en comparación con los síndromes de afasia progresiva o de afección conductual relacionada con el lóbulo frontal.

Durante los últimos años se combinaron la APP y la demencia frontal bajo el término antes mencionado como DFT o degeneración frontolobular, según se lo considere desde el punto de vista clínico o patológico, respectivamente. La DFT tiene variantes como la conductual (DFTc), la frontal (DFTf), la asociada con la afección de las motoneuronas (DFTmn) o la vinculada con afasia progresiva (DFTa).

El objetivo del presente estudio fue evaluar las características de la DFT y de la APP.

**Características clínicas**

La DFTf y la DFTc se caracterizan por la afección de la personalidad y de la conducta social. En la DFTf es habitual la desinhibición y la necesidad. La evolución de estos pacientes puede resultar en apatía, disminución de la espontaneidad, deterioro del cuidado personal y de la conciencia acerca de los efectos de la conducta sobre los demás. En algunos casos se observa una frontalización conductual franca con hiperoralidad y sexualidad inapropiada, entre otros síntomas. La afección del lenguaje puede evolucionar hasta el mutismo, la perseveración,

la estereotipia y la ecolalia. En la DFTmn, los pacientes pueden presentar fasciculaciones y debilidad muscular. También es posible observar síntomas de compromiso bulbar como disfagia, disartria y compromiso respiratorio.

Los pacientes con DFT y APP presentan un deterioro del lenguaje que inicialmente no se acompaña por otro tipo de disfunción cognitiva y conductual. No obstante, con el correr de los años aparece el deterioro conductual característico de la DFT. Asimismo, en algunos casos puede observarse un cuadro demencial más generalizado. La expresión artística no se afecta o aumenta con la evolución clínica y puede tomar un carácter compulsivo. La afección visuoespacial y construccional sólo se ve afectada debido a las dificultades conductuales y organizacionales.

En cuanto a la APP, el síntoma inicial más característico es la dificultad para hallar las palabras, aunque también se observa disminución de la fluidez verbal y dificultades vinculadas con la comprensión y disartria. Es posible definir tres subtipos de APP: afasia progresiva no fluente, demencia semántica y afasia progresiva logopélica. En caso de afasia progresiva no fluente, el cuadro clínico consiste en un discurso vacilante, errores fonéticos y lenguaje simplificado, alteración de la comprensión sintáctica, disartria y apraxia del lenguaje. La demencia semántica se caracteriza por la afección de la denominación de objetos comunes y de la comprensión de las palabras acompañada por dislexia y trastornos del discurso. En algunos casos los pacientes presentan enfermedad de Alzheimer asociada. La variante logopélica de la APP afecta la denominación y el recuerdo de las palabras, la repetición de frases y oraciones, el conocimiento de objetos y el discurso. En estos casos generalmente se observa asociación con un cuadro focal de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con APP presentan un deterioro progresivo del lenguaje. La información sobre la evolución hacia la demencia generalizada es controversial, aunque se estima que la incidencia de demencia en estos pacientes alcanza el 50% con el transcurrir de los años.

La DFT también se asocia con trastornos neurológicos como los signos de liberación frontal o extrapiramidales. Puede observarse coexistencia entre la DFT o la APP y el síndrome de degeneración corticobasal caracterizado por rigidez y apraxia asimétrica de los miembros superiores y síntomas neuroconductuales. La presencia de atrofia, debilidad y fasciculaciones musculares, hiperreflexia y signos bulbares sugiere enfermedad de la motoneurona. A diferencia de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, los pacientes con APP no sufren afección de la memoria y de la función visuoespacial y tienen un desempeño desfavorable en términos de fluidez verbal y sintáctica y atención. Debe considerarse que existe la posibilidad de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presenten un síndrome focal.

**Epidemiología**

La prevalencia de DFT es desconocida, aunque se propuso que sería igual o superior en comparación con la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en la población menor de 65 años. Algunos autores estimaron que la prevalencia de DFT entre los pacientes con demencia es del 8%. La DFT es menos frecuente que la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy. No obstante, es más frecuente en individuos jóvenes. De hecho, su presentación tiene lugar durante la quinta o sexta década de la vida. En muchos casos puede observarse un antecedente familiar y un componente genético.

**Diagnóstico**

Si bien en general no se encuentra una lesión localizada, el cuadro clínico inicial de los pacientes con APP es indicativo



de lesión de la región del lenguaje ubicada en el hemisferio izquierdo. Tampoco se observaron hallazgos característicos en análisis de laboratorio, en tanto que las neuroimágenes generalmente revelan atrofia cerebral que puede ser localizada en uno o ambos lóbulos frontal o temporal. En caso de DFTc, la atrofia unilateral o bilateral de la corteza frontal puede ser notoria. En cambio, los pacientes con afasia progresiva no fluente generalmente presentan atrofia perisilviana frontotemporal izquierda. La demencia semántica se asocia con atrofia del lóbulo temporal, en tanto que la DFTmn se vinculó con un tipo de atrofia más paracentral.

Mediante estudios funcionales de neuroimágenes se observó hipometabolismo o hipoperfusión focal lobular e hipometabolismo perisilviano. Otros autores demostraron que los pacientes con APP de inicio reciente presentan hipometabolismo temporal izquierdo. A medida que la enfermedad avanza, el hipometabolismo también afecta el lóbulo frontal izquierdo y el hemisferio derecho. En cambio, en caso de enfermedad de Alzheimer, el hipometabolismo parietal bilateral se observa desde un principio. A diferencia de la DFT, la enfermedad de Alzheimer puede diagnosticarse mediante ligandos que se unen a los depósitos de amiloide.

### Genética molecular y anatomía patológica

La primera entidad patológica asociada con el síndrome de APP fue la enfermedad de Pick, caracterizada por atrofia lobular focal unilateral o bilateral del lóbulo frontal, temporal o ambos, gliosis e inclusiones argentofílicas denominadas cuerpos de Pick. Muchos pacientes con APP no los presentan. En cambio, tienen características menos específicas como atrofia lobular, pérdida neuronal, gliosis microvacuolización.

Existen hallazgos de interés relacionados con la APP obtenidos en el campo de la genética molecular. Se describieron mutaciones en el gen *MAPT* ubicado en el cromosoma 17. Dicho gen se asoció con los síndromes de demencia lobular y con el depósito de la proteína tau, el principal componente de los cuerpos de Pick. En cuanto a la DFT, la entidad es considerada un conjunto de trastornos genéticos específicos vinculados con más de 60 mutaciones del gen *MAPT*.

Hasta hace poco tiempo, cerca de la mitad de los casos de DFT no se relacionaban con la proteína tau. Muchos de estos casos se vinculaban con el cromosoma 17 o se caracterizaban por la presencia de inclusiones neuronales inmunorreactivas para ubiquitina. Estos casos se denominaron degeneración lobular frontotemporal-ubiquitina (FTLD-U). Con posterioridad, se describió que dicho síndrome se relacionaba con mutaciones del gen de la progranulina ubicado en el cromosoma 17. Luego, la FTLD-U se clasificó en tres tipos: el tipo 1, vinculado con la demencia semántica; el tipo 2, con la DFTmn y la DFTc, y el tipo 3, relacionado con la DFTc y la afasia progresiva no fluente. Algunos de estos tipos de FTLD-U tienen herencia autosómica dominante vinculada con una mutación del gen de la progranulina ubicado en el cromosoma 17. Uno de los componentes principales de las inclusiones de ubiquitina es la proteína TAR-DNA. Tanto la proteína TAR-DNA como las mutaciones de la progranulina se observaron en casos de DFT, APP y degeneración corticobasal. En general, la ubiquitina se detecta en presencia de demencia frontotemporal y enfermedad de la motoneurona. Otros *loci* asociados con estas entidades se ubican en los cromosomas 9 y 3. Dichos cromosomas se encontraron implicados en la DFTmn. En caso de afasia progresiva no fluente es frecuente la mutación del gen *MAPT* o la afección de la proteína tau. En

general, la demencia semántica se asocia con la FTLD-U y con mutaciones de la progranulina.

Se informaron casos de asociación entre la enfermedad de Alzheimer y los síndromes de APP y DFT. La asociación es más frecuente en pacientes con demencia semántica y afasia progresiva logopéica. No se hallaron mutaciones del gen *MAPT* o de la progranulina relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. A su vez, la presencia de apolipoproteína E4 no estaría aumentada en caso de DFT o APP.

### Tratamiento

Las opciones terapéuticas para los pacientes con DFT y APP son limitadas. La utilidad clínica de los tratamientos basados en los sistemas de neurotransmisión como el empleo de anticolinesterásicos o agentes dopaminérgicos generalmente no tiene lugar en estos casos. Lo mismo se verificó respecto del empleo de memantina. No obstante, tanto los anticolinesterásicos como la memantina son administrados con frecuencia a los pacientes con DFT. De igual modo, algunos autores consideran que los agonistas dopaminérgicos son eficaces en pacientes con APP. Aun así, la experiencia al respecto no arroja resultados alentadores.

En cuanto a los aspectos conductuales y emocionales de la DFT, el tratamiento es algo más prometedor. Los pacientes depresivos pueden beneficiarse al recibir inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en tanto que el trazodon resultaría útil para mejorar el sueño. Otros tipos de intervenciones sociales y terapias como la cognitiva son opciones a tener en cuenta para mejorar el cuadro clínico. Por último, los pacientes con síndromes lobulares frontales pueden beneficiarse mediante la administración de estimulantes. Es necesario contar con información adicional al respecto.

### Conclusión

La DFT y la APP son demencias focales que se diagnostican en forma clínica. El cuadro puede incluir un síndrome neuroconductual frontolobular o caracterizarse por un deterioro cognitivo o del lenguaje. En la actualidad, y gracias a los avances obtenidos en el campo de la genética molecular, ambas entidades son motivo de numerosas investigaciones neurocientíficas. Esto podría favorecer la creación de estrategias terapéuticas satisfactorias.



+ Información adicional en

[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/118180](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/118180)

## Novedades seleccionadas

### 10 - Actualizan los Conocimientos Fisiológicos y los Aspectos Prácticos Relacionados con el Hábito de la Siesta

Ficca G, Axelsson J, Vitiello M y colaboradores

**Sleep Medicine Reviews** 14(4):249-258, Ago 2010

La siesta diurna es un hábito frecuente tanto en individuos sanos como enfermos. Las investigaciones de mayor importancia acerca de las siestas han intentado identificar los mecanismos de regulación vinculados con la estructura polifásica del sueño y los determinantes psicobiológicos y psicosociales de este hábito multifacético. Sin embargo, no se han efectuado análisis relacionados con las repercusiones de la siesta en la funcionalidad general, con especial atención en el desempeño durante la vigilia y los procesos de la memoria.

En esta revisión, los autores se propusieron el estudio de la interrelación entre la siesta, la cognición y la funcionalidad en contextos específicos. De este modo, se llevó a cabo una evaluación de la hipótesis según la cual una organización dividida del sueño se asocia con una mayor recuperación que un único período consolidado de descanso. Por otra parte, se analizaron las ventajas y las desventajas de la siesta en el entorno laboral, así como los presuntos beneficios de este hábito en términos del aprendizaje. Asimismo, se estudió la prevalencia de las siestas regulares en los sujetos de edad avanzada y su asociación con los trastornos del sueño, la somnolencia diurna y la salud física y mental.

Se ha postulado que la división del sueño en dos etapas podría asociarse con beneficios en la recuperación. En cambio, en forma reciente se señaló que el estado de alerta y la funcionalidad se restablecen como una función exponencial saturada del sueño total. Sólo se dispone de pocos estudios en los cuales se comparó al sueño dividido en etapas con el descanso monofásico para determinar los eventuales beneficios neuroconductuales. En los ensayos en los que se evaluó el ritmo circadiano del sueño, se verificó que la fase circadiana, así como la duración del período previo de vigilia, generan repercusiones sobre la predisposición y la organización del sueño, en especial por su acción sobre la fase de movimientos oculares rápidos (REM). Se detalla la presencia de "áreas prohibidas" de distribución circadiana, en las cuales el comienzo de una siesta resulta improbable en condiciones homeostáticas normales. De la misma manera, tanto la privación total del sueño como su privación crónica parcial se relacionan con una mayor predisposición al sueño y con cambios en su organización. Para definir con mayor precisión la repercusión de la siesta en el desempeño neuroconductual, deben evaluarse variables como el estado de ánimo y la funcionalidad cognitiva y motora en un intervalo de posibilidades. De acuerdo con los resultados de experiencias de laboratorio, se afirma que la privación aguda y total del sueño se asocia con alteraciones del estado anímico, la cognición y la función motora. La privación crónica y parcial desencadena repercusiones sobre estos parámetros que se relacionan con el tiempo de descanso en los días de restricción del sueño. La duración del período previo de vigilia también se asocia con modificaciones en la funcionalidad y con interacciones con las fases circadianas. La inercia del sueño debe incluirse en la interpretación de las experiencias diseñadas para medir la funcionalidad neuroconductual en los casos de sueño dividido, dado que esta variable puede generar repercusiones sobre el desempeño por más de 2 h después del despertar. Además,

resulta apropiado considerar las diferencias individuales en la respuesta a la privación de sueño en el estudio de estos factores.


En otro orden, los investigadores señalan que se dispone de resultados de experiencias de comparación directa entre el desempeño cognitivo de los sujetos con sueño monofásico o dividido. En estos estudios se evaluaron tanto variables subjetivas (estado anímico, somnolencia) como parámetros objetivos (tiempo de reacción, tareas aritméticas). Debido a la presencia de factores de confusión en los primeros ensayos, se llevaron a cabo experiencias recientes de laboratorio, en cuyos resultados globales se describió que el desempeño era una función del tiempo total de descanso, de forma independiente de su característica monofásica o de la división en dos etapas. Sin embargo, se desconoce el impacto sobre la salud de las diferentes modalidades del sueño dividido, así como su eficacia para mantener la funcionalidad.

Los investigadores recuerdan que la mayor parte de las siestas relacionadas con la actividad laboral se describen en individuos que efectúan tareas nocturnas. Si bien la mayoría de estas siestas impresionan de naturaleza compensadora, muchos de estos son episodios se observan antes del primer cambio de turno, por lo cual muchos trabajadores realizan siestas con fines de profilaxis para reducir la somnolencia durante la noche. Después del primer turno nocturno, el número de personas que efectúan una siesta se reduce en un 10% a un 40%.

Por otra parte, la realización de siestas durante la tarea nocturna es influida por la ocupación, los factores culturales y la probable penalización. De todos modos, el riesgo de sueño no intencional se incrementa hasta un 60% durante las tareas nocturnas. Si bien se dispone de pocos datos, se estima que el 20% de los trabajadores se duermen durante las tareas nocturnas.

Entre las principales razones para la reducción del nivel de alerta y de la funcionalidad durante la noche se mencionan el ritmo circadiano y el período extendido de vigilia. Aunque se han propuesto estrategias para reducir la somnolencia (siestas, cafeína, uso de modafinilo, exposición a la luz), sólo en unos pocos ensayos se ha determinado la eficacia de estas opciones. En múltiples estudios de laboratorio se verificó que las siestas de 30 minutos a 4 h mejoran el desempeño y el nivel de alerta en condiciones simuladas de trabajo nocturno. La información más precisa procede de aquellos análisis en los cuales se efectuaron siestas prolongadas (2 a 3 h). No obstante, las siestas espontáneas parecen asociarse con una mayor somnolencia y con un deterioro en el desempeño de los trabajadores nocturnos. Como contrapartida, en un ensayo en el cual participaron 250 pilotos, se verificó menor cansancio entre aquellos que efectuaban siestas en la cabina o los que realizaban siestas previas a vuelos nocturnos. Por otra parte, en un estudio en el cual participaron 1 195 policías, se confirmó una reducción de los accidentes automovilísticos en relación con el hábito de la siesta. De todos modos, con la excepción de estas tareas con rápido recambio entre turnos diurnos y nocturnos, sólo se dispone de conocimientos limitados en términos de la eficacia real de las siestas espontáneas.

En otro orden, en pocos estudios se han investigado los efectos de la implementación de siestas en el contexto del trabajo nocturno. Las intervenciones podrían resultar más

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

útiles en sujetos que realizaron tareas prolongadas, como médicos, enfermeros o pilotos. Sin embargo, en los ensayos disponibles no se describen parámetros de seguridad o de carga laboral. En la realidad cotidiana, los trabajadores pueden combinar distintas estrategias para optimizar su nivel de alerta, aunque no se conocen con precisión los efectos de la asociación sistemática de estos recursos. Se requieren más estudios para una mejor comprensión de la combinación de estas técnicas con el objetivo de maximizar el nivel de alerta en los momentos de importancia.

Se ha identificado en estudios de laboratorio que las siestas breves (3 a 30 minutos) pueden mejorar el nivel de alerta y la funcionalidad por hasta 2 a 3 h. Esta optimización parece inmediata, con lo cual se evita la inercia del sueño. Aunque estos ensayos se han limitado a individuos con privación de sueño, se presume que las siestas breves pueden resultar útiles incluso en sujetos con sueño normal. De este modo, los expertos señalan que las siestas podrían implementarse cuando existe probabilidad de somnolencia grave, como se describe en los trabajadores nocturnos tanto en el valle circadiano como durante el retorno a su hogar. En los estudios de intervención, se verificó que las siestas parecen mejorar el nivel de alerta y la funcionalidad en sujetos con turnos laborales nocturnos. Por otra parte, las siestas breves se asocian con mejores resultados que los episodios prolongados. Así, esta intervención parece una opción adecuada para aquellos sujetos con períodos extendidos de contrurnos de trabajo y en circunstancias en las cuales la seguridad resulta de gran importancia.

Si bien se aceptan los efectos positivos del sueño para la consolidación de la memoria para conceptos aprendidos antes del descanso, los factores mnésicos o relacionados con el sueño que forman parte de este proceso son motivo de debate. Asimismo, el papel de una duración mínima del sueño no ha sido definido. En pocos estudios se han evaluado las acciones de las siestas en esta función. La mayor parte de los datos parecen indicar que períodos de siesta de hasta 90 minutos podrían asociarse con la consolidación y el fortalecimiento de la memoria. Por otra parte, se han descrito efectos beneficiosos de las siestas diurnas sobre la memoria declarativa en aquellos sujetos que presentan sueño con ondas lentas. En otros ensayos se mencionó que sólo las siestas con una mínima proporción de sueño REM se asociaban con la optimización de la memoria; dado que el tiempo relativo de sueño REM fue muy breve en comparación con la duración total, se interpretó que el papel de esta etapa correspondía en realidad a la posibilidad de completar el ciclo total del sueño. En coincidencia, en otros estudios se verificó la importancia del sueño no REM para el procesamiento de la memoria declarativa.

La prevalencia de las siestas diurnas se incrementa con la edad, como consecuencia del cambio en los ritmos circadianos asociados con el envejecimiento, del estilo de vida y la presencia de comorbilidades. Sin embargo, las repercusiones de las siestas de los ancianos sobre su salud no se han definido. Asimismo, el impacto de las siestas diurnas sobre el tiempo de descanso nocturno no se encuentra establecido. Se presume que las siestas pueden reducir la duración y la eficacia del sueño homeostático nocturno. Aunque esta relación parece confirmarse en distintos estudios, en otros ensayos se ha descrito que las siestas diurnas se vinculan con otras manifestaciones clínicas,

si bien no se han relacionado con alteraciones en la calidad del sueño nocturno.

Los expertos advierten que se ha asociado a las siestas con un mayor riesgo de mortalidad entre los ancianos, mientras que la correlación con las enfermedades cardiovasculares no ha sido definida con certeza. Por otra parte, si bien en algunos ensayos se ha vinculado este hábito con un deterioro de la función cognitiva, en especial en las mujeres de edad más avanzada, estos resultados difieren de otras observaciones previas. En este contexto, los investigadores admiten que la interrelación entre las siestas, la salud y la cognición es compleja y no ha sido evaluada en su totalidad.

Los autores aseguran que las investigaciones relacionadas con la siesta se encuentran en una etapa inicial, con necesidad de un mayor conocimiento. Agregan que se requiere la aplicación de métodos más elaborados de análisis, como la actigrafía, para comprender mejor este hábito. Estas técnicas podrían instrumentarse en grupos de estudio con gran cantidad de participantes, en los cuales se incluyan tanto individuos que efectúan siestas como aquellos que no las realizan. Concluyen que sólo una evaluación cuantitativa de estas características permitirá un mejor entendimiento de la prevalencia, los antecedentes y las consecuencias del hábito de la siesta en la mayor parte de las condiciones y patrones de sueño posibles.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116744](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116744)

## 11 - Describen las Consecuencias a Largo Plazo de los Traumatismos de Cráneo Repetidos

*DeKosky S, Ikonovic M, Gandy S*

**New England Journal of Medicine** 363(14):1293-1296, Sep 2010

Se ha incrementado la conciencia pública acerca del reconocimiento de las consecuencias patológicas de los traumatismos craneoencefálicos (TEC) a repetición, como se describe en los deportes de contacto (fútbol americano, boxeo), los accidentes vehiculares y los sujetos expuestos a productos bélicos.

A pesar del efecto protector de la bóveda craneana, el trauma mecánico directo se asocia con lesiones corticales y hematomas subcorticales, los cuales desencadenan vasoespasmos e isquemia regional. Por otra parte, los movimientos súbitos aplicados al cráneo en relación con su eje vertebral se vinculan con lesiones por rotación, aceleración o desaceleración y con alteraciones de los axones largos. Aunque muchas de las complicaciones del TEC se reconocen en forma aguda (síndromes motores, sensitivos o neurocognitivos), los TEC cerrados leves pueden asociarse con manifestaciones como las cefaleas crónicas, alteraciones en la concentración, depresión, impulsividad e irritabilidad, los cuales pueden prolongarse durante meses. La relación causal entre un TEC y las secuelas tardías no se han estudiado en profundidad, como consecuencia del período de latencia variable que precede a la disfunción neurológica.

En el modelo que se postula para comprender la patogénesis del TEC se identifica al daño axonal difuso como mecanismo celular, el cual se asocia con diversas anomalías como las alteraciones en la homeostasis proteica y la aparición de proteopatía a nivel histológico. Por lo tanto, se describe acumulación de agregados proteicos que se asemejan a los observados en la neurodegeneración



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

idiopática. En coincidencia, la prevalencia del antecedente de un TEC agudo y único es del 20% al 30% en los individuos con enfermedad de Alzheimer o parkinsonismo, pero de sólo el 8% al 10% en los sujetos de control.

Estos efectos de los TEC leves repetidos se reconocieron por primera vez en los boxeadores, en el contexto del síndrome denominado demencia pugilística. A diferencia de la amiloidosis A-beta difusa que caracteriza a las lesiones posteriores a un TEC único, en la demencia pugilística se identifica patología tau, con ovillos de neurofibrillas distribuidos en el neocórtex. La desconexión neuronal por daño axonal contribuye al deterioro cognitivo. Además de factores epidemiológicos y relacionados con la práctica deportiva, la presencia del alelo *APOE ε4* se considera un factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad.

De la misma forma, se ha descrito una encefalopatía traumática crónica en los luchadores y los jugadores retirados de fútbol americano. Mientras que en la demencia pugilística el número de asaltos o de *knockouts* puede correlacionarse en general con la presencia de neuropatología, no parece existir una asociación entre la cantidad de impactos y la repercusión clínica en los futbolistas. Se atribuye esta diferencia a que las caídas forman parte del puntaje en el boxeo, pero se tiende a reducir los traumatismos en el fútbol americano para que el jugador continúe el partido.

Las nuevas investigaciones podrán determinar el papel de las proteínas anormales en la gravedad de las lesiones y en el pronóstico posterior. Los medicamentos que reducen la presencia de amiloide A-beta, en estudio para la terapia de la enfermedad de Alzheimer, mejoran la evolución después del TEC inducido en modelos experimentales con roedores. Uno de los objetivos de estas investigaciones acerca de los TEC y de la encefalopatía traumática crónica es la comprensión de los mecanismos por los cuales las lesiones agudas provocan acumulación de amiloide A-beta, aunque la fisiopatología de esta encefalopatía se asocia especialmente con patología tau. Asimismo, deben identificarse las potenciales diferencias individuales y genéticas en la tolerabilidad a los TEC. Estos datos pueden integrarse a los estudios prospectivos acerca de la función cognitiva, neuropsicológica y motora de soldados, atletas y otros pacientes de riesgo, con el fin de instrumentar cambios en las políticas públicas y deportivas que minimicen la exposición a estas lesiones y sus consecuencias neurodegenerativas crónicas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/118147](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/118147)

## 12 - Fiabilidad de la Evaluación del Funcionamiento Cognitivo por Vía Telefónica

Wilson R, Leurgans S, Bennett D y colaboradores

Archives of Neurology 67(7):855-861, Jul 2010

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA) aún no fue comprendida en su totalidad. No obstante, se conocen algunos factores de riesgo de padecer la enfermedad. A propósito, la *National Institute on Aging Genetics Initiative for Late Onset Alzheimer's Disease* se diseñó con el objetivo de identificar genes que otorgan riesgo para padecer EA de inicio tardío. El *Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study* formó parte de dicha iniciativa e incluyó integrantes de

familias residentes en EE.UU. con casos múltiples de EA y un grupo control de individuos sin demencia. La obtención de información sobre el desempeño cognitivo de los pacientes es fundamental para la realización de estudios como el mencionado. La evaluación telefónica es una estrategia que permite obtener información correspondiente a pacientes que residen en diferentes regiones del país, con un costo económico bajo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la afectación de los resultados de la valoración del desempeño cognitivo provocada por la aplicación de diferentes estrategias de evaluación y por la valoración por parte de diferentes instituciones. Concretamente, los autores evaluaron en qué medida la variabilidad del desempeño de los participantes era atribuible al modo o al lugar de aplicación de las pruebas de desempeño cognitivo. La evaluación incluyó el empleo de una batería de estudios cognitivos por parte de asistentes de investigación entrenados y certificados para dicho fin mediante un programa estructurado. Participaron más de 1 500 individuos ancianos, un tercio de los cuales fueron evaluados por vía telefónica.

Participaron individuos reclutados en 18 instituciones destinadas a la atención de pacientes con EA. Las familias seleccionadas para la evaluación clínica y genética debían tener al menos 3 integrantes con voluntad de participar. Además, cada familia debía incluir un caso índice con diagnóstico de EA luego de los 60 años que tuviera un hermano con las mismas características. El tercer integrante podía ser medio hermano, padre, hijo, tío, sobrino o primo hermano, con EA, deterioro cognitivo leve o sin afectación alguna.

La evaluación inicial fue efectuada en 1 584 individuos de una media de 71.1 años, en su mayoría de sexo femenino, que representaban a 646 familias. La clasificación de la demencia y de la EA se efectuó de acuerdo con las recomendaciones del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Además, se llevó a cabo la genotipificación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 de la apolipoproteína E (Apo E) mediante una reacción en cadena de la polimerasa alelo específica.

El desempeño cognitivo fue evaluado mediante una batería de 7 pruebas. Los aspectos valorados fueron la memoria de trabajo, episódica y semántica y la fluidez verbal. Las pruebas aplicadas fueron *Digit Span*, *Wechsler Memory Scale-Revised* y *Uniform Data Set by the National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers*. Los asistentes de investigación que aplicaron las pruebas fueron entrenados y certificados mediante un programa estructurado de 4 pasos con componentes teóricos y prácticos, con el fin de asegurar la uniformidad de la evaluación.

La batería de evaluación cognitiva fue administrada a 1 584 individuos, 368 de los cuales padecían demencia. El grupo con demencia tenía una edad mayor y un nivel educativo inferior en comparación con el grupo sin demencia. La distribución de los puntajes obtenidos mediante la aplicación de las pruebas psicométricas a los individuos sin demencia fue aproximadamente normal. Como era de esperar, los pacientes con demencia presentaron un desempeño desfavorable en comparación con el grupo sin demencia. En este caso, la distribución de los puntajes también fue aproximadamente normal, con excepción de aquellos correspondientes al funcionamiento mnésico. Este resultado coincide con la afectación mnésica característica de la demencia.

Los autores propusieron dos formas de agrupar las pruebas individuales de desempeño cognitivo en dominios funcionales.



En el primer caso se incluyeron los dominios de memoria declarativa y memoria de trabajo. En el segundo caso se definieron tres dominios, ya que la memoria declarativa se dividió en episódica y semántica. Luego, las pruebas se agruparon mediante un análisis factorial restringido a los participantes sin demencia, ya que la gravedad de la enfermedad puede afectar la correlación entre las pruebas. El análisis resultó en la identificación de dos factores que coincidieron con los dominios propuestos por los autores. La posibilidad de generalización de los hallazgos se corroboró mediante la realización del mismo análisis factorial en una cohorte diferente de individuos. Dada la validez empírica de los agrupamientos propuestos por los autores, cada dominio cognitivo fue definido mediante un criterio combinado de valoración. Lo mismo se efectuó para el funcionamiento cognitivo global sobre la base de las 7 pruebas aplicadas. Como resultado se observó que cada parámetro tuvo una distribución relativamente normal en cada subgrupo diagnóstico, con excepción de la memoria episódica, en coincidencia con lo verificado durante el primer análisis. Tanto en ausencia como en presencia de demencia, la existencia de 1 o 2 alelos de la Apo E  $\epsilon$ 4 se asoció con la obtención de puntajes inferiores correspondientes a la evaluación cognitiva. Este hallazgo es indicativo de la validez de los resultados.


Como ya se mencionó, en el *Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study* se incluyó la evaluación por vía telefónica del 31% de los participantes. Los pacientes evaluados de esta forma eran más jóvenes y tenían un nivel educativo superior y menos probabilidades de sufrir demencia en comparación con el resto de los participantes. La asociación entre el modo de evaluación y el desempeño cognitivo se valoró mediante la aplicación de modelos de regresión lineal. Como resultado se verificó que la evaluación por vía telefónica se asoció con un puntaje levemente superior correspondiente al desempeño cognitivo global en ausencia de demencia. No obstante, dicho efecto sólo dio cuenta de menos del 1% de la variabilidad del funcionamiento cognitivo global. Además, dicho efecto sólo se verificó al considerar la memoria de trabajo y no entre los pacientes con demencia. Por lo tanto, la evaluación telefónica no afectaría el resultado de la evaluación del desempeño cognitivo. La variabilidad atribuible a la institución que llevó a cabo la evaluación fue del 0% al 2%. En cambio, la variabilidad correspondiente al agrupamiento familiar o a las diferencias individuales entre los participantes fue del 3% al 11% y del 15% al 69%, respectivamente.

La batería de pruebas cognitivas empleada en el presente estudio puede considerarse un modo de evaluación flexible, rentable y adecuado desde una perspectiva psicométrica para valorar el funcionamiento mnésico de los ancianos. De hecho, el modo de aplicación de la batería de evaluación cognitiva se asoció con un nivel relativamente bajo de variabilidad de los resultados. En cambio, la relación familiar y, más aún, los factores específicos relacionados con cada individuo afectaron la variabilidad en mayor medida. En coincidencia, en estudios anteriores se informó que la evaluación de los ancianos en forma personal mediante pruebas de funcionamiento cognitivo similares a las empleadas en el presente estudio resulta equivalente a la evaluación efectuada por vía telefónica.

De acuerdo con lo informado en estudios anteriores, la evaluación telefónica permite valorar diferentes dominios mnésicos y cognitivos en pacientes con cuadros como

la demencia, el deterioro cognitivo leve o el accidente cerebrovascular. También se informó que la evaluación telefónica permite apreciar el deterioro cognitivo asociado con la diabetes al igual que la evaluación en persona. El presente estudio permitió apreciar la utilidad de la vía telefónica de evaluación en un contexto multicéntrico. Es posible que la ausencia de afectación de los resultados según el lugar de evaluación se haya vinculado con la aplicación de un programa de entrenamiento y certificación similar a todos los asistentes de investigación. La aplicación telefónica de pruebas cognitivas permitiría aumentar la cantidad de participantes de los estudios al superar las barreras geográficas. Además, el empleo de pruebas que pueden administrarse por vía telefónica permite entrenar y certificar a los evaluadores por la misma vía de comunicación. Esta es una estrategia eficiente gracias a la centralización del entrenamiento y a la posibilidad de recertificación regular de los evaluadores, especialmente al tratarse de un estudio multicéntrico.

La batería cognitiva empleada en el *Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study* permite efectuar una evaluación global adecuada desde el punto de vista psicométrico. Además, es de utilidad para valorar el funcionamiento cognitivo vinculado con los diferentes tipos de memoria afectados por el envejecimiento y la EA, y puede ser aplicada por vía telefónica.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/116597](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/116597)

### 13 - Importancia del Tratamiento Rápido y Eficaz de los Niños con Estado Epiléptico

Abend N, Huh J, Helfaer M, Dlugos D

*Pediatric Emergency Care* 24(10):705-721, Oct 2008

La administración de fármacos anticonvulsivos en el ámbito pediátrico tiene como objetivo lograr el control de las crisis epilépticas, de las crisis agudas sintomáticas o repetitivas y del estado epiléptico (EE). Las crisis agudas sintomáticas se vinculan con un proceso en curso que afecta al sistema nervioso central. Las crisis epilépticas tienen lugar en individuos con una tendencia subyacente para padecerlas. Pueden dividirse en parciales y generalizadas según la forma de inicio. En el primer caso, el inicio de las crisis tiene lugar en una región cerebral determinada y puede asociarse o no con pérdida de conciencia. Esto resulta en la aparición de crisis parciales complejas o simples, respectivamente. Las crisis parciales también pueden involucrar toda la corteza con posterioridad, condición denominada "generalización secundaria". En cambio, las crisis generalizadas involucran toda la corteza desde un principio y se asocian con pérdida de conciencia.

En el ámbito pediátrico, la evaluación inicial de los pacientes que presentan crisis de diferente tipo debe tener como objetivo la resolución del cuadro clínico y la identificación y el tratamiento de la condición subyacente. La presencia de crisis repetitivas sin recuperación entre cada una de ellas se define como EE, cuadro asociado con un nivel elevado de morbimortalidad que requiere un tratamiento inmediato. En el presente estudio se discuten la definición, el tratamiento y el empleo del electroencefalograma (EEG) en pacientes con EE.

El EE es un cuadro asociado con un nivel elevado de morbimortalidad cuya persistencia supone una disminución de la utilidad del tratamiento farmacológico. Por este



+ Información adicional en [www.sicsalud.com](http://www.sicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

motivo, la duración mínima del cuadro clínico necesaria para diagnosticar EE fue disminuida desde 30 a 5 minutos. El EE de menos de 5 o el de 30 a 60 minutos de duración se definen como temprano y establecido, respectivamente. En ausencia de respuesta al tratamiento con dos o tres anticonvulsivos el cuadro se considera EE refractario (EER). Hasta el 45%, 25% y 10% de los niños presentan EE de más de una, 2 y 4 horas de duración, respectivamente. El EER de 4 semanas a meses de duración que no responde al tratamiento y al coma farmacológico se denomina EE maligno y generalmente se asocia con encefalopatía.

El EE puede ser convulsivo (EEC), generalmente tónico-clónico. Asimismo, el cuadro puede ser generalizado o focal y asociarse o no con pérdida de conciencia. En este último caso puede tener lugar una encefalopatía epiléptica denominada "estado confusional epiléptico". Otras variantes del EEC son las ausencias, el EE tónico, clónico o mioclónico. El EE no convulsivo (EENC) se manifiesta por la afectación del estado mental o el coma. El diagnóstico requiere la realización de un EEG, por lo cual puede demorar un tiempo considerable. También puede presentarse luego de un cuadro convulsivo. El tratamiento debe iniciarse cuanto antes ya que la evolución de los pacientes guarda relación con el tiempo requerido para efectuar el diagnóstico. Si la duración del cuadro clínico es mayor de 20 horas puede producirse el fallecimiento del 85% de los pacientes. Entre los factores que afectan la evolución se destacan el aumento de la presión intracraneal y la disfunción metabólica. Es necesario contar con técnicas de monitorización EEG y métodos diagnósticos más adecuados para mejorar la evolución de estos pacientes.

En la mayoría de los casos y gracias a la acción inhibitoria del ácido gamma aminobutírico (GABA), las crisis finalizan en minutos de manera espontánea. No obstante, la continuidad de las crisis resulta en la internalización de los receptores gabaérgicos y en la exposición de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), con lo cual disminuye la inhibición y aumenta la excitabilidad y la continuidad del EE. La internalización de receptores gabaérgicos se asocia con la disminución de la eficacia de las benzodiazepinas, a la vez que se debe considerar, a pesar de que es necesario contar con mayor información, la utilidad de las drogas que modulan a los receptores NMDA en estos casos.

Los resultados de diferentes estudios efectuados en la población pediátrica permiten afirmar que a medida que el EE se prolonga aumenta la resistencia al tratamiento anticonvulsivo. Asimismo, en estudios efectuados en adultos se comprobó que la duración del EE mayor de 30 minutos se asocia con un riesgo 10 veces mayor de mortalidad en comparación con la duración de 10 a 29 minutos. Es decir, el tratamiento debe ser rápido para evitar la resistencia y disminuir el riesgo de mortalidad.

Tradicionalmente, la fenitoína se emplea para el tratamiento de los pacientes con EE y para la prevención de las crisis en la unidad pediátrica de cuidados intensivos (UPCI). No obstante, su administración prolongada puede asociarse con una inhibición del potencial de acción. Además, el drógalé fármaco puede precipitar en la vía intravenosa y su mantenimiento en solución requiere concentraciones elevadas de propilenglicol y un pH alcalino que puede ocasionar acidosis metabólica y destrucción tisular, entre otras complicaciones. El empleo de fenitoína por vía intramuscular está contraindicado debido a la destrucción muscular y la absorción errática. Asimismo, la infusión intravenosa de fenitoína puede generar hipotensión y arritmias.

La fosfenitoína es una prodroga de la fenitoína que puede emplearse por vía intravenosa e intramuscular, se disuelve en soluciones acuosas y genera menos daño tisular ante la infiltración intravenosa en comparación con la fenitoína.

Una vez administrada se convierte en fenitoína por acción de las fosfatasa y alcanza concentraciones terapéuticas cerebrales tan rápido como ese fármaco. Hasta el momento no se informaron efectos adversos graves asociados con su administración. La infusión intravenosa de fosfenitoína genera menos efectos adversos que la de fenitoína. Entre dichos efectos se incluyen la hipotensión, las arritmias, la hipersensibilidad y las reacciones diosincrásicas como el síndrome de Stevens-Johnson y las discrasias sanguíneas. El fármaco también genera efectos adversos relacionados con la dosis como el nistagmo, la ataxia y la afectación del estado mental. Las desventajas farmacocinéticas de la fosfenitoína son las mismas que las de la fenitoína, e incluyen la cinética de orden cero, la elevada unión proteica, la inducción del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) y las interacciones farmacológicas. De acuerdo con lo antedicho, la droga genera una disminución de los niveles de otros antiepilépticos así como de los anticonceptivos orales, los esteroides y los antiarrítmicos, entre otros agentes. En cambio, los niveles de fenitoína aumentan ante el empleo concomitante de aspirina, leucovorina, rifampicina y metotrexato, entre otros fármacos. En pacientes con enfermedades renales puede haber una disminución de la unión proteica de la fenitoína. Asimismo, los individuos con enfermedades hepáticas presentan un aumento de la fracción libre del fármaco y una disminución de su metabolismo. Tanto la fenitoína como la fosfenitoína serían ineficaces en caso de EE asociado con epilepsia generalizada.

El ácido valproico (AV) es eficaz en pacientes con crisis parciales y generalizadas. Su mecanismo de acción incluye el aumento de la transmisión gabaérgica y la modulación de los canales de sodio. El fármaco se une a las proteínas plasmáticas de manera significativa e inhibe a las isoenzimas del sistema enzimático CYP450, con lo cual aumenta los niveles de diferentes anticonvulsivos, entre otros agentes. Se encuentra disponible en formulación intravenosa, cuya infusión rápida resulta segura pero puede generar dolor, quemazón local y parestesias transitorias. El AV no afecta los signos vitales ni el nivel de conciencia. Los resultados de diferentes estudios indican que el AV es eficaz en hasta el 100% de los niños con EER. En general no se informaron efectos adversos en pacientes con EE, aunque algunos autores refirieron casos de hipotensión, encefalopatía y hepatotoxicidad.

El levetiracetam es un anticonvulsivo de segunda generación y amplio espectro de acción que se encuentra disponible en formulaciones orales e intravenosas, aunque estas últimas no están aprobadas para tratar a los niños. Su absorción oral es rápida y se asocia con una biodisponibilidad del 100%. La farmacocinética del levetiracetam es lineal y su excreción tiene lugar por vía renal, sin metabolismo hepático previo. El levetiracetam no interactúa con otros fármacos a nivel del CYP450. La utilidad del levetiracetam sería especialmente notoria en niños con EE ya que presentan con frecuencia trastornos sistémicos asociados como coagulopatías, disfunción hepática e hipotensión que limitan el empleo de otros agentes. Los sitios de acción del levetiracetam son múltiples e involucran la neurotransmisión gabaérgica. El fármaco sería neuroprotector y disminuiría el efecto epileptógeno del EE. Entre los efectos adversos del levetiracetam se mencionan la sedación, la agresividad y la psicosis. No obstante, es generalmente bien tolerado. La información sobre el empleo de levetiracetam en pediatría es limitada, aunque se sugirió su utilidad al ser administrada por vía intravenosa a niños con EER.

El topiramato es un anticonvulsivo de segunda generación, con amplio espectro de acción y farmacocinética lineal, que se encuentra disponible en formulaciones orales. Se absorbe rápidamente al ser administrado por vía oral, tiene una biodisponibilidad del 80% y se une en forma escasa a

las proteínas plasmáticas. Su eliminación es principalmente renal y no sufre un metabolismo hepático significativo. Entre los mecanismos de acción del topiramato se mencionan el bloqueo de los canales de calcio y sodio dependientes del voltaje, el aumento de la actividad gabaérgica y la modulación de los receptores glutamatérgicos. Los mecanismos de acción no gabaérgicos del fármaco se asocian con su eficacia en pacientes que cursan etapas tardías del EER. Se informó la eficacia de la droga en niños y adultos con EER. La utilidad del topiramato tendría lugar como complemento terapéutico una vez que los pacientes recibieron agentes inductores del coma farmacológico. Entre los efectos adversos de la droga se mencionan el letargo, la ataxia, la acidosis metabólica y la nefrolitiasis.

Los niños con EE deben recibir agentes que puedan administrarse en forma rápida y alcancen el tejido cerebral rápidamente sin causar efectos adversos sistémicos. Es importante contar con un equipo de atención multidisciplinaria y tratar la hipoglucemia, la hiponatremia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia ya que pueden generar crisis. El inicio del tratamiento en forma ambulatoria es seguro y eficaz. En este caso puede administrarse midazolam o diazepam.

La administración inicial de drogas en el ámbito hospitalario debe ser rápida. Si las crisis persisten ante la utilización de benzodiazepinas y fosfenitoína el paciente presentará EER. En este caso, la administración de inductores del coma requiere la internación en UCIP. Se recomienda probar la utilidad de un tercer anticonvulsivo antes de administrar inductores del coma para evitar la aparición de efectos adversos sistémicos. En este caso se informó la utilidad del levetiracetam o el AV intravenoso. En ausencia de respuesta puede emplearse fenobarbital intravenoso para luego inducir el coma con midazolam de ser necesario. En presencia de recurrencias del EE se reiniciará el midazolam con el agregado de dosis elevadas de topiramato.

La presencia de crisis en niños que requieren cuidados intensivos en general se asocia con una causa subyacente. En estos casos, el tratamiento puede ser dificultoso. Las crisis y la resistencia al tratamiento son frecuentes en pacientes con tumores cerebrales, en quienes el tratamiento preventivo no sólo no es útil sino que supone la aparición de efectos adversos. Debe considerarse la posibilidad de interacción entre los anticonvulsivos y los quimioterápicos, especialmente a nivel del metabolismo. Por ejemplo, el tratamiento con anticonvulsivos inductores enzimáticos puede afectar la evolución de los niños con leucemia. Dicho tratamiento también puede aumentar el metabolismo de los esteroides y disminuir su eficacia en pacientes con edema cerebral.

En enfermos con insuficiencia renal pueden observarse crisis vinculadas con la encefalopatía urémica, la hipomagnesemia, la sepsis o la afectación del pH, entre otros motivos. También puede verse afectado el tratamiento antiepiléptico debido a la presencia de albuminuria o disminución de la filtración glomerular. La disfunción hepática se asocia con un aumento de la probabilidad de crisis, especialmente en presencia de encefalopatía grave. Debe considerarse que hay anticonvulsivos como el fenobarbital y el AV que pueden generar hepatotoxicidad, por lo que no deben emplearse en pacientes con disfunción hepática. Tanto la disfunción hepática como la renal requieren el ajuste de la dosis de anticonvulsivos según el perfil farmacocinético de cada agente.

En pacientes que reciben un trasplante y requieren anticonvulsivos e inmunosupresores pueden observarse interacciones farmacológicas. Por ejemplo, la carbamazepina, la oxcarbazepina, el fenobarbital y la fenitoína pueden disminuir el nivel de ciclosporina, tacrolimús, sirolimús y corticosteroides. Las crisis son frecuentes durante el

posoperatorio en pacientes con cardiopatías congénitas, aunque la información sobre su tratamiento es limitada. Sin embargo, es posible recomendar el empleo de levetiracetam o valproato por vía intravenosa. Las crisis también son frecuentes en niños que reciben anticoagulación. En estos casos, debe tenerse en cuenta que la inducción hepática generada por los anticonvulsivos puede aumentar el metabolismo de la warfarina, entre otras complicaciones. Las crisis posteriores a un traumatismo cerebral también son frecuentes y pueden responder a la administración de tratamiento preventivo con el fin de disminuir la incidencia de crisis durante los primeros 7 días de evolución. En cambio, la incidencia de crisis tardías no es modificada por dicho tratamiento, aunque la información mencionada se obtuvo en estudios realizados en adultos y los datos correspondientes a la población pediátrica son limitados.

Los niños con enfermedades graves presentan una frecuencia elevada de crisis convulsivas cuya duración prolongada afecta el tratamiento y la evolución clínica. Por lo tanto, es necesario administrar un tratamiento anticonvulsivo adecuado. La frecuencia de crisis subclínicas en niños con enfermedades graves también es elevada y se asocia con un pronóstico desfavorable. A la hora de administrar un anticonvulsivo se recomienda considerar su perfil de tolerabilidad y de interacciones farmacológicas. Es necesario contar con información adicional sobre el algoritmo terapéutico más adecuado en cada caso y la utilidad de los antiepilépticos más nuevos. También debe evaluarse la necesidad de monitorización mediante EEG en caso de crisis subclínicas.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/119359](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/119359)

## Contacto Directo con expertos

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

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional.....  
 C.P. .... Localidad..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

### con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Estimulación del Sistema Nervioso...	● Dr. J. V. Murphy, M.D. 2401 Gillham Road, Kansas City, MO 64108, EE.UU.
1	Recomendaciones de la <i>European...</i>	● Dr. H. Meierkord. Department of Neurophysiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 10117, Berlin, Alemania
2	El Papel de la Luz Ambiental...	● Dr. P. L. Turner. Department of Ophthalmology, University of Kansas School of Medicine, KS 66208-3444, Prairie Village, Kansas, EE.UU.
3	Influencia de la Calidad del Sueño...	● Dr. J. F. Dewald. Department of Education, Faculty of Social and Behavior Science, University of Amsterdam, 1018VZ, Amsterdam, Países Bajos
4	Causas y Evolución de la Insuficiencia...	● Dr. A. Rabinstein. Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN 33903, Minesota, EE.UU.
5	Colistina Intratecal para el Tratamiento...	● Dr. A. Apisarnthanarak. Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Thammasart University Hospital, 12120, Pathumthani, Tailandia
6	Complicaciones Neurológicas...	● Dr. L. E. Davis. Neurology Service, New Mexico VA Health Care System, NM 87108, Albuquerque, Nuevo México, México
7	Clasificación de las Hemorragias...	● Dr. S. Nayak. Department of Neuroradiology, University Hospital of North Staffordshire, North Staffordshire Royal Infirmary, ST4 7LN, Staffordshir, Reino Unido
8	Afectación de la Consolidación...	● Dr. M. Dresler. Max Planck Institute of Psychiatry, 80804, Munich, Alemania
9	Demencia Frontotemporal...	● Dr. H. S. Kirshner. Department of Neurology, Vanderbilt University Medical Center, TN 37232, Nashville, Tennessee, EE.UU.
10	Actualizan los Conocimientos...	● Dr. G. Ficca. Department of Psychology, Second University of Naples, 81100, Caserta, Italia
11	Describen las Consecuencias...	● Dr. S. DeKosky. Department of Neurology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Pittsburgh, EE.UU.
12	Fiabilidad de la Evaluación...	● Dr. R. S. Wilson. Department of Behavioral Sciences, Rush University Medical Center, IL 60612, Chicago, Illinois, EE.UU.
13	Importancia del Tratamiento Rápido...	● Dr. N. S. Abend. Children's Hospital of Philadelphia, Department of Neurology, Division of Neurology, PA 19104, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.



# 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	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes con estado epiléptico refractario:	A) No es necesario el empleo de anestésicos. B) Los anestésicos permiten evitar las consecuencias crónicas del cuadro clínico. C) Los anestésicos aumentan el riesgo de arritmias cardíacas. D) Los anestésicos aumentan el riesgo de edema pulmonar.
2	Señale la opción correcta con respecto a la señalización de la información lumínica para la sincronización de los ritmos biológicos:	A) El espectro de la luz roja estimula selectivamente a las células ganglionares fotorreceptoras. B) La luz brillante matinal incrementa la secreción de melatonina. C) Las células ganglionares fotorreceptoras responden a la luz de menos de 500 nm. D) La luz diurna presenta una longitud de onda predominante de más de 500 nm.
3	De las variables del sueño, ¿cuál se asoció más significativamente con el rendimiento escolar en los niños y adolescentes?	A) La somnolencia diurna. B) La calidad del sueño. C) La duración del sueño. D) La calidad y duración del sueño.
4	¿Cuál de las siguientes pruebas diagnósticas resulta de mayor utilidad para orientar el diagnóstico en los casos de insuficiencia respiratoria aguda de origen neuromuscular?	A) La determinación de los niveles séricos de creatinquinasa quinasa. B) El análisis del líquido cefalorraquídeo. C) La biopsia muscular. D) El electromiograma.
5	¿Qué factores predisponen a la aparición de infección del sistema nervioso central por <i>Acinetobacter baumannii</i> ?	A) Los dispositivos en el sistema nervioso central. B) La internación en cuidados intensivos y el uso previo de antibióticos. C) La colonización por <i>A. baumannii</i> . D) Todos ellos.
6	¿Cuál no fue una complicación neurológica o muscular asociada con el virus de la influenza A (H1N1) pandémico de 2009?	A) La encefalopatía. B) Las convulsiones febriles. C) El síndrome de Reye. D) Miositis aguda y miopatía.
7	Señale la afirmación correcta respecto de las características de las hemorragias subaracnoideas no aneurismáticas:	A) Las hemorragias de tipo 3 son de buen pronóstico porque no afectan las cisternas basales. B) Las hemorragias de tipo 2 por lo general evolucionan a la discapacidad grave. C) Las hemorragias de tipo 1 tienen buen pronóstico. D) Las hemorragias de tipo 4 se asocian con discapacidad leve.
8	¿Cuál de los siguientes factores tiene un efecto negativo sobre la consolidación de la memoria motora durante el sueño?	A) La edad menor de 30 años. B) La depresión. C) El tratamiento farmacológico. D) La calidad del sueño.
9	¿Qué variantes tiene la demencia frontotemporal?	A) Conductual y psíquica. B) Conductual, frontal, asociada con la afección de las motoneuronas y psiquiátrica. C) Conductual, frontal, asociada con la afección de las motoneuronas y vinculada con afasia progresiva. D) Ninguna es correcta.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los anestésicos permiten evitar las consecuencias crónicas del cuadro clínico.	Los pacientes con estado epiléptico refractario deben recibir anestésicos para evitar las consecuencias agudas y crónicas del cuadro clínico. Entre dichas consecuencias se menciona el edema pulmonar y las arritmias cardíacas.	B
2	Las células ganglionares fotorreceptoras responden a la luz de menos de 500 nm.	En la retina humana existe una subpoblación de células ganglionares fotorreceptoras que representan menos del 1% del total, que envían información al núcleo supraquiasmático del hipotálamo y otras áreas cerebrales no vinculadas con la visión. Estas células expresan un fotopigmento llamado melanosina cuya absorbancia máxima se halla alrededor de los 460 nm, en la porción azul del espectro visible.	C
3	La somnolencia diurna.	La somnolencia diurna mostró la relación más significativa con el rendimiento escolar, seguida por la calidad del sueño y, en menor medida, por la duración del sueño en niños y adolescentes.	A
4	El electromiograma.	El electromiograma es la prueba que parece tener el mayor rédito diagnóstico en los casos de insuficiencia respiratoria aguda neuromuscular.	D
5	Todos ellos.	Los dispositivos en el sistema nervioso central, la internación en cuidados intensivos, el uso previo de antibióticos y la colonización por <i>A. baumannii</i> son algunos de los factores que elevan el riesgo de infección del sistema nervioso central.	D
6	El síndrome de Reye.	El espectro e incidencia de las complicaciones neurológicas en los pacientes con influenza A (H1N1) 2009 parecen similares a otras cepas de influenza H1N1, salvo que no se notificaron casos de síndrome de Reye.	C
7	Las hemorragias de tipo 1 tienen buen pronóstico.	Las hemorragias de tipo 1 son las de pronóstico más benigno; en su mayoría, presentan restitución clínica completa después del episodio. El pronóstico se ensombrece progresivamente a medida que aumenta el grado de la hemorragia.	C
8	La depresión.	La edad mayor de 30 años y la depresión tienen un efecto sinérgico negativo sobre la consolidación de la memoria motora durante el sueño. Dicho efecto no se relacionaría con la calidad del sueño o el tratamiento farmacológico.	B
9	Conductual, frontal, asociada con la afección de las motoneuronas y vinculada con afasia progresiva.	La demencia frontotemporal tiene variantes como la conductual, la frontal, la asociada con la afección de las motoneuronas o la vinculada con afasia progresiva.	C