

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

Volumen 2, Número 6, Enero 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Ictus isquémicos criptogénicos. Seguimiento de Un año
Ernest Palomeras Soler, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Convulsiones en la Enfermedad de Alzheimer: Datos Clínicos y Epidemiológicos
Pandis D, Scarmeas N
Epilepsy Currents / American Epilepsy Society
12(5):184-187, Sep 2012 8

2 - Precisión de un Panel de 5 Marcadores en Líquido Cefalorraquídeo para el Diagnóstico Diferencial de los Pacientes con Demencia o Trastornos Parkinsonianos
Hall S, Ohrfelt A, Hansson O y colaboradores
Archives of Neurology 69(11):1445 9

3 - "Desenredar el Ovillo" de la Enfermedad de Alzheimer y la Epilepsia
Scharfman H
Epilepsy Currents / American Epilepsy Society
12(5):178-183, Sep 2012 11

4 - Las Neuroimágenes y el Análisis de los Biomarcadores en Adultos Jóvenes con Riesgo Genético de Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante en Familias con Presenilina 1 E280A: Estudio de Casos y Controles
Reiman E, Quiroz Y, Lopera F y colaboradores
Lancet Neurology 11(12):1048-1056, Dic 2012 13

5 - Grupo Europeo de Estudio de la Depresión Resistente. Revisión de los Hallazgos Clínicos y Genéticos Obtenidos hasta el Momento
Schosser A, Seretti A, Kasper S y colaboradores
European Neuropsychopharmacology
22(7):453-468, Jul 2012 14

6 - Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado con Placebo, de Dosis Fija, con Duloxetina como Referencia, sobre Tres Dosis de Lu AA21004 Para el Tratamiento Agudo del Trastorno Depresivo Mayor
Baldwin D, Loft H, Dragheim M
European Neuropsychopharmacology
22(7):482-491, Jul 2012 16

7 - Trastornos de Impulsividad en el Síndrome de Gilles de la Tourette
Wright A, Rickard H, Cavanna A
European Neuropsychopharmacology
24(1):16-27, Dic 2012 18

Novedades seleccionadas

8 - Las Intervenciones Destinadas a Mejorar la Adhesión al Tratamiento Antiepiléptico Tienen un Efecto Mixto
Al-Aqeel S, Al-Sabhan J
Cochrane Database of Systematic Reviews
19(1), Ene 2011 20

9 - Investigan cómo Influye el Deterioro Cognitivo de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson sobre la Calidad de Vida, la Capacidad Funcional y la Carga para el Cuidador
Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbshettar V
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Nov 2012 21

10 - Describen los Mecanismos Patogénicos de la Depresión y su Relación con la Epilepsia
Kanner A
Lancet Neurology 11(11), Nov 2012 22

Más Novedades seleccionadas 25-27
Contacto directo 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	1-4, 11
Atención Primaria	1, 7
Bioquímica	2-4
Diagnóstico por Imágenes	4, 12, 14
Diagnóstico por Laboratorio	2, 4, 13
Epidemiología	1, 2, 7
Farmacología	1, 6, 8, 13
Genética Humana	1, 4, 5, 13
Geriatría	1, 2, 9, 11, 12, 14, 15
Medicina Familiar	1, 7
Medicina Farmacéutica	1, 6, 8
Medicina Interna	1, 2, 14
Medicina Veterinaria	3
Pediatría	7, 13
Salud Mental	1, 2, 4-7, 9-15
Salud Pública	12
Toxicología	14



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos

Serie
Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



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 Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabajos 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 Neuropsychopharmacology	Journal of Pediatrics
Acta Neurologica Belgica	Expert Review of Neurotherapeutics	Journal of Receptor and Signal Transduction
Acta Neurologica Belgica	Fortschritte der Neurologie Psychiatrie	Journal of the Neurological Sciences
Acta Paediatrica	Glia	Medicina Paliativa
American Journal of Neuroradiology	Gynecologic Oncology	Nature Reviews Neuroscience
Anesthesia & Analgesia	Headache	Network: Computation in Neural Systems
Annals of Indian Academy of Neurology	International Journal of Neuroscience	Neuroendocrinology
Annual Review of Neuroscience	Interventional Neuroradiology	Neurology India
Archives de Pédiatrie	Jornal de Pediatria	Neuromuscular Disorders
Archives of Disease in Childhood	Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation	Neuroradiology Journal
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine	Journal of Endocrinological Investigation	Neuroscience
Archivos Argentinos de Pediatria	Journal of Endovascular Therapy	Neurosurgery
Archivos de Investigación Pediátrica de México	Journal of Medical Ultrasound	Pediatric Research
Archivos de Pediatría del Uruguay	Journal of Motor Behavior	Pediatrics
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical	Journal of Neuroendocrinology	Psychiatry Research- Neuroimaging
BMJ	Journal of Neurology	Psychoneuroendocrinology
Brain	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	Radiography
Canadian Journal of Neurological Sciences	Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation	Reviews in Analgesia
Clinical Autonomic Research	Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences	Revista Argentina de Neurocirugía
Clinical Endocrinology	Journal of Neuroscience Research	Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Clinical Neuropathology	Journal of Neurosurgery	Revista Neurológica Argentina
Clinical Neurosurgery	Journal of Neurosurgery: Pediatrics	Salud(i)Ciencia
Clinical Pediatrics	Journal of Neurosurgery: Spine	Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
CNS Drug Reviews	Journal of Neurovirology	Scandinavian Journal of Rheumatology
CNS Drugs	Journal of Paediatrics and Child Health	Sleep Medicine Reviews
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Journal of Pain and Symptom Management	Stroke
European Journal of Neurology	Journal of Pediatric Neurology	Thrombosis Journal
European Journal of Pain	Journal of Pediatric Neurosciences	Thrombosis Research
European Journal of Pain Supplements		Topics in Pain Management
		Trabajos Distinguidos serie Neuroendocrinología
		Trabajos Distinguidos serie Pediatría

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Ictus Isquémicos Criptogénicos. Seguimiento de Un Año



Ernest Palomeras Soler

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Doctor en Medicina, Unitat de Neurologia, Hospital de Mataró, Mataró, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

Abstract

Objective: To analyze the outcome of patients with cryptogenic infarct (CI) after a follow-up period of 1 year. **Methods:** We identified 121 consecutive patients with a CI in our prospective registry of stroke during a 4-year period. They were followed up for 1 year and we registered stroke recurrence, cardiovascular events and other events. We analyzed data from our study and we correlated it with data from literature review. **Results:** Mean age was 70.6 years-old and 53% were male. Middle cerebral artery (MCA) was the most affected territory (52 cases); seventy percent of those patients showed cortical involvement. None of the patients died during admission. During 1-year period, atrial fibrillation (AF) was detected in 7 patients (6.54%), their mean age was 75 years-old, in 5 of them the CI was in MCA territory (4 with cortical involvement, only one with deep infarction). Three patients (2.76%) suffered a recurrent ischemic stroke, in weeks 15, 16 and 44 after the CI. In all 3 cases the infarct was also considered cryptogenic. Two patients suffered a myocardial infarction and 4 died during the follow-up period. **Conclusion:** In our series, rate of stroke recurrence and cardiovascular events after a CI was low. An 11% of patients with a CI involving cortical MCA territory developed FA during the following year, so this subgroup of patients might benefit from a more complete cardiological study.

Resumen

Objetivo: Analizar la evolución de los pacientes con un infarto criptogénico (IC) tras un año de seguimiento. **Método:** De nuestro registro prospectivo de ictus, durante un período de 4 años, identificamos 121 pacientes consecutivos con un IC. Se recogieron datos de recurrencia del ictus, eventos cardiovasculares y otras incidencias tras un año de seguimiento. Analizamos los datos de nuestro estudio y se correlacionan con datos de revisión bibliográfica. **Resultados:** Media de edad: 70.6 años, 53.7% de varones. La arteria cerebral media (ACM) fue el territorio más afectado (52 casos), 70% de ellos con afección cortical. Ningún paciente falleció durante el ingreso. Durante el período de seguimiento, se detectó fibrilación auricular (FA) en 7 pacientes (6.54%), su edad media fue 75 años y en cinco de ellos el IC había sido en el territorio de la ACM (cuatro superficiales y uno profundo). Tres pacientes (2.76%) sufrieron una recurrencia del ictus isquémico, en las semanas 15, 16 y 44 después del IC. En los tres casos el ictus fue nuevamente considerado criptogénico. Dos pacientes sufrieron un infarto agudo de miocardio y cuatro fallecieron (infarto de miocardio, neoplasia de esófago, neumonía y muerte súbita). **Conclusión:** En nuestra serie, la tasa de recurrencia y de episodios cardiovasculares en el primer año tras un IC es baja. Un 11% de los pacientes con un IC en el territorio cortical de la ACM presentaron FA en el año siguiente, por lo que detectamos un subgrupo de IC tributarios de estudios cardiológicos más extensos.

Introducción

De acuerdo con los criterios TOAST¹ para la clasificación de los ictus isquémicos, un 9%-38% de los infartos cerebrales son de causa desconocida.²⁻¹² Este último grupo incluye los que tienen más de una posible causa (habitualmente la asociación de origen cardioembólico y ateromatosis de grandes vasos), aquellos cuyo estudio ha sido incompleto y aquellos a los que no se les ha encontrado una causa a pesar de haberse realizado un estudio etiológico completo.

La frontera para poder afirmar que el estudio etiológico de un ictus isquémico ha sido completo no está bien delimitada y dependerá de varios factores. En principio, debe haberse estudiado el parénquima cerebral con una prueba de neuroimagen que ponga de manifiesto la localización y tamaño del infarto, así como un estudio neurovascular y cardiológico, la extensión de los cuales dependerá del criterio del médico responsable.¹³ Por ejemplo, es poco común en la práctica clínica diaria la realización de técnicas cruentas o molestas para pacientes mayores o con una mala situación funcional. En cambio, hay acuerdo para considerar que en un individuo joven debe efectuarse un estudio más extenso que en pacientes de edad avanzada, ya que el perfil etiológico es distinto.

Participaron en la investigación: P. Fossas Felip, A. T. Cano Orgaz, P. Sanz Cartagena, Hospital de Mataró, Mataró, España

Hasta la fecha, diversos estudios han analizado el índice de recurrencia de eventos cerebrovasculares en los diferentes subtipos de ictus. En los infartos de causa indeterminada se sitúa entre el 7% y el 30% el primer año, habitualmente es menos frecuente que en los aterotrombóticos y cardioembólicos, pero más que en los lacunares.^{5-7,10,14-19} De todas formas, hay que considerar que el perfil del paciente con infarto criptogénico (IC) puede ser muy diverso, incluyendo el infarto de pequeño tamaño pero que no puede ser considerado estrictamente lagunar, así como aquel con sospecha de mecanismo embólico pero en el que no se detecta enfermedad cardíaca. Habitualmente, el tratamiento de elección para la prevención secundaria es la antiagregación plaquetaria.

Recientemente, hemos publicado un estudio²⁰ que se diseñó con el objetivo de realizar un seguimiento de aquellos pacientes diagnosticados de IC, centrado especialmente en la aparición de recurrencias cerebrovasculares y cardiovasculares, así como todas aquellas circunstancias que pudieran cambiar su clasificación etiológica. En el presente artículo pasamos a revisar los datos más relevantes del citado estudio y posteriormente actualizamos la discusión.

Metodología del estudio

En 2002 se inició el registro prospectivo de ictus en nuestro hospital, posteriormente adaptado al formato BADISEN (Base de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología). Dicho registro incluye datos de filiación; sociodemográficos; estado funcional previo; historial médico, con especial énfasis en los factores de riesgo vascular y antecedentes de ictus y otros eventos vasculares; datos clínicos y radiológicos del ictus actual; clasificación según la OCSP,²¹ escala canadiense y NIHSS al ingreso; exploraciones complementarias realizadas; tipo de ictus; territorio vascular en los isquémicos y topografía en los hemorrágicos; clasificación etiológica según los criterios de la SEN;²² evolución intrahospitalaria en forma de nuevos eventos cerebrovasculares deterioro neurológico (definido como un aumento de cuatro puntos o más en la escala NIH) o ambos; y al alta, escala canadiense, NIHSS, Rankin, tratamiento y destino. Desde febrero de 2002 a febrero de 2006, un total de 1 057 pacientes se incluyeron en dicho registro y representaron la población de estudio.

Para considerar un infarto como criptogénico con estudio completo y, por tanto, ser incluido en el análisis, se requería al menos una prueba de neuroimagen (en lo posible, resonancia magnética) más allá de las primeras 24 horas, un estudio neurovascular que incluyera troncos supraaórticos y las principales arterias intracraneales, y un estudio cardiológico, con al menos un electrocardiograma y un ecocardiograma (en caso de no tener realizado uno en los meses previos). En los casos de alta sospecha de un origen cardioembólico, se realizaban electrocardiogramas (ECG) seriados durante el ingreso y un ECG-Holter de 24 horas. A criterio del neurólogo responsable, y en función de la sospecha diagnóstica y edad del paciente, se ampliaba el estudio diagnóstico con técnicas menos utilizadas habitualmente en práctica clínica diaria, como arteriografía convencional, ecocardiograma transesofágico y estudio analítico más completo (inmunológico, estudio de trombofilia). El tratamiento administrado y recomendado al alta fue el que el neurólogo responsable del paciente consideró más adecuado en cada caso.

De los 1 057 ictus incluidos, un total de 802 fueron infartos cerebrales. De ellos, 220 (27.4%) fueron de causa

desconocida, divididos de la siguiente manera: 46 por más de una causa, 57 por estudio insuficiente y 121 de causa desconocida con estudio considerado completo (15.1% del total de infartos). Sólo estos últimos fueron considerados IC y fueron el grupo motivo de estudio.

A los pacientes con IC se les realizó un seguimiento durante un período de 12 meses, en visita a consulta externa siempre que fuera posible o, en su defecto, mediante entrevista telefónica. Se recogen durante este período datos de recurrencia de ictus (analizando los mismos parámetros que en el ictus inicial), episodios cardiovasculares, muerte y cualquier incidencia que motivara un posible cambio en el diagnóstico etiológico.

Resultados

Los datos generales de la serie se muestran en la Tabla 1. En total, se incluyeron 121 pacientes, 65 hombres (53.7%) y 56 mujeres, con una media de edad de 70.6 años. El factor de riesgo vascular más frecuente fue la hipertensión arterial (58.7%), seguido de la dislipidemia (40.5%), el tabaquismo (23.1%) y la diabetes mellitus (23.1%). Trece pacientes (10.7%) tenían antecedente de ictus: uno de ellos había sido considerado aterotrombótico de gran vaso, cinco de pequeños vasos, dos criptogénicos, en cuatro desconocíamos los datos y uno había sido un hematoma. Veintiún pacientes (17.4%) estaban en tratamiento antitrombótico, 17 con aspirina, 3 recibían clopidogrel y uno era tratado con acenocumarol (debido a un tromboembolismo pulmonar reciente). Además, un paciente tenía antecedente de endarterectomía carotídea.

Tabla 1. Datos generales de la serie.

Sexo (% varones)	65 (53.7%)
Media de edad	70.6 años
Factores de riesgo	
Tabaquismo	28 (23.1%)
Hipertensión	78 (58.7%)
Diabetes mellitus	28 (23.1%)
Dislipidemia	49 (40.5%)
Ictus previo	13 (10.7%)
Rankin previo (% 0-1)	117 (96.7%)
Tratamiento previo	
Aspirina	17 (14.0%)
Clopidogrel	3 (2.5%)
Acenocumarol	1 (0.8%)
NIHSS ingreso (mediana [25-75])	3 [1-5]
OCSP	
TACI	7 (5.8%)
PACI	56 (46.2%)
LACI	36 (29.8%)
POCI	22 (18.2%)
Territorio vascular	
ACM superficial	36 (29.7%)
ACM profunda	16 (13.2%)
ACP	16 (13.2%)
Coroidea anterior	14 (11.6%)
Cerebelosas	14 (11.6%)
Otras	25 (20.7%)
Tratamiento al alta	
Aspirina	81 (66.9%)
Clopidogrel	33 (27.3%)
Aspirina + clopidogrel	2 (1.7%)
Acenocumarol	5 (4.1%)

De acuerdo con la clasificación OCSF, 7 infartos (5.8%) fueron tipo TACI, 56 (46.2%) PACI, 36 (29.8%) LACI y 22 (18.2%) POCI. El territorio vascular más afectado fue la arteria cerebral media (ACM), con 52 casos (43.0%), 36 con compromiso cortical y 16 con compromiso exclusivamente subcortical, seguido de la arteria cerebral posterior (ACP) (13.2%) y de la coroidea anterior (11.6%).

En el estudio diagnóstico, se efectuó resonancia magnética nuclear (RMN) craneal a un 87.6% de pacientes, tomografía computarizada al resto, ecografía Doppler de troncos supraaórticos al 96.7%, Doppler transcraneal al 94.2%, angiografía por resonancia magnética nuclear (RMN) a un 23.1%, angiografía por sustracción digital a 3.3%, ecocardiograma transtorácico a un 90.1%, transesofágico a un 4.9% y ECG-Holter de 24 horas a un 62.8%. A todos los pacientes se les efectuó una extracción para estudios de laboratorio (hemograma, parámetros bioquímica y estudios de coagulación) y un ECG.

La mediana de la NIHSS al ingreso fue de 3, y al alta de 1. Durante el ingreso ningún paciente sufrió recurrencia en forma de AIT, nuevo infarto o hemorragia, pero cuatro presentaron deterioro neurológico.

Al alta, 79 pacientes (65.3%) tenían un Rankin igual o inferior a 2, y 85 (70.2%) pudieron ser dados de alta a su domicilio. Como prevención secundaria, 116 pacientes (95.9%) recibieron tratamiento antiagregante, 81 con aspirina, 33 con clopidogrel y dos, la combinación de ambos. Los cinco restantes fueron tratados con anticoagulantes orales.

En lo que respecta a la evaluación extrahospitalaria y el seguimiento a largo plazo, no se pudo completar el año de seguimiento en 14 pacientes (11.5%), dado que no acudieron a los controles ni se les pudo localizar por teléfono.

Durante el período de seguimiento se detectó fibrilación auricular (FA) en siete pacientes, en las semanas 5 (dos de ellos), 8, 16, 32, 45 y 50 tras el ictus (Tabla 2). De todos ellos, a cinco se les había realizado un ECG-Holter de 24 horas durante el ingreso, que en ningún caso había mostrado arritmias. Cuatro de los siete pacientes superaban los 75 años, y seis, los 65. El infarto cerebral había sido en el territorio de la ACM en cinco de ellos (cuatro con compromiso superficial), ACP en uno y cerebelosa anteroinferior (ACAI) en el restante. Por tanto, 4 de los 36 pacientes (11.1%) con un infarto superficial de la ACM presentaron FA durante los 12 meses siguientes.

con ninguno de los que se detectó la FA. Sólo uno de los tres repitió el ictus en el mismo territorio (ACM cortical). Los tres pacientes eran fumadores, dos de ellos hipertensos y uno dislipidémico, y los tres habían recibido aspirina como tratamiento preventivo tras el primer ictus. Dos pacientes sufrieron infarto de miocardio (IAM), en las semanas 5 y 16. Cuatro pacientes fallecieron, a causa de un IAM (semana 5), muerte súbita (semana 8), neoplasia esofágica (semana 9) y neumonía (semana 13).

Discusión

El estudio analiza las características de los IC y sus circunstancias tras un año de seguimiento. La frecuencia de infartos de causa desconocida de nuestra serie se situó dentro de los márgenes habituales, tanto si incluimos los tres subtipos (doble causa, estudio incompleto y estudio completo) como si limitamos el análisis a aquellos IC tras estudio completo. En el primer caso, el porcentaje varía entre el 10% y el 36% según los autores^{2-5,7-10,12,19} (27.4% en nuestra serie). Menos son los estudios que han analizado la frecuencia específica de los IC tras el examen completo, situándose entre el 6% y el 20%^{4,7,11} (15.1% en nuestra serie).

Como se puede observar de los datos anteriores, las cifras de frecuencia de IC son muy variables. Ello es debido a varios factores: en primer lugar, como se ha comentado, los criterios de inclusión son distintos de un estudio a otro, ya que el límite para considerar un estudio etiológico como completo no es nítido y a menudo se deja a criterio del neurólogo responsable. Por otra parte, los criterios para que un ictus sea catalogado en una u otra etiología están sometidos actualmente a revisión. Así, por ejemplo, algunos autores han sugerido que los infartos subcorticales mayores de 15 mm, considerados criptogénicos, tienen una fisiopatología similar y, por tanto, la enfermedad de pequeños vasos está subdiagnosticada,^{23,24} actualmente la etiología del infarto lagunar es un concepto en revisión.²⁵ Por otra parte, recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación etiológica para el ictus isquémico, la clasificación A-S-C-O,²⁶ que otorga un valor de 1 a 3 para cada subtipo, en función de criterios de probabilidad, de manera que se mejora la precisión diagnóstica, disminuyendo así el porcentaje de IC.

La tasa de recurrencia (2.8% de los que pudo efectuarse seguimiento a los 12 meses) fue baja en comparación con la referida en la literatura, que se cifra en el 5.1% al 13%.^{5,6,10,11,14,18,27,28} La pérdida de un 11% de pacientes en el seguimiento podría haber influido en esta cifra, ya que alguno de ellos podría haber sufrido una recurrencia. Por otra parte, en la clasificación etiológica fuimos estrictos a la hora de considerar como de pequeños vasos únicamente los infartos profundos de diámetro inferior a 15 mm, a diferencia de lo que han sugerido algunos autores (como se ha discutido previamente). Por lo tanto, los infartos subcorticales de diámetro superior a 15 mm fueron considerados criptogénicos si no se hallaba otra causa. Dado que es posible que muchos de ellos tuvieran enfermedad de pequeños vasos subyacente, habitualmente de buen pronóstico, ello puede haber contribuido al bajo índice de recurrencia. En cualquier caso, nuestros datos han confirmado que la tasa de recurrencia de los IC es baja, especialmente en comparación con los aterotrombóticos y los cardioembólicos.

A nuestro juicio, el aspecto más interesante de los resultados fue la detección de FA en siete pacientes durante el año posterior al IC, este dato es aun más llamativo (11%) si lo

Tabla 2. Evolución extrahospitalaria. Detección de fibrilación auricular.

Paciente	Edad	Ecocardiograma (1)	ECG-Holter (1)	Territorio infarto	Semana FA (2)
11	79	Sí	Sí	AICA	8
21	67	Sí	Sí	ACM cortical	5
26	58	Sí	No	ACM profunda	5
27	82	Sí	Sí	ACP cortical	32
66	88	No	No	ACM cortical	45
75	80	Sí	Sí	ACM cortical	50
116	74	Sí	Sí	ACM cortical	16

(1) Realizado durante el ingreso. (2) Número de semana, tras el ictus, en que se detecta la fibrilación auricular (FA).

Se produjo un nuevo ictus isquémico en tres pacientes, en las semanas 15, 16 y 44. Dos de ellos habían sufrido el primer infarto en la ACM y el tercero en la ACP, todos ellos con compromiso superficial. En todos los casos el infarto fue considerado nuevamente criptogénico, ya que no coincidió

limitamos a los infartos de la ACM con compromiso cortical. Aunque el estudio no fue diseñado específicamente para estudiar la incidencia de arritmias paroxísticas en estos pacientes, sí permite deducir que en los infartos corticales en los que se sospeche un mecanismo embólico y no se haya detectado la causa, especialmente en personas de edad avanzada, debe investigarse la posible presencia de una FA paroxística. En los últimos años se han propuesto diversos métodos para detectarla. La realización de ECG-Holter seriados puede ser de gran utilidad, ya que el rendimiento de dicha prueba aumenta con el tiempo de monitorización.²⁹ La monitorización electrocardiográfica transtelefónica también aumenta la tasa de detección de FA paroxística.³⁰ Por último, la monitorización cardíaca de eventos durante 30 días puede llegar a detectar FA en el 20% de los pacientes con infarto cerebral criptogénico.³¹

Reconocemos que en nuestro estudio la cifra de ecocardiogramas transesofágicos (ETE) realizados puede considerarse baja tratándose de una serie de IC. El ETE es una prueba que permite diagnosticar la presencia de un foramen oval permeable,³² con aneurisma del *septum* o sin él, ateromatosis aórtica,³³ además de ser más preciso en el estudio global que la ecocardiografía transtorácica. El papel del foramen oval permeable en la etiopatogenia del ictus está actualmente en discusión, así como su tratamiento.³⁴ Respecto de la ateromatosis aórtica, y aunque el mecanismo patogénico también ha sido motivo de discusión, así como su tratamiento,³⁵ sí se conoce que la presencia de placas complicadas incrementa significativamente el riesgo de ictus.

En la serie de Pujadas y col.,²⁸ se realizó un ETE a todos los pacientes que presentaron recurrencia tras un IC, en el 82.4% se demostró la presencia de placas complejas, y los autores concluyeron que se trata de una exploración poco utilizada. Más recientemente, se ha postulado que incluso las placas complejas en la aorta descendente proximal podrían desempeñar un papel en la etiología de los ictus criptogénicos, debido a la existencia de un flujo diastólico retrógrado.³⁶ En los casos en que nadie discute la necesidad de un ETE es en el estudio etiológico de un infarto cerebral en pacientes menores de 55 años, donde el rendimiento supera el 50%.³⁷ De los once pacientes (9%) menores de 55 años de nuestra serie, sólo a dos no se les realizó ETE, en un caso por tratarse de un individuo extranjero que regresó a su país, y en el otro porque no dio su consentimiento.

También puede considerarse una limitación de nuestro estudio la heterogeneidad de la serie, con un perfil topográfico distinto en muchos pacientes, así como en sus exploraciones complementarias. La explicación a este hecho es que se trató de un estudio realizado en la práctica clínica diaria, y a partir de una serie de pacientes consecutivos y no seleccionados con el fin, precisamente, de detectar si existía un perfil de pacientes con pronóstico distinto, como así fue.

En resumen, en nuestra serie el pronóstico de los IC fue bueno, con una baja tasa de recurrencia; detectamos un subgrupo de pacientes con infartos corticales en los que debe apurarse la búsqueda de una cardiopatía embolígena, y valorarse la monitorización electrocardiográfica de larga duración, incluso después del alta hospitalaria.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicslud.com

Bibliografía

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ y col. and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35-41, 1993.
- Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, Chavot D, Bergès S, Rumbach L. The Besançon Stroke Registry: An acute stroke registry of 2.500 consecutive patients. *Eur Neurol* 38:10-20, 1997.
- Martí-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol* 41:135-142, 1999.
- Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, y col. The Athens Stroke Registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovascular Dis* 10:133-141, 2000.
- Petty GW, Brown Jr RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31:1062-1068, 2000.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-2740, 2001.
- Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrences after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 54:227-234, 2003.
- Saposnik G, Del Brutto OH, for the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Diseases. Stroke in South America. A systematic review of incidence, prevalence and stroke subtypes. *Stroke* 34:2103-2108, 2003.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 62:569-573, 2004.
- Soda T, Nakayasu H, Maeda M, y col. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction - Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TULIPS). *Acta Neurol Scand* 110:343-349, 2004.
- Santamarina E, Rubiera M, Molina CA, y col. Pronóstico funcional tras un año de seguimiento en pacientes con infarto cerebral de causa desconocida y foramen oval permeable. *Med Clin* 124:561-565, 2005.
- Arboix A, Cendrós V, Besa M, y col. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 26:509-516, 2008.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, y col. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of Stroke System. *Stroke* 38:2979-2984, 2007.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, y col. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 25:382-390, 1989.
- Anderson CG, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 25:1935-1944, 1994.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 16(Suppl.1):14-19, 2003.
- Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 19:179-185, 2005.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth Jr WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 65:835-842, 2005.
- Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after ischemic stroke in chinese patients: Impact of uncontrolled modifiable risk factors. *Cerebrovasc Dis* 23:117-120, 2007.
- Palomerias E, Fossas P, Cano AT, Sanz P. Infartos criptogénicos. Estudio de un año de seguimiento. *Neurología* 24:304-308, 2009.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337:1521-1526, 1991.
- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 17(Suppl.3):3-12, 2002.
- Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol* 60:1730-1734, 2003.
- Cho AH, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis* 23:14-19, 2007.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 17 (Suppl.1):58-62, 2004.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 27:502-508, 2009.
- Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 34:2361-2366, 2003.
- Pujadas R, Arboix A, Anguera N, Oliveres M, Massons J, Comes E. Papel de las placas complejas de ateroma aórtico en la recurrencia del infarto cerebral de etiología incierta. *Rev Esp Cardiol* 58:34-40, 2005.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke. A systematic review. *Stroke* 38:2935-2940, 2007.

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Convulsiones en la Enfermedad de Alzheimer: Datos Clínicos y Epidemiológicos

Pandis D, Scarmeas N

University of Athens, Atenas, Grecia

[Seizures in Alzheimer Disease: Clinical and Epidemiological Data]

Epilepsy Currents / American Epilepsy Society 12(5):184-187, Sep 2012

El diagnóstico de los episodios convulsivos en los sujetos con enfermedad de Alzheimer no es fácil porque a menudo se confunden con las anomalías del comportamiento, comunes en estos pacientes. En este contexto, el electroencefalograma parece ser de poca utilidad.

Introducción

La edad avanzada es un factor de riesgo sustancial para la epilepsia y la enfermedad de Alzheimer (EA); más aun, algunos datos clínicos y experimentales sugieren un vínculo entre ambas entidades. Se estima que la EA y otros trastornos neurodegenerativos representan la causa del 10% de los casos de epilepsia de reciente diagnóstico en los sujetos de más de 65 años.

Diversos trabajos demostraron que los pacientes con EA esporádica tienen 6 a 10 veces más riesgo de presentar convulsiones, respecto de los sujetos sanos comparables en edad. Sin embargo, la prevalencia de convulsiones en el transcurso de la EA varía considerablemente de un trabajo a otro, de 1.5% a 64%, probablemente como consecuencia de los aspectos metodológicos inherentes a los estudios epidemiológicos y de observación. De hecho, advierten los expertos, los ensayos en los cuales se consideró la confirmación anatomopatológica de la EA abarcaron un menor número de enfermos con EA de duración y gravedad muy variables, en tanto que los ensayos prospectivos y retrospectivos por lo general incluyeron sujetos con otras formas de demencia y pacientes con causas adicionales de epilepsia, por ejemplo, accidente cerebrovascular y hemorragia.

Dos estudios prospectivos más recientes en pacientes con EA, mejor caracterizados y evaluados, estimaron una incidencia de convulsiones de alrededor de 1 por cada 200 personas al año de observación. A la inversa, los enfermos con ciertos tipos de epilepsia (por ejemplo epilepsia del lóbulo temporal) sufren deterioro cognitivo que puede motivar el diagnóstico de demencia.

Por otra parte, los enfermos de edad avanzada tendrían un riesgo particularmente alto (de hasta 80%) de recurrencia, luego del primer episodio convulsivo, tal vez como consecuencia de las lesiones estructurales subyacentes en esta población. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones no se establecieron con precisión las diferencias entre una única convulsión no provocada y las convulsiones recurrentes: epilepsia.

En un estudio se identificaron convulsiones generalizadas en el 90% de los casos de epilepsia, en tanto que en otro trabajo, el 70% de los pacientes tuvo convulsiones parciales complejas; no obstante, las investigaciones que se basan en la revisión de las historias clínicas o en la información proporcionada por los enfermos o sus familiares se asocian con sesgo importante en la definición del diagnóstico y la frecuencia de los episodios convulsivos. En los pacientes con demencia, la dificultad es aun mayor, ya que ciertos trastornos (fluctuaciones en el estado de alerta y en la atención, alucinaciones y confusión) pueden confundirse con las convulsiones parciales.

En teoría, las convulsiones en los pacientes con EA deben ser inicialmente focales porque el compromiso neurodegenerativo es multifocal; sin embargo, la verdadera incidencia pudo haber sido subestimada no sólo para las convulsiones parciales complejas sino también para otros subtipos tales como la amnesia epiléptica transitoria. Por el momento se desconoce si los episodios convulsivos representan la mayoría de los tipos de convulsiones, en los sujetos con EA. Cabe destacar que la frecuencia de convulsiones y de epilepsia es más alta en algunas formas especiales de EA, por ejemplo en la EA familiar de inicio temprano, asociadas con mutaciones específicas, y en el síndrome de Down con demencia.

Factores que modifican el riesgo de convulsiones en la EA

La prevalencia de convulsiones sería más alta en los sujetos con EA de mayor duración; en la mayoría de los trabajos, el inicio de las convulsiones tuvo lugar en las etapas avanzadas de la enfermedad, 6.8 años en promedio luego de los primeros síntomas. Más aun, las convulsiones que aparecen tardíamente avalan más el diagnóstico de EA (EA probable) en tanto que las que ocurren en forma temprana son menos sugestivas de EA (EA improbable o incierta).

Según los resultados de algunos trabajos, el riesgo de convulsiones es más alto en los pacientes con EA de inicio a edades más tempranas; se comprobó una incidencia tres veces más alta de convulsiones en los enfermos que presentaron EA a los 70 años, aproximadamente, y 87 veces mayor, en aquellos en quienes la EA se diagnosticó alrededor de los 50 años. El fenómeno obedecería a que la prevalencia de EA familiar (asociada con un mayor índice de convulsiones y con evolución más adversa) es más alta en este último caso. Cabe destacar, sin embargo, que algunos estudios no confirmaron la asociación entre el riesgo de convulsiones, la duración de la enfermedad y la edad al momento del diagnóstico.

La gravedad de la EA representa un factor de riesgo de convulsiones, con frecuencias de 1.5% a 16% en los estudios en sujetos con EA probable de gravedad leve y de 9% a 64% en los enfermos internados, con demencia grave. Las personas de origen afroamericano tendrían mayor riesgo de presentar convulsiones.

Papel del electroencefalograma

Al menos dos trabajos indicaron que los pacientes con EA pueden presentar anomalías no epileptiformes en el electroencefalograma (EEG); en cambio, existen pocos indicios que sugieran trastornos epileptiformes, cuyo valor pronóstico

también es dudoso. Algunos estudios de observación mostraron descargas epileptiformes en una minoría de pacientes con EA con convulsiones así como también en sujetos con EA sin convulsiones. En un amplio estudio con 1 674 pacientes con EA y otras formas de demencia, la frecuencia de anomalías epileptiformes sólo fue del 3%, similar a la de la población general. Las descargas fueron focales y por lo general se localizaron en el lóbulo temporal. Sólo el 10% de los enfermos con este tipo de anomalías en el EEG y sin convulsiones presentó trastornos convulsivos con posterioridad.

Tratamiento de las convulsiones en la EA

Por el momento, ningún estudio aleatorizado y controlado analizó la utilidad y eficacia de las drogas antiepilépticas (DAEs) específicos para el tratamiento de las convulsiones en los sujetos con EA. La ocupación particular en los ancianos. Por ende, las decisiones terapéuticas deben contemplar el perfil de seguridad y las características farmacocinéticas. En cualquier caso, deberían utilizarse aquellas DAEs asociadas con menos interacciones farmacológicas y en la menor dosis posible.

Los estudios en la población general mostraron que los pacientes de edad avanzada toleran mejor las DAEs más nuevas en comparación con las DAEs de primera generación. En estos enfermos debería evitarse el uso de las DAEs que se asocian con secuelas cognitivas, tales como el ácido valproico y las benzodiazepinas.

Convulsiones y evolución de la EA

Algunas series con escaso número de enfermos sugirieron deterioro cognitivo luego del inicio de las convulsiones; sin embargo, en ellas no se tuvo en cuenta el posible efecto deletéreo de las DAEs. Por ahora no se dispone de información precisa acerca de las consecuencias de las convulsiones en la evolución de la EA.

Conclusiones

Sin duda, la EA representa un factor de riesgo de convulsiones y de epilepsia (3 a 87 veces más alto en comparación con los sujetos de la misma edad, sin EA). El incremento del riesgo se relaciona con la edad, y es más alto en los sujetos más jóvenes. La demencia más grave es otro factor que predispone a la aparición de convulsiones en estos pacientes. El papel diagnóstico y pronóstico del EEG todavía no se definió. Ante la falta de estudios específicos, la elección de la DAE es por lo general empírica y se basa fundamentalmente en el perfil de efectos adversos, concluyen los expertos. En EA. Algunos indicios sugieren que la respuesta a las DAEs sería más favorable en los pacientes de edad avanzada, en comparación con los individuos jóvenes; en el primer caso, los índices de eficacia han sido de hasta un 62%. No obstante, los efectos adversos asociados con las DAEs representan un motivo de preocupación particular en los ancianos. Por ende, las decisiones terapéuticas deben contemplar el perfil de seguridad y las características farmacocinéticas. En cualquier caso, deberían utilizarse aquellas DAEs asociadas con menos interacciones farmacológicas y en la menor dosis posible.

Los estudios en la población general mostraron que los pacientes de edad avanzada toleran mejor las DAEs más nuevas en comparación con las DAEs de primera generación. En estos enfermos debería evitarse el uso de las DAEs que se asocian con secuelas cognitivas, tales como el ácido valproico y las benzodiazepinas.

Convulsiones y evolución de la EA

Algunas series con escaso número de enfermos sugirieron deterioro cognitivo luego del inicio de las convulsiones; sin embargo, en ellas no se tuvo en cuenta el posible efecto

deletéreo de las DAEs. Por ahora no se dispone de información precisa acerca de las consecuencias de las convulsiones en la evolución de la EA.

Conclusiones

Sin duda, la EA representa un factor de riesgo de convulsiones y de epilepsia (3 a 87 veces más alto en comparación con los sujetos de la misma edad, sin EA). El incremento del riesgo se relaciona con la edad, y es más alto en los sujetos más jóvenes. La demencia más grave es otro factor que predispone a la aparición de convulsiones en estos pacientes. El papel diagnóstico y pronóstico del EEG todavía no se definió. Ante la falta de estudios específicos, la elección de la DAE es por lo general empírica y se basa fundamentalmente en el perfil de efectos adversos, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/134337

2 - Precisión de un Panel de 5 Marcadores en Líquido Cefalorraquídeo para el Diagnóstico Diferencial de los Pacientes con Demencia o Trastornos Parkinsonianos

Hall S, Ohrfelt A, Hansson O y colaboradores

Lund University, Lund, Suecia; University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia

[Accuracy of a Panel of 5 Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Differential Diagnosis of Patients with Dementia and/or Parkinsonian Disorders]

Archives of Neurology 69(11):1445

La valoración de los niveles de sinucleína alfa, en combinación con los marcadores clásicos de la enfermedad de Alzheimer, mejora la identificación de la demencia, respecto de la demencia con cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Parkinson con demencia. Por otra parte, los niveles de cadenas livianas de los neurofilamentos permiten distinguir la enfermedad de Parkinson de los trastornos parkinsonianos atípicos.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son los trastornos neurodegenerativos más comunes; además, debido al aumento de la población de edad avanzada, la frecuencia de estas enfermedades seguramente se incrementará en los años venideros, con consecuencias muy desfavorables para la sociedad y los sistemas de salud. En las etapas tempranas, la EP suele ser difícil de distinguir de los trastornos parkinsonianos atípicos, entre ellos la atrofia sistémica múltiple (ASM), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la degeneración corticobasal (DCB).

Los autores recuerdan que desde el punto de vista histopatológico, los trastornos parkinsonianos se dividen en dos grandes grupos: las sinucleinopatías se caracterizan por agregados intracelulares de sinucleína alfa, presentes en los cuerpos de Lewy en la EP, en la EP con demencia (EPD) y en la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), como también en las inclusiones citoplasmáticas gliales en la ASM. En cambio, la PSP y la DCB son tauopatías, con depósito intraneuronal de proteína tau.

La sintomatología de la EA, DCL y EPD presenta importante superposición. La EA, la forma más común de demencia, se caracteriza por la acumulación intraneuronal de proteína tau hiperfosforilada (redes neurofibrilares) y los agregados extracelulares de amiloide beta (placas de amiloide). No

obstante, añaden los expertos, los acúmulos de amiloide también son frecuentes en los enfermos con DCL y en algunos pacientes con EPD.

Debido a que los tratamientos más nuevos están específicamente dirigidos a modular el trastorno fisiopatológico subyacente -acumulación de amiloide beta, hiperfosforilación de la proteína tau y formación de agregados de sinucleína alfa- es esencial disponer de métodos que permitan conocer los trastornos histopatológicos cerebrales responsables de los síntomas. El fenómeno es particularmente cierto si se tiene en cuenta que cualquier terapia de esta naturaleza será indudablemente más eficaz cuando se la utiliza tempranamente, antes de que se produzca neurodegeneración importante.

En este contexto, varios estudios han demostrado que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con EA, los niveles de amiloide beta 1-42 ($A\beta$ 1-42) están reducidos, en tanto que los de la proteína tau total (tau-T) y de la proteína tau fosforilada (tau-F) están aumentados. Aun así, estos hallazgos no permiten distinguir entre la EA y la DCL; por lo tanto la evaluación de un panel de marcadores podría ser de más utilidad que el estudio de cada uno de ellos por separado.

Aunque los resultados para la EP todavía no son concluyentes, la mayoría de los estudios reveló que los sujetos con EP o con ASM tienen niveles significativamente más bajos de sinucleína alfa en LCR; en cambio, la concentración de cadenas livianas de neurofilamentos (NF-L), un marcador del daño axonal subcortical, sería normal en los pacientes con EP, a diferencia de los sujetos con parkinsonismo atípico.

Ninguno de estos marcadores, analizado en forma individual, se asocia con suficiente especificidad y sensibilidad para diferenciar los trastornos neurodegenerativos primarios más comunes; por este motivo, en el presente estudio los autores analizaron la precisión diagnóstica de un panel de cinco marcadores en LCR de pacientes con parkinsonismo o demencia. Para ello se utilizó un nuevo equipo comercial que permite cuantificar simultáneamente los niveles de sinucleína alfa, $A\beta$ 1-42, tau-T y tau-F; la concentración de NF-L se evaluó por separado mediante enzimoimmunoensayo.

Pacientes y métodos

Fueron evaluadas 453 muestras de LCR de 90 enfermos con EP, 48 pacientes con EA, 33 sujetos con EPD, 70 pacientes con DCL, 45 individuos con PSP, 48 enfermos con ASM y 12 participantes con DCB; también se evaluaron 107 muestras de LCR de sujetos sanos. Los diagnósticos clínicos correspondientes se basaron en las recomendaciones vigentes para cada caso. En los análisis de la sinucleína alfa sólo se incluyeron las muestras de LCR con niveles de hemoglobina $< 1\ 000\ \text{ng/l}$ ($n = 405$). Las correlaciones estadísticas se realizaron con pruebas de Spearman; las diferencias se analizaron con pruebas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney y de *chi* al cuadrado, según el caso. Se aplicaron modelos lineales generalizados para conocer el valor predictivo de cada marcador, en relación con la edad, el sexo y los niveles de hemoglobina en el LCR. Finalmente, se realizaron análisis discriminativos (AD) con el algoritmo de proyecciones ortogonales a estructuras latentes (OPLS, por sus siglas en inglés).

Resultados

Los niveles de NF-L se correlacionaron con la gravedad de los síntomas parkinsonianos (según la escala Hoehn-Yahr) en los sujetos con EP ($R = 0.33$; $p = 0.002$) y con PSP ($R = 0.41$;

$p = 0.008$) y con el mayor deterioro cognitivo (valorado con la *Mini-Mental State Examination*) en los pacientes con EA ($R = -0.35$; $p = 0.02$). Sin embargo, la concentración de NF-L no se asoció con la duración de la enfermedad, en ninguna de estas situaciones. La mayor edad se relacionó con niveles más altos de NF-L en los controles ($R = 0.60$; $p < 0.001$), en los pacientes con EP ($R = 0.47$; $p < 0.001$) y en los sujetos con DCL ($R = 0.40$; $p = 0.001$). La concentración de sinucleína alfa se correlacionó con la edad en los controles ($R = 0.20$; $p = 0.048$), en los pacientes con EP ($R = 0.26$; $p = 0.03$) y en los sujetos con ASM ($R = 0.40$; $p = 0.01$).

Entre los pacientes con síntomas predominantes de demencia, los enfermos con EPD tuvieron niveles más altos de proteína tau-T (13%) y de NF-L (41%) en comparación con los sujetos con EP sin demencia ($p < 0.01$). Los enfermos con DCL presentaron menor concentración de $A\beta$ 1-42 (-27% a -29%) y niveles más altos de NF-1 (41% a 60%) en comparación con los controles y los pacientes con EP ($p < 0.001$). No obstante, los sujetos con EA presentaron niveles aun más bajos de $A\beta$ 1-42 (-19% a -37%) y concentración más alta de proteína tau-T (78% a 130%) y tau-F (98% a 120%), respecto de los controles y los pacientes con EPD y DCL ($p < 0.001$). La concentración de sinucleína alfa fue menor en los pacientes con DCL y EPD, en comparación con los controles; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En los análisis con ajuste por edad se confirmaron los niveles más bajos de sinucleína alfa (-19% a -24%) en los pacientes con EPD o DCL ($p < 0.05$). Por el contrario, los sujetos con EA tuvieron mayor concentración de sinucleína alfa (39% a 62%) en comparación con los controles y los pacientes con EPD o DCL ($p < 0.001$).

Entre los enfermos en quienes predominaban los síntomas de parkinsonismo, los niveles de sinucleína alfa fueron más bajos en los sujetos con EP (-18% a 21%) y ASM (-16% a 20%) respecto de los controles y los pacientes con PSP ($p < 0.05$). La concentración de NF-L fue mayor en todos los sujetos con parkinsonismo atípico, respecto de los controles y los pacientes con EP ($p < 0.001$). En comparación con los controles, los niveles de la proteína tau-T y tau-F estuvieron reducidos (-22% y -6%) en los pacientes con EP ($p < 0.05$). La concentración de la proteína tau-T también fue más baja en los individuos con PSP (-12%) y ASM (-14%) en comparación con los controles ($p < 0.05$).

En los modelos con ajuste según la edad, el sexo y la concentración de hemoglobina, los niveles de sinucleína alfa estuvieron reducidos en los pacientes con EP, EPD, DCL y ASM, respecto de los controles y los enfermos con PSP ($p < 0.05$). Los sujetos con EA presentaron niveles más altos de sinucleína alfa en comparación con los restantes grupos sintomáticos ($p < 0.05$) en tanto que la concentración de $A\beta$ 1-42 fue más baja en los sujetos con DCL o EA, respecto del resto de los enfermos ($p < 0.05$); los niveles de $A\beta$ 1-42 fueron aun menores en los pacientes con EA respecto de los sujetos con DCL ($p < 0.01$).

La concentración de la proteína tau-T y tau-F fue mayor en los individuos con EA, en comparación con todos los otros grupos ($p < 0.001$), con excepción de los niveles de tau-T en los sujetos con DCB. Respecto de los controles, todos los pacientes presentaron mayor concentración de NF-L ($p < 0.05$); sin embargo, los niveles fueron significativamente más altos en los sujetos con parkinsonismo atípico (PSP, ASM y DCB), en comparación con los otros grupos ($p < 0.001$). Las diferencias se mantuvieron después del ajuste según los puntajes de la escala de Hoehn-Yahr. En los modelos con ajuste según los valores de la *Mini-Mental State Examination*, los niveles de NF-L estuvieron aumentados en los pacientes con DCL y EA, no así en los sujetos con EPD ($p < 0.05$ respecto de los controles).



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

Los AD (OPLS) revelaron que en los pacientes con síntomas predominantemente de demencia, los cinco marcadores fueron útiles para diferenciar la EA de la DCL y de la EPD con un área bajo la curva (ABC) de 0.90, sensibilidad de 90% y especificidad de 81%. Al separar la EA de la DCL, el ABC fue de 0.89 en tanto que la sensibilidad y especificidad fueron de 88% y 81%, respectivamente. La proteína tau-T y la alfa sinucleína fueron los marcadores que más contribuyeron en la precisión diagnóstica de los modelos.

En los enfermos con síntomas predominantemente parkinsonianos, los cinco marcadores permitieron diferenciar los pacientes con EP de aquellos con parkinsonismo atípico (PSP, DCB y ASM), con un ABC de 0.93, sensibilidad de 85% y especificidad de 92%. La concentración de NF-L fue el parámetro asociado con la mayor capacidad de discriminación diagnóstica; de hecho, los niveles de NF-L aisladamente se asociaron con un valor diagnóstico similar al del modelo multivariado.

Discusión

El presente estudio indica que el panel integrado por la proteína tau-T, tau-F, sinucleína alfa y A β 1-42 es útil para discriminar los pacientes con EA de aquellos con DCL o con EPD; por su parte, los niveles aislados de NF-L permiten distinguir los pacientes con EP de los enfermos con parkinsonismo atípico (PSP, ASM y DCB). La concentración de sinucleína alfa en LCR estuvo disminuida en los pacientes con EP, EPD, DCL y ASM en comparación con los controles y los pacientes con PSP o EA.

Los autores destacan que los marcadores estudiados son de mucha utilidad para diferenciar los pacientes con EA de los controles sanos; en cambio, la distinción entre la EA y otras formas de demencia es mucho más difícil por la superposición de las patologías, un fenómeno que podría explicar en parte las discrepancias de los hallazgos de los trabajos previos. Los resultados de esta investigación confirman que la concentración de la proteína tau-T y tau-F está aumentada en los pacientes con EA, respecto de los sujetos con EPD y con DCL; más aun, si bien los niveles de A β 1-42 estuvieron disminuidos en los pacientes con EPD y DCL, la disminución fue mucho más importante en los individuos con EA.

La precisión diagnóstica del panel de los cinco marcadores permitiría su aplicación en el algoritmo destinado a distinguir la EA de la EPD y de la DCL (ABC de 0.90). Aunque los niveles de sinucleína alfa estuvieron reducidos en los pacientes con EP, EPD, DCL y ASM respecto de los controles, las diferencias sólo fueron moderadas, de modo tal que la evaluación exclusiva de la sinucleína alfa en LCR parece ser de poca utilidad para el diagnóstico precoz de la EP, en comparación con diversas situaciones que se asocian con niveles normales de la proteína (envejecimiento, artritis y temblor esencial).

La distinción entre la EP y el parkinsonismo atípico también es clínicamente importante; en el presente trabajo, los pacientes con EP o ASM tuvieron niveles más bajos de sinucleína alfa; sin embargo, se encontró una superposición sustancial con la PSP y la DCB, de manera tal que la anomalía bioquímica carece de utilidad diagnóstica en este contexto.

Al igual que en investigaciones previas, los autores observaron que los niveles de NF-L en LCR están aumentados en los pacientes con parkinsonismo atípico; la precisión diagnóstica del marcador fue elevada (ABC de 0.93). Por su parte, los niveles altos de NF-L se correlacionaron con enfermedad de mayor gravedad en los pacientes con EP, PSP y EA, motivo por el cual el marcador también podría ser útil en los estudios en los cuales se evalúa la eficacia de un determinado fármaco.

La principal ventaja del presente ensayo tiene que ver con que se evaluaron simultáneamente cinco marcadores en LCR; en conjunto, estos marcadores reflejan los principales trastornos asociados con la demencia y el parkinsonismo. En cambio, la disponibilidad de información anatomopatológica para sólo tres enfermos es, sin duda, una limitación importante.

Conclusiones

La determinación de los niveles de alfa sinucleína en el LCR mejora el diagnóstico diferencial de la EA, respecto de la DCL y la EPD cuando se evalúan simultáneamente otros marcadores característicos de la EA, tales como la proteína tau-T, tau-F y el A β 1-42. Asimismo, la valoración de los niveles de NF-L permite diferenciar la EP de los trastornos parkinsonianos atípicos. En opinión de los expertos, el estudio de estos cinco marcadores podría ser clínicamente muy útil en el diagnóstico diferencial de la demencia y el parkinsonismo, concluyen.

 + Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/134339

3 - “Desenredar el Ovillo” de la Enfermedad de Alzheimer y la Epilepsia

Scharfman H

Nathan Kline Institute, Nueva York, EE.UU.

[“Untangling” Alzheimer’s Disease and Epilepsy]

Epilepsy Currents / American Epilepsy Society 12(5):178-183, Sep 2012

De acuerdo con la información científica disponible, existe superposición entre los mecanismos de la enfermedad de Alzheimer y de la epilepsia. Esta relación representa tanto un beneficio, en términos de los potenciales avances terapéuticos, como un motivo de debate, dada la complejidad de ambas afecciones y las limitaciones de los modelos murinos.

Introducción

En modelos con ratones transgénicos equivalentes a las formas familiares de enfermedad de Alzheimer (EA), se ha verificado la presencia de descargas epileptiformes y convulsiones espontáneas recurrentes. Estas manifestaciones electroencefalográficas se identificaron en numerosas regiones cerebrales de modo simultáneo, pero no se asociaron con convulsiones clínicas. Por consiguiente, se postuló que los pacientes con EA podrían caracterizarse por descargas epileptiformes no convulsivas.

Si bien se ha informado de la presencia de actividad convulsiva en algunos sujetos con EA y en modelos experimentales de la enfermedad, se ha demostrado cierta resistencia al concepto de que las convulsiones pueden formar parte constitutiva de esta afección. En la definición de la EA se hace hincapié en la neuropatología, en términos de las placas de amiloide beta (AB) y los ovillos neurofibrilares. Aunque se describe la presencia de placas en los sujetos con epilepsia, en quienes son más numerosas que en la población de control, estas lesiones no son prevalentes y no alcanzan niveles máximos en la escala de valoración de Braak.

Asimismo, otros investigadores reconocieron en los roedores con epilepsia que los breves eventos de actividad epileptiforme y las espigas que surgían entre las convulsiones se asociaban con alteraciones de la formación y consolidación de la memoria. Sin embargo, existe resistencia a considerar

las convulsiones como una característica de la EA, debido a que muchos pacientes no presentan manifestaciones convulsivas y que los modelos con animales corresponden a equivalentes a las formas familiares de EA, mientras que las variantes esporádicas son más frecuentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que permiten sospechar que los sujetos con EA esporádica tienen actividad comicial, si bien las convulsiones clínicas sólo se describen en una proporción de estos enfermos. A partir de los estudios por neuroimágenes en algunos de estos pacientes se infiere la presencia de hiperexcitabilidad, la cual puede reducirse mediante la administración de antiepilépticos. Por lo tanto, en la EA se reconoce la relevancia de los procesos de hiperexcitabilidad, definida como una descarga sincrónica de potenciales de acción en un nivel anormalmente elevado, en general en un subgrupo de neuronas interconectadas en regiones corticales o límbicas.

Patología en modelos murinos

Los roedores transgénicos que representan un modelo de EA familiar expresan de modo excesivo una forma alterada de la proteína humana precursora del amiloide (APP), considerada la molécula que da origen al AB. Las mutaciones de la APP se asocian con incremento de la actividad metabólica y de la vía amiloidogénica de esta proteína, la cual se correlaciona con mayor síntesis de AB. En función de la similitud de la actividad epileptoide de estos roedores con las convulsiones parciales complejas que se describen en pacientes con EA, se llevó a cabo un análisis del hipocampo de estos animales de experimentación.

Aunque la comparación entre los procesos ocurridos en estos roedores con la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se fundamentó en que esta variante de epilepsia involucra los centros de la memoria, se admite la necesidad de adoptar precauciones en virtud de las diferencias entre ambas enfermedades. Así, si bien las neuronas más vulnerables en la EA y el ELT se localizan en regiones similares, las poblaciones celulares involucradas no son idénticas. De todos modos, en la evaluación del hipocampo de los roedores con sobreexpresión de la APP, se identificaron algunas características habituales en el modelo de estado epiléptico de los animales con ELT, como la expresión ectópica de neuropéptido Y en los axones de las células granulosas de la circunvolución dentada y la reducción de la expresión de calbindina. Se advirtió en estos roedores una reducida pérdida neuronal difusa, la cual se ha informado en modelos con ratones tanto con EA como con ELT. Se admite la necesidad de una interpretación cautelosa de estos resultados, dado que los roedores con mutaciones de la APP no comparten con la ELT otras características, como la reorganización de axones de las células granulosas.

Canales de sodio

Se especula que las convulsiones podrían formar parte de la patología progresiva y del deterioro de la memoria en la EA. En modelos de inducción de convulsiones en animales mediante la estimulación de la circunvolución dentada, se reconoció un incremento de los niveles extracelulares de AB. Se ha sugerido que las convulsiones en la EA inician un círculo vicioso, en el cual la actividad comicial podría aumentar la concentración de AB, la que a su vez elevaría el nivel de excitabilidad para dar lugar a más convulsiones. Por lo tanto, se postula que la aparición de actividad epiléptica parece constituir un hito relevante en la progresión de la EA.

En otro orden, el mecanismo de inducción de las convulsiones en la EA es motivo de debate. Se ha propuesto que el proceso subyacente podría involucrar la mayor producción de AB y su depósito en las placas, dado que esta sustancia se asocia con un aumento de la transmisión sináptica excitatoria incluso en bajas concentraciones. No obstante, se ha informado que niveles elevados de AB reducen la transmisión glutamatérgica. Por consiguiente, aunque podría describirse una mayor excitabilidad en los pacientes con EA cuando los niveles de AB son apenas superiores a las concentraciones normales, no podría explicarse que los altos niveles de esta sustancia desencadenen procesos convulsivos. En este contexto, se advierte que los estudios de aplicación exógena de AB pueden asociarse con efectos muy diferentes de los descritos para la producción endógena de esta molécula.

Por otra parte, se reconoce que, en los modelos de EA en roedores, se describen otras alteraciones que podrían vincularse con una mayor excitabilidad. Se señala que la sobreexpresión del dominio intracelular de la APP también se asocia con convulsiones, en forma independiente del AB. Se acota que los efectos de la APP y sus metabolitos son complejos debido a que se trata de procesos multidireccionales, en los cuales más de un péptido puede inducir mayor excitabilidad, mientras que la delección puede dar lugar a efectos similares.

Entre los numerosos potenciales objetivos terapéuticos sobre la APP y sus péptidos derivados, se destaca el canal de sodio Nav1.1, cuyas mutaciones caracterizan ciertos síndromes pediátricos, como la epilepsia generalizada con convulsiones febriles (GEFS+) y la epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet. En algunos estudios, se ha sugerido la participación del canal Nav1.1 en los modelos de EA en roedores. En animales con mutaciones de la APP o del gen *SCN1A*, las convulsiones podrían explicarse por desinhibición de las células inervadas por interneuronas que no liberan ácido gamma aminobutírico (GABA) de forma adecuada. Asimismo, las alteraciones cognitivas descritas en estos roedores podrían fundamentarse en la pérdida funcional de las neuronas de espigas rápidas.

Se destaca que otra similitud entre los roedores con mutaciones de la APP y la GEFS+ es la falta de respuesta y la profundización de la enfermedad ante la administración de antiepilépticos bloqueantes de los canales de sodio. Ante la hipótesis del compromiso de estos canales en las interneuronas, la indicación de antagonistas de su acción se asociaría con un efecto deletéreo. Se admite la necesidad de más estudios para definir este postulado, aunque los resultados obtenidos permitirían explicar la heterogeneidad de las manifestaciones de la EA. En este sentido, en presencia de un predominio del compromiso de las interneuronas, se describe la aparición de convulsiones; en caso de afección predominante de las neuronas principales, se observa deterioro cognitivo, con manifestaciones epilépticas escasas o nulas.

Si bien en la mayor parte de los estudios de excitabilidad se han evaluado las alteraciones de la expresión y el metabolismo de la APP, la proteína tau parece formar parte relevante de los procesos vinculados con el AB. Esta proteína es un componente normal del citoesqueleto y es objeto de fosforilación por la actividad de diversas quinasas. En la EA, se advierte hiperfosforilación de la proteína tau con conformación de ovillos neurofibrilares. Mediante la manipulación genética de esta proteína en modelos con roedores, se ha demostrado la asociación entre los ovillos y la aparición de convulsiones. Entre los potenciales mecanismos involucrados, se señala la interacción con la quinasa Fyn. Sin embargo, se reconoce que la proteína tau presenta acciones antiepilépticas en roedores normales.



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

Conclusiones

De acuerdo con la información científica disponible, existe superposición entre los mecanismos de la EA y de la epilepsia. Esta relación representa tanto un beneficio, en términos de los potenciales avances terapéuticos, como un motivo de debate, dada la complejidad de ambas afecciones y las limitaciones de los modelos murinos. El efecto antiepiléptico de la proteína tau podría considerarse un nuevo objetivo para la creación de drogas anticonvulsivas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/134338

4 - Las Neuroimágenes y el Análisis de los Biomarcadores en Adultos Jóvenes con Riesgo Genético de Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante en Familias con Presenilina 1 E280A: Estudio de Casos y Controles

Reiman E, Quiroz Y, Lopera F y colaboradores

University of Arizona, Tucson, EE.UU.

[Brain Imaging and Fluid biomarker Analysis in Young Adults at Genetic Risk for Autosomal Dominant Alzheimer's Disease in the Presenilin 1 E280A Kindred: A Case Control Study]

Lancet Neurology 11(12):1048-1056, Dic 2012

En el contexto de biomarcadores séricos y en el líquido cefalorraquídeo compatibles con hiperproducción de AB_{1,42}, es posible detectar alteraciones en las IRM estructurales y funcionales en adultos jóvenes con mutación E280A del gen PSEN1, con más de dos décadas de anticipación al inicio estimado del deterioro cognitivo o de la demencia.

Introducción

De acuerdo con la hipótesis amiloide de la enfermedad de Alzheimer (EA), la patogenia de esta afección se inicia con la acumulación de amiloide beta_{1,42} (AB_{1,42}), principal constituyente de las placas neuríticas en oligómeros y agregados fibrilares. Este proceso desencadena cambios neuroinflamatorios, disfunción y pérdida de sinapsis, fosforilación de la proteína tau (considerada el componente más importante de los ovillos neurofibrilares) y degeneración neuronal. Mediante neuroimágenes (incremento del AB fibrilar verificado por tomografía por emisión de positrones [PET]) y análisis del nivel de AB_{1,42} en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es posible detectar depósitos de amiloide unos 10 a 15 años antes del comienzo de las manifestaciones clínicas de la EA. Por consiguiente, se dispone de biomarcadores de disfunción neuronal y pérdida sináptica.

En ensayos previos, se han caracterizado diferencias funcionales en el cerebro de adultos jóvenes portadores del alelo epsilon-4 del gen que codifica la apolipoproteína E (APOE). Este gen se considera asociado con mayor susceptibilidad a la EA de comienzo tardío. Estas diferencias funcionales podían reconocerse casi cinco décadas antes del promedio de edad de aparición de las manifestaciones de la EA, pero no se ha identificado progresión de estos marcadores hasta etapas más avanzadas de la enfermedad.

De acuerdo con la información de las principales bases de datos, más de 200 mutaciones de los genes de la presenilina 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2, respectivamente) y de la proteína precursora del amiloide (APP, por sus siglas en inglés) se correlacionan con la EA de herencia autosómica dominante,

de inicio clínico antes de los 65 años. A diferencia de la EA de comienzo tardío, la variante autosómica dominante se asocia con mayor producción de AB_{1,42}, con aumento ya sea de sus niveles circulantes, del cociente AB_{1,42}/AB_{1,40} o ambos. Por consiguiente, el estudio de los portadores de estas mutaciones constituye una oportunidad única para la caracterización de las modificaciones preclínicas asociadas con la predisposición a la EA.

En el presente modelo, se describe una comparación entre las imágenes estructurales y funcionales por resonancia magnética (IRM) en una cohorte de sujetos jóvenes con portación de la mutación E280A (Glu280Ala) en el gen PSEN1 o sin ella.

Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo transversal para la caracterización de los biomarcadores tempranos asociados con la predisposición a las formas autosómicas dominantes de EA. Participaron pacientes de la *Colombian Alzheimer's Prevention Initiative*, en la cual se incluían más de 1 500 personas, entre quienes la prevalencia de la mutación E280A era del 30%.

Se seleccionaron adultos de entre 18 y 26 años, con función cognitiva normal y con portación de la mutación E280A o sin ella, que descendían de un ancestro común y residían en un área metropolitana limitada. Se incluyeron aquellos individuos con ausencia de deterioro cognitivo, sin antecedentes de afecciones neurológicas y psiquiátricas y con adecuado desempeño en la versión colombiana del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD)*, la *Minimal State Examination (MMSE)* y las escalas de actividades de la vida diaria (índices de Barthel y *Lawton Instrumental Activities*).

Se obtuvieron datos acerca de la evaluación clínica y neuropsicológica, los antecedentes familiares, el examen neurológico, el genotipo para PSEN1 y APOE e IRM de tipo estructural y funcional durante las pruebas de asociación entre rostros y nombres y de tareas de control. Se aplicó además la versión en castellano de la escala CERAD, en la cual se incluían el MMSE y evaluaciones independientes de la memoria, el lenguaje, la praxia y la orientación. Asimismo, se obtuvieron muestras de sangre periférica y de LCR mediante punción lumbar, para la determinación de proteína tau total y fosforilada, así como de los niveles de AB_{1,40} y de AB_{1,42}.

La información obtenida se procesó por medio de pruebas estadísticas específicas.

Resultados

Participaron del análisis de las neuroimágenes un total de 44 personas, de las cuales 20 presentaban la mutación E280A. Los subgrupos de portadores y no portadores no diferían significativamente en cuanto a la distribución por sexos, la media de edad, el nivel educativo, la puntuación en la MMSE y los diversos dominios de las pruebas neuropsicológicas de la escala CERAD.

Por otra parte, se obtuvieron muestras de sangre periférica y de LCR en diez miembros de cada subgrupo. Se comprobó que los niveles plasmáticos de AB_{1,42} y del cociente AB_{1,42}/AB_{1,40} eran significativamente mayores entre los portadores de la mutación, mientras que no se reconocieron diferencias entre los subgrupos en relación con las concentraciones circulantes de AB_{1,40}. En el análisis del LCR, se verificó que los pacientes con mutación E280A se caracterizaban por niveles significativamente más elevados de AB_{1,42}, en comparación con aquellos que no portaban esta alteración. Por el contrario, no se identificaron diferencias entre ambos subgrupos en términos de los niveles de proteína tau total o fosforilada en el LCR. Se comprobó que los pacientes con mutación E280A se asociaban con cocientes proteína tau total/AB_{1,42} y proteína tau

fosforilada/AB_{1,42} significativamente más reducidos en el LCR, en comparación con los sujetos sin esta anomalía genética.

Se verificó la ausencia de diferencias entre portadores y no portadores de la mutación E280A en relación con la prueba de reconocimiento de pares de rostros y nombres, con similares índices de discriminación y de tiempos de reacción. El proceso de codificación y visualización de un nuevo par de rostros y nombres se asoció en ambos participantes con la activación de la circunvolución fusiforme a nivel bilateral, así como de la región media del lóbulo temporal y la región prefrontal, con desactivación acompañante de las regiones parietales posteriores. No obstante, en los portadores de la mutación E280A, se comprobó una activación significativamente mayor de las regiones del hipocampo y del parahipocampo, con menor nivel de desactivación en la región posterior del cíngulo y de la región precuneiforme. Cuando se instrumentó un ajuste estadístico para comparaciones múltiples, las diferencias entre ambos subgrupos se mantuvieron en niveles estadísticamente significativos para la región del hipocampo, la circunvolución del parahipocampo, la región precuneiforme y el área posterior del cíngulo, en todos los casos a nivel derecho. Se advirtió en las IRM estructurales que los individuos con mutaciones E280A se caracterizaban por menor volumen de sustancia gris a nivel parietal y parietotemporal bilateral, así como en las regiones frontal y del parahipocampo derecho, el cíngulo izquierdo, la región temporal derecha y la región occipital izquierda. Esta asimetría conservó valores estadísticamente significativos para la sustancia gris del lóbulo parietal derecho a pesar del ajuste estadístico. Asimismo, en un modelo *post hoc*, no fue posible reconocer interacciones significativas entre estos biomarcadores o la portación de mutaciones, por un lado, y la edad de los participantes, por el otro.

Discusión

De acuerdo con los investigadores, en el contexto de biomarcadores séricos y en el LCR compatibles con hiperproducción de AB_{1,42}, es posible detectar alteraciones en las IRM estructurales y funcionales en adultos jóvenes con mutación E280A del gen *PSEN1*, con más de dos décadas de anticipación al inicio estimado del deterioro cognitivo o de la demencia. Algunos de estos cambios precoces parecen iniciarse en forma previa a los signos de depósitos de placas de amiloide beta.

Los portadores de mutaciones del gen *PSEN1* se caracterizaron por mayores niveles plasmáticos y en LCR en AB_{1,42}, así como por un incremento del cociente AB_{1,42}/AB_{1,40}. Estos datos eran compatibles con una producción excesiva de AB_{1,42} a nivel celular, en contraposición a los hallazgos correspondientes a los pacientes con EA de inicio tardío informados en publicación previas. Por otra parte, la reducción significativa de los cocientes proteína tau/AB_{1,42} y proteína tau fosforilada/AB_{1,42} en el LCR de los participantes de este ensayo parece atribuible al incremento de los niveles de AB_{1,42} cerebral, a diferencia de lo descrito en sujetos con EA de comienzo tardío en otros estudios.

Esta mutación se correlacionó además con anomalías estructurales y funcionales en las IRM, similares a los hallazgos señalados previamente en los estadios preclínicos tardíos de las variantes autonómicas dominantes de la EA y en niños, adolescentes y adultos jóvenes portadores de la mutación épsilon-4 del gen *APOE*. Estas alteraciones se describieron en forma anterior a las anomalías en la PET o los cambios del LCR sugestivos de acumulación de placas de amiloide. Estos resultados, en conjunto con informes previos, permiten postular nuevas hipótesis acerca de los cambios cerebrales más tempranos asociados con la predisposición a la EA de causa autosómica dominante o bien de comienzo tardío.

Se presume que la reducción de la sustancia gris a nivel regional se relacionaría con una disminución muy temprana de la densidad de los cambios neuronales terminales, asociada ya sea con la edad o con el neurodesarrollo. En este sentido, el incremento de la actividad del hipocampo durante las pruebas de codificación de la memoria o ante nuevas tareas visuales podría constituir una consecuencia del esfuerzo compensador del deterioro sináptico o neuronal, o bien una inhibición ineficaz de la función sináptica.

Conclusiones

Los adultos jóvenes portadores de la mutación E280A del gen *PSEN1* se caracterizan por cambios estructurales y funcionales en las IRM, así como con alteraciones de biomarcadores plasmáticos y del LCR compatibles con hiperproducción de AB_{1,42}. Por consiguiente, se reconocieron en este ensayo algunas de las anomalías cerebrales más tempranas en portadores de mutaciones asociadas con la variante autosómica dominante de la EA. Se hace énfasis en la necesidad de nuevos estudios para definir los cambios tempranos relacionados con la enfermedad y caracterizar la cronología de las variaciones en estos biomarcadores en la fase preclínica de la EA.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/134340

5 - Grupo Europeo de Estudio de la Depresión Resistente. Revisión de los Hallazgos Clínicos y Genéticos Obtenidos hasta el Momento

Schosser A, Seretti A, Kasper S y colaboradores

Medical University of Vienna, Viena, Austria

[European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - Where Have We Gone so Far: Review of Clinical and Genetic Findings]

European Neuropsychopharmacology 22(7):453-468, Jul 2012

En la actualidad no se cuenta con una definición consensuada sobre el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. Este cuadro no es considerado una entidad en sí mismo sino que sería un estado vinculado principalmente con cuestiones de gravedad del cuadro clínico.

Introducción y objetivos

El trastorno depresivo mayor (TDM) resistente tiene lugar en ausencia de remisión luego de un tratamiento adecuado. No obstante, existen diferentes definiciones de depresión resistente y, en general, los modelos utilizados en estudios de investigación no incluyen el tratamiento psicológico a pesar de encontrarse entre las recomendaciones terapéuticas vigentes. Debido a la ausencia de estudios suficientes sobre la depresión resistente al tratamiento, no se cuenta con definiciones sistemáticas validadas.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los hallazgos principales del proyecto multicéntrico europeo *Patterns of Treatment Resistance and Switching Strategies in Affective Disorder* llevado a cabo por el *Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)*. El objetivo de dicho proyecto fue identificar factores clínicos y demográficos asociados con la depresión resistente al tratamiento. La población evaluada fue numerosa e incluyó pacientes con TDM que no habían respondido a dos esquemas antidepressivos consecutivos y adecuados.

Pacientes y métodos

El trabajo del GSRD tuvo como objetivo evaluar los factores clínicos asociados con la depresión resistente al tratamiento, evaluar la estrategia de reemplazo de un antidepresivo por otro y estudiar genes candidatos para conocer la relación entre la psicopatología y el fenotipo de respuesta al tratamiento. Participaron pacientes depresivos atendidos en centros especializados que reunían los criterios para el diagnóstico de TDM primario. También se incluyó un grupo de pacientes con depresión bipolar. Todos habían recibido al menos un esquema antidepresivo adecuado en términos de dosis y duración. El diagnóstico de los participantes se llevó a cabo mediante la aplicación de la *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI) y la *17-item Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D-17). Además se aplicó un cuestionario destinado a evaluar los antecedentes terapéuticos de los pacientes. La resistencia al tratamiento se definió en ausencia de un puntaje menor o igual a 17 ante la aplicación de la HAM-D-17 al administrar dos esquemas antidepresivos consecutivos durante el último episodio. No se requirió el empleo de dos antidepresivos de diferentes clases. El riesgo de suicidio se evaluó mediante la MINI.

Factores clínicos asociados con la resistencia al tratamiento antidepresivo

Se incluyeron 702 pacientes, 356 de los cuales presentaban resistencia al tratamiento. Las variables clínicas asociadas en forma independiente con la depresión resistente fueron la comorbilidad con un trastorno de ansiedad, el riesgo de suicidio, las características melancólicas y la falta de respuesta al primer antidepresivo administrado. Aproximadamente, el 40% de los pacientes con depresión resistente presentaron comorbilidad con un trastorno de ansiedad. Esto tuvo lugar en el 20% de los enfermos con depresión no resistente. Es decir, la comorbilidad con un trastorno de ansiedad aumentó el riesgo de resistencia al tratamiento 2.6 veces. El riesgo de suicidio aumentó 2.2 veces el riesgo de resistencia al tratamiento, en tanto que la falta de respuesta al primer esquema antidepresivo aumentó el riesgo de resistencia 1.6 veces.

En el subgrupo de 261 pacientes con depresión bipolar, la resistencia al tratamiento se definió en ausencia de respuesta a al menos dos esquemas terapéuticos adecuados que incluyeran la combinación de antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo. El 37.93% de los pacientes con trastorno bipolar presentaron resistencia al tratamiento. Las variables clínicas asociadas en forma significativa con la depresión bipolar resistente al tratamiento fueron las características melancólicas, el riesgo de suicidio y la gravedad de la depresión. No obstante, existen cuestiones metodológicas que impiden la obtención de conclusiones definitivas, como la falta de consenso sobre el mejor tratamiento antidepresivo en pacientes con trastorno bipolar. En total, 2 178 pacientes fueron evaluados con el fin de detectar características psicóticas, las cuales tuvieron lugar en 645 casos. Según los resultados hallados por el GSRD, la bipolaridad fue el factor que predijo en mayor medida la presencia de psicosis. Asimismo, la psicosis se asoció con cuadros clínicos más graves.

Resultados y discusión

Cambio de antidepresivo

Los resultados obtenidos por el GSRD indicaron la ventaja de continuar el tratamiento con un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante un período prolongado en lugar de reemplazarlo por otro con un mecanismo de acción diferente. Ante la posibilidad de reemplazar un antidepresivo por otro, no se hallaron beneficios al administrar drogas de

diferente clase. De acuerdo con los resultados de un estudio retrospectivo realizado por el GSRD, no existen diferencias significativas entre el reemplazo de un antidepresivo por otro de la misma o de distinta clase en términos de respuesta y remisión. El GSRD también llevó a cabo un estudio prospectivo con el fin de evaluar la existencia de ventajas clínicas ante el reemplazo de un antidepresivo por otro de diferente clase en pacientes con depresión resistente. En este caso, el reemplazo de un antidepresivo por otro de clase diferente no mejoró la respuesta al tratamiento. De hecho, se asoció con un empeoramiento significativo del resultado en la HAM-D en comparación con la continuidad del mismo tratamiento. El índice de remisión y la respuesta fueron superiores entre los pacientes que continuaron el tratamiento con el mismo antidepresivo. Además se halló una asociación entre la mayor gravedad de la depresión y la respuesta inadecuada al tratamiento y entre la edad avanzada y la falta de respuesta terapéutica.

Genes candidatos

La etiología del TDM y la respuesta al tratamiento antidepresivo se encuentran influenciadas por factores genéticos. Durante los últimos años se llevaron a cabo estudios de genes candidatos potencialmente implicados en la fisiopatología de la depresión y en la respuesta al tratamiento antidepresivo. Entre dichos genes se incluyen los que codifican las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, las cuales intervienen en el metabolismo de las drogas. Los polimorfismos de dichos genes resultan en diferentes perfiles metabólicos según el nivel de actividad enzimática. De acuerdo con lo hallado por el GSRD, el perfil metabólico relacionado con los genes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 no se asoció con la respuesta o la remisión, aun al considerar la clase de antidepresivo administrado. Por lo tanto, el perfil metabólico del paciente no sería de utilidad para predecir el índice de respuesta y remisión. En cambio, permitiría predecir interacciones farmacológicas y efectos adversos vinculados con ellas.

El metabolismo de las catecolaminas tiene lugar mediante diferentes vías entre las cuales se destaca la integrada por la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Existen estudios sobre la asociación entre polimorfismos del gen que codifica la COMT como el val158met, el TDM y la respuesta al tratamiento que arrojaron resultados contradictorios. Según lo hallado por el GSRD, los haplotipos rs4680 y rs165599, y rs6269, rs4633, rs4818 y rs4680 se asocian con la presencia de TDM. También se halló una asociación entre la respuesta favorable al tratamiento antidepresivo y los haplotipos rs2075507, rs4633, rs4818 y rs4680. Finalmente, el genotipo rs4680 se asoció con el TDM y el trastorno bipolar (TBP) de inicio temprano.

El factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) es un gen candidato relacionado con el TDM debido a su importancia en términos de neuroplasticidad. No obstante, los resultados de los estudios al respecto fueron contradictorios. En coincidencia, el GSRD evaluó diferentes SNPs entre los cuales se incluyó el polimorfismo funcional Val66Met con el fin de hallar una asociación con la susceptibilidad para padecer depresión y la respuesta al tratamiento. Si bien no se hallaron asociaciones significativas, se concluyó que los SNPs pueden influir sobre el fenotipo de respuesta al tratamiento en pacientes con TDM.

La fisiopatología del TDM y el mecanismo de acción de numerosos antidepresivos se vinculan con el sistema serotoninérgico. Por este motivo se llevó a cabo un estudio sobre la asociación entre el fenotipo de respuesta al tratamiento y los polimorfismos rs7997012 y -1019C/G ubicados en los genes que codifican los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} y 5HT_{1A}, respectivamente. Como

resultado se observó una asociación entre la frecuencia del alelo rs7997012 y la resistencia al tratamiento, aunque los hallazgos no fueron concluyentes.

La proteína de unión a la distrobrevina 1 (DTNBP1) se expresa en la corteza cerebral y el hipocampo y participa en el funcionamiento cognitivo. Si bien no se halló una asociación entre los SNPs del gen DTNBP1 en caso de TDM, los polimorfismos de dicho gen influirían sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo. La proteína de unión al elemento de respuesta al adenosín monofosfato cíclico (CREB) es un factor de transcripción relacionado con la etiología y el tratamiento farmacológico del TDM cuyo nivel aumenta ante la administración crónica de antidepresivos. El GSRD investigó la asociación entre la respuesta, la remisión y la resistencia al tratamiento antidepresivo y la presencia de los SNPs rs2709376, rs2253206, rs7569963, rs7594560 y rs4675690. La resistencia al tratamiento se asoció con el alelo A del rs7569963 y con los haplotipos rs2253206-rs7569963 A-A y rs7569963-rs4675690 A-C. El SNP rs4675690 se relacionó con la conducta suicida y, junto con rs7569963, influyó sobre la expresión de ira en hombres con TDM. Finalmente, el genotipo rs7569963 GG se asoció con la remisión clínica.

Los genes GRIK4 y GNB3 codifican proteínas vinculadas con el receptor glutamatérgico ionotrópico kainato y fueron estudiados en relación con el TDM, con resultados contradictorios. Por ejemplo, el polimorfismo rs1954787 del gen GRIK4 se asoció con la respuesta al tratamiento, aunque dicho hallazgo no pudo replicarse con posterioridad. El SNP rs5443 del gen GNB3 se evaluó con el fin de detectar una asociación con la respuesta al tratamiento antidepresivo, sin resultados positivos. Por último, no se hallaron asociaciones entre los SNPs rs4648276, rs2066826 y rs689466 ubicados en el gen que codifica la isoforma 2 de la prostaglandina-endoperoxidasa sintetasa (PTGS2) y la respuesta, la remisión y la resistencia al tratamiento antidepresivo.

Entre las limitaciones del estudio realizado por el GSRD se incluye la naturaleza retrospectiva del análisis, el tratamiento abierto y la falta de información sobre la dosis de las drogas, el empleo de agentes concomitantes y el perfil de tolerabilidad, entre otras cuestiones. Además, la población evaluada podría no ser representativa de la población general de pacientes. A la hora de analizar los resultados también debe considerarse la heterogeneidad de la población evaluada. Los estudios de genes candidatos también incluyeron limitaciones como la cantidad de participantes, la influencia de factores ambientales y étnicos y la heterogeneidad respecto de las definiciones aplicadas y los antidepresivos evaluados.

Conclusión

Los hallazgos del GSRD indican que la depresión resistente al tratamiento es un estado clínico y no constituye una enfermedad en sí misma. Esto se debe al hallazgo de diferentes variables, en su mayoría vinculadas con la gravedad del cuadro depresivo, asociadas con la resistencia al tratamiento. No se observaron diferencias entre el reemplazo de un antidepresivo por otro de igual o diferente clase en pacientes con depresión resistente en términos de respuesta o remisión. De hecho, el reemplazo de un antidepresivo por otro de diferente clase se asoció con una evolución significativamente desfavorable en comparación con la continuidad del mismo tratamiento. Estos resultados coinciden con la reformulación de las recomendaciones terapéuticas elaboradas por la *European Medicines Agency* (EMA).

En cuanto a la información vinculada con genes candidatos, los resultados indican que la actividad metabólica no predice la respuesta y la remisión ante la administración de antidepresivos. Determinados haplotipos del gen COMT se vincularon con el riesgo de suicidio entre los pacientes que no respondieron al tratamiento antidepresivo. También se halló una asociación entre el fenotipo de respuesta al tratamiento y los polimorfismos de los genes BDNF, 5HTR2A y CREB1. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan confirmar los hallazgos obtenidos.

Los resultados obtenidos por el GSRD favorecen la caracterización de los subfenotipos de depresión resistente y ponen en tela de juicio la utilidad de reemplazar un antidepresivo por otro con diferente mecanismo de acción en caso de resistencia al tratamiento. En cambio, la continuidad del mismo tratamiento brindaría beneficios en estos casos.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resic.php/131743

6 - Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado con Placebo, de Dosis Fija, con Duloxetina como Referencia, sobre Tres Dosis de Lu AA21004 Para el Tratamiento Agudo del Trastorno Depresivo Mayor

Baldwin D, Loft H, Dragheim M

University of Southampton, Southampton, Reino Unido

[A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Duloxetine-Referenced, Fixed-Dose Study of Three Dosages of Lu AA21004 in Acute Treatment of Major Depressive Disorder]

European Neuropsychopharmacology 22(7):482-491, Jul 2012

El nuevo agente psicotrópico Lu AA21004 ofrecería resultados positivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, con un buen perfil de seguridad. El presente trabajo investiga la eficacia y seguridad de tres dosis fijas de la droga en pacientes con dicho trastorno en un tratamiento de ocho semanas de duración.

Introducción

El compuesto amino bis-arilsulfanil Lu AA21004 es un novedoso agente psicotrópico multimodal. Se cree que este compuesto actúa mediante la combinación de dos mecanismos de acción farmacológicos distintos: inhibición de la recaptación de determinados neurotransmisores y actividad sobre diversos receptores. Estudios *in vitro* han indicado que Lu AA21004 actúa como antagonista de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₇, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, agonista del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor del transportador 5-HT. Asimismo, estudios *in vivo* no clínicos han demostrado que la droga aumenta los niveles de diversos neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina) en áreas específicas del cerebro.

El compuesto Lu AA21004 tiene una vida media de alrededor de 60 horas y es metabolizado extensamente por el hígado. Los alimentos no ejercen un efecto significativo sobre la farmacocinética de la droga, por lo que puede administrarse junto con las comidas o fuera de ellas.

En un estudio de fase II, de 6 semanas de duración, llevado a cabo previamente se utilizó Lu AA21004 en dosis de 5 y 10 mg/día en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y utilizando venlafaxina como referencia activa. En dicho estudio, el fármaco resultó ser superior al placebo con ambas dosis analizadas y fue bien tolerado.

Sobre la base de esta información, se llevó a cabo un estudio con el fin de comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de tres dosis fijas de Lu AA21004 (2.5 mg/día, 5 mg/día y 10 mg/día) en relación con un placebo, durante 8 semanas de tratamiento en pacientes con TDM. El estudio incluyó duloxetine (60 mg/día) como referencia activa.

Métodos

Se diseñó un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con referencia activa, multicéntrico (participaron centros de 20 países). Los pacientes elegibles fueron distribuidos aleatoriamente para recibir placebo, 2.5 mg/día de Lu AA21004, 5 mg/día de Lu AA21004, 10 mg/día de Lu AA21004 o 60 mg/día de duloxetine durante las ocho semanas de tratamiento.

La eficacia y la seguridad fueron evaluadas al momento del reclutamiento y al inicio del tratamiento, y luego, en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8. Los pacientes que completaron las ocho semanas de tratamiento podían optar por continuar en un estudio de extensión abierto, con dosis flexible, de 52 semanas de duración.

El ensayo incluía pacientes de entre 18 y 75 años con diagnóstico de TDM según los criterios de la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), que estuvieran cursando un episodio depresivo mayor de al menos tres meses de duración y con un puntaje total de 26 o más en la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

La eficacia fue evaluada mediante la escala MADRS desde el comienzo del tratamiento hasta la octava semana. También se utilizó la *Hamilton Depression Rating Scale*, la *Hamilton Anxiety Rating Scale*, las escalas de *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I) y de *Clinical Global Impression - Severity* (CGI-S), y la escala MINI. La respuesta al tratamiento fue definida como una disminución del 50% o mayor en el puntaje total de la escala MADRS desde el inicio del tratamiento hasta las ocho semanas, mientras que la remisión fue definida como un puntaje total de hasta 10 en dicha escala a las 8 semanas.

Por último, se investigó la tolerabilidad de la droga en estudio mediante el registro de efectos adversos. Asimismo, se llevó a cabo un control de signos vitales, pruebas de laboratorio, examen físico, etc.

Resultados

En total, 766 pacientes participaron del estudio. No se hallaron diferencias significativas en las características clínicas y demográficas entre los grupos. Los participantes tenían una edad promedio de 45 años y aproximadamente dos tercios eran mujeres. El puntaje basal promedio de la escala MADRS fue de 31.9 ± 4.3 , lo que indica una depresión moderada a grave. La tasa de abandono del tratamiento fue del 21%, y la presencia de efectos adversos fue la principal razón de interrupción del tratamiento en todos los grupos.

El análisis primario de eficacia (cambios en el puntaje total de la escala MADRS a la octava semana) se llevó a cabo mediante el método conocido como "última observación realizada" (LOCF, por sus siglas en inglés). En este análisis no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo en los grupos medicados con 5 mg y 10 mg de Lu AA21004, por lo que se decidió interrumpir el procedimiento de pruebas en esta etapa. De hecho, al finalizar la octava semana, los pacientes de todos los grupos activos de tratamiento mostraron una mejoría numérica en comparación con los pacientes del grupo placebo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa para ninguna de las tres dosis fijas de Lu AA21004 analizadas ni tampoco para la duloxetine. En vista de estos resultados, el estudio fue considerado "fallido".

No obstante, el uso de un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) para el criterio primario y para la mayor parte de los criterios secundarios avaló la eficacia de Lu AA21004 en dosis de 5 mg y 10 mg, así como la de duloxetine. En este análisis secundario se halló una eficacia superior con respecto al placebo en los grupos medicados con 5 mg y 10 mg de Lu AA21004 y en el grupo medicado con duloxetine, no así en el grupo tratado con 2.5 mg de Lu AA21004.

Por otra parte, durante las ocho semanas de tratamiento se informó la presencia de uno o más efectos adversos (EA) en el 62% de los pacientes del grupo placebo, en el 59% al 66% de los participantes medicados con Lu AA21004 y en el 71% de los que recibieron duloxetine. En total, 72 pacientes (9%) debieron interrumpir el tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento (8% del grupo placebo, 6% de los sujetos medicados con 2.5 mg de Lu AA21004, 11% del grupo tratado con 5 mg de Lu AA21004, 9% de los pacientes medicados con 10 mg de dicha droga, y 12% del grupo que recibió duloxetine).

Los EA relacionados con el tratamiento más comúnmente informados en los grupos que recibieron Lu AA21004, y para los cuales la incidencia fue superior a la del grupo placebo, incluyeron náuseas, rinofaringitis e insomnio. En el caso del grupo tratado con duloxetine, los EA incluyeron náuseas, mareos, insomnio, boca seca, disminución del apetito, vómitos, somnolencia, constipación, hiperhidrosis y fatiga. Asimismo, entre el 2% y el 4% de los pacientes medicados con Lu AA21004 informaron algún tipo de disfunción sexual, en comparación con el 14% de los del grupo medicado con duloxetine. Por último, un total de 11 pacientes tuvieron un EA grave durante el estudio; la distribución de este tipo de EA fue similar en los distintos grupos de tratamiento.

Discusión y conclusión

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la eficacia de dosis fijas de Lu AA21004 (2.5, 5 y 10 mg/día) en comparación con placebo luego de ocho semanas de tratamiento en pacientes con TDM. La duloxetine fue incluida como referencia activa. La elección de las dosis estuvo basada en un estudio previo en el cual se demostró la eficacia del fármaco Lu AA21004 en dosis de 5 y 10 mg/día. La dosis de 2.5 mg/día fue incluida como prueba de límite inferior, pero no se esperaban resultados de eficacia relevantes con esta dosis. Dado que en el análisis primario de eficacia (LOCF) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del grupo placebo y los de los grupos tratados con Lu AA21004 (en dosis de 5 y 10 mg/día), ni entre los resultados del grupo placebo y los de la referencia activa, el estudio fue considerado "fallido".

Sin embargo, al utilizar un modelo del tipo MMRM, ambas dosis evaluadas (5 y 10 mg/día) mostraron diferencias con respecto al placebo, al igual que ante el comparador activo. Se debe tener presente que sólo el 50% de los ensayos aleatorizados a doble ciego que investigaron el TDM con dosis efectivas de antidepresivos lograron resultados positivos mediante un análisis LOCF. Al revisar los cambios en los criterios secundarios del presente ensayo mediante el uso de un modelo MMRM se hallaron diferencias significativas con respecto al placebo en la *Hamilton Depression Rating Scale*, en la *Hamilton Anxiety Rating Scale* y en la CGI-I para los grupos medicados con 5 mg/día de Lu AA21004, 10 mg/día de Lu AA21004 y duloxetine. La escala CGI-S fue el único criterio en el que no se obtuvo una diferencia significativa con respecto al placebo.

Tradicionalmente, el análisis LOCF ha sido el método preferido en los ensayos que investigan antidepresivos. No obstante, el modelo MMRM presenta atributos específicos

que se adecuan muy bien a la estructura de información que se maneja en estudios clínicos neuropsiquiátricos de fase aguda. Este método ha sido comparado extensamente con el análisis LOCF; los datos disponibles indican que, en diversos escenarios, el MMRM brinda un control superior para los errores de tipo I (falsos positivos) y de tipo II (falsos negativos). De todos modos, ninguno de los métodos actualmente utilizados (LOCF y MMRM) es invariablemente superior al otro y ambos tienen sus limitaciones, por lo que será de gran importancia considerar cuidadosamente el diseño del estudio a fin de seleccionar el método de análisis a ser empleado.

Por otra parte, el compuesto Lu AA21004 resultó ser una droga bien tolerada. El porcentaje de pacientes con EA fue similar entre los grupos que recibieron este fármaco y el del grupo placebo. La disfunción sexual es la principal razón de falta de cumplimiento terapéutico en el tratamiento con antidepresivos. Los pacientes tratados con Lu AA21004 obtuvieron una baja incidencia de disfunción sexual; en cambio, este efecto obtuvo una incidencia significativamente más elevada en el grupo medicado con duloxetina.

En conclusión, aunque el presente estudio fue considerado "fallido" según el análisis primario de eficacia mediante el análisis LOCF, con el uso del modelo MMRM se obtuvo un resultado diferente, que confirmaría la eficacia de la duloxetina y avalaría la del compuesto Lu AA21004 en dosis de 5 mg/día y 10 mg/día. Los hallazgos del presente trabajo contribuyen al debate acerca de cuál es el método más apropiado para el análisis de la información en ensayos controlados y aleatorizados.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131745

7 - Trastornos de Impulsividad en el Síndrome de Gilles de la Tourette

Wright A, Rickard H, Cavanna A

University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

[*Impulse-Control Disorders in Gilles de la Tourette Syndrome*]

European Neuropsychopharmacology 24(1):16-27, Dic 2012

Los trastornos de impulsividad parecen más frecuentes en los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, en comparación con la población general. Se analiza la presencia de síntomas impulsivos y compulsivos en estos enfermos, en función de los datos de una revisión de la bibliografía reciente.

Introducción

El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es una alteración del neurodesarrollo en la cual se describen múltiples tics motores crónicos y al menos un tic vocal o fonatorio. El SGT se manifiesta antes de los 18 años y puede acompañarse de otras afecciones neuropsiquiátricas en hasta el 90% de los casos. Las enfermedades comórbidas de mayor prevalencia en los individuos con SGT incluyen el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Se ha sugerido que el inadecuado control de la impulsividad es el fundamento de muchas de las conductas socialmente inapropiadas de los pacientes con SGT. No obstante, tanto los trastornos del control de los impulsos (TCI) como el SGT son afecciones heterogéneas y sin un patrón congruente de asociación.

Se define la impulsividad como la imposibilidad de resistir un impulso o tentación que puede resultar deletérea para

el propio individuo o para terceros. Desde el punto de vista conductual, puede manifestarse como descuidos, extroversión, impaciencia o tendencia a adoptar conductas de riesgo, entre otros. Los TCI se caracterizan por cinco estadios conductuales, que comprenden un impulso, el crecimiento de la tensión, la satisfacción del acto, el alivio de la urgencia y la sensación de culpa.

En este artículo, se llevó a cabo una revisión de las principales bases de datos biomédicos acerca de la información disponible sobre los TCI y el SGT, con identificación de artículos acerca de las conductas explosivas en sujetos con SGT (10 estudios), manifestaciones autolesivas (35 ensayos) y otros trastornos de impulsividad en pacientes con SGT (dos protocolos originales).

Trastorno explosivo intermitente

El trastorno explosivo intermitente (TEI) se define por la presencia de episodios de imposibilidad de contener los impulsos agresivos, mientras que la magnitud de la agresividad de estos eventos es desproporcionada en relación con el factor desencadenante. Se estima que la proporción de estas manifestaciones en los pacientes con SGT es del 23% al 40%; sin embargo, la prevalencia y la etiología no se han definido con certeza. En un estudio con gran cantidad de participantes pediátricos con SGT, se verificó que la frecuencia de estos síntomas, con predominio de las crisis de ira, era superior en sujetos con comorbilidades como el TDAH o el TOC. Asimismo, en un ensayo piloto en el cual participaron 12 niños con SGT, se postuló que las crisis de ira con patrón de TEI se relacionaban con presencia de afecciones comórbidas. Se comprobó además que los eventos eran más problemáticos en los pacientes de menor edad, como probable consecuencia de las diferencias en la maduración o el aprendizaje para evitar los estímulos inductores de las crisis. En otro ensayo en el cual se evaluó a 29 adolescentes, se señaló entre las causas desencadenantes de los eventos de ira la corrección por errores (94.7%) y los cambios en la rutina (73.7%). Por consiguiente, se presume que la impulsividad y las compulsiones se interrelacionan, dado que la participación en compulsiones ritualizadas podría reducir la disforia de un modo comparable al de la participación en los impulsos. Asimismo, se cree que las conductas explosivas e impulsivas pueden ser una consecuencia de la interrupción de rutinas que se asocian con los patrones compulsivos vinculados con el SGT. Esta hipótesis, si bien requiere mayor estudio, permitiría explicar la mayor prevalencia de estas crisis en sujetos en quienes se asocian SGT, TOC y TDAH, en comparación con aquellos pacientes con SGT aislado o con la combinación de SGT y TDAH.

Conductas autolesivas

En un ensayo en el cual participaron 6 805 individuos con SGT, la prevalencia de conductas autolesivas se estimó en 14.8%, con un predominio en aquellos pacientes con TDAH asociado y en niños de mayor edad. En esta cohorte, la proporción de casos fue de 40% en presencia de la asociación de SGT y TDAH en comparación con el 10% informado en caso de SGT aislado. En otro modelo en el cual se incluyeron 90 pacientes con SGT, se reconocieron 30 participantes con conductas autolesivas, entre las cuales se destacaron los golpes autoinflingidos en la cabeza. En cambio, en otro modelo con 75 sujetos con SGT, se informó una elevada proporción de mutilaciones, como la mordedura de los labios o la onicofagia. Se presume la existencia de una deficiencia en la obtención de datos acerca de las conductas autolesivas en estos enfermos.

Por otra parte, se ha descrito una alta proporción de manipulación y golpes compulsivos de objetos en sujetos con SGT; se propone la presencia de vínculos entre las conductas

autolesivas y el comportamiento sexual inapropiado, ya que entre los objetos que se manipulan sobresalen elementos a altas temperaturas (fuego, planchas, cigarrillos), el cabello y áreas anatómicas como las nalgas o el busto. Los golpes compulsivos se describen en general como dirigidos al propio cuerpo, en especial en las mujeres.

Otras conductas impulsivas

De acuerdo con la información de una base de datos de alcance mundial, las conductas sexuales inapropiadas se describen en el 4.3% de los pacientes con SGT y resultan significativamente más frecuentes en sujetos con TDAH asociado. En pacientes con ambas afecciones, la prevalencia es de 14% en los menores de 18 años, pero alcanza al 27% en los adultos. Estas conductas incluyen la exposición de los genitales, el contacto inadecuado con familiares o extraños e incluso la masturbación o las conversiones no deseadas de contenido sexual. Estas afecciones no cumplen los criterios para el diagnóstico de disfunción sexual, parafilia o trastorno de identidad de género según la clasificación del DSM-IV.

Asimismo, se dispone de información acerca de la participación del sistema dopaminérgico en los tics en pacientes con TOC; estos circuitos podrían formar parte de otras afecciones en las cuales existiría déficit de los sistemas de recompensa, como en los casos de ludopatía o de trastornos con hipersexualidad. La compra compulsiva, la cleptomanía, los trastornos de alimentación, las conductas autolesivas y los TEI parecen integrar un segundo grupo de afecciones, en las cuales se destaca la impulsividad. En este contexto, se ha propuesto una asociación entre la impulsividad y la gravedad del TOC. Se considera así que no todos los TCI parecen asociarse en una proporción similar con el SGT. En este sentido, en un estudio se comparó el TOC con la tricotilomanía en términos de las experiencias disociativas de las funciones integradas de la conciencia. Los individuos con TOC y mayor nivel de disociación se caracterizaban por una menor edad; en cambio, los sujetos jóvenes con tricotilomanía se asociaban con mayor prevalencia de cleptomanía.

Discusión

Se hace énfasis en la ausencia de datos obtenidos de estudios controlados en términos del control de la impulsividad en sujetos con SGT. Sin embargo, se reconoce la presencia de estos trastornos de la conducta en los pacientes afectados; asimismo, la impulsividad parece incrementarse en función de la presencia de comorbilidades.

Se admiten tres componentes cognitivos en la modulación de las conductas impulsivas, los cuales consisten en la imposibilidad de diferir la gratificación, la distracción y la desinhibición. En este contexto, se reconoce un espectro de manifestaciones que oscila entre la impulsividad, en un extremo, y las compulsiones, en el otro. Mientras que los enfermos compulsivos visualizan el entorno como un ambiente de riesgo y llevan a cabo conductas y rituales para el enfoque de la amenaza y la ansiedad, los individuos compulsivos tienden a subestimar el riesgo del entorno y se involucran en actividades de alto riesgo. El SGT puede definirse como un trastorno mixto en el que se describen componentes compulsivos (conductas para reducir la ansiedad) e impulsivos (conductas con excitación, placer o gratificación). Un parámetro común a los trastornos compulsivos e impulsivos es la falta de capacidad para controlar las respuestas motoras en el marco de un estado afectivo. Sin embargo, los trastornos impulsivos resultan egosintónicos; en cambio, las conductas compulsivas son egodistónicas.

Se advierte que las tasas de prevalencia de las conductas autolesivas, la tricotilomanía, la cleptomanía y las compras compulsivas son más frecuentes en las mujeres. En cambio,

los TEI, la ludopatía, la piromanía y las compulsiones sexuales se describen con mayor prevalencia en los varones. Entre las variables asociadas con estas diferencias se postulan factores hormonales, genéticos y socioculturales, así como la distinta modulación de la serotonina y la vasopresina.

En modelos con animales, se ha informado que las conductas impulsivas se originan en un sustrato orgánico. En esos ensayos, las lesiones situadas en la corteza prefrontal ventromedial y orbitofrontal se asociaron con la inducción de impulsividad. En estudios clínicos en los cuales se aplicaron técnicas de tomografía por emisión de positrones o con emisión de fotón único, se observó en pacientes con SGT una disminución del metabolismo en la corteza a nivel del parahipocampo, la ínsula y el cíngulo anterior. Estas regiones del sistema nervioso se consideran vinculadas con las funciones ejecutivas, la inhibición de las conductas no deseadas y el control de los impulsos. Se ha sugerido la presencia de alteraciones en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, con defectos en los circuitos que interconectan múltiples áreas de la corteza cerebral con los ganglios basales y el tálamo. Además, se han identificado diversas vías cortico-estriato-tálamo-corticales que integran funciones motoras, cognitivas y emocionales que podrían relacionarse con el sustrato neuroanatómico de la desregulación motora y conductual en el SGT.

Conclusiones

Se bien se reconocen las limitaciones del modelo de revisión, los autores hacen énfasis en la escasa información acerca de la relación en los TCI y el SGT. Se advierte que algunas manifestaciones de los TCI (crisis de ira, alteraciones conductuales) se correlacionan con ataques a terceros o destrucción de la propiedad, con potencial repercusión legal. Aunque el SGT no suele asociarse con conductas delictivas, los sujetos con SGT y TCI podrían estar expuestos a un enfoque inadecuado en una corte judicial. Por consiguiente, se hace hincapié en la necesidad de una evaluación sistemática de los TCI en pacientes con SGT, en el marco de los cambios sociales y tecnológicos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132014



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

Novedades seleccionadas

8 - Las Intervenciones Destinadas a Mejorar la Adhesión al Tratamiento Antiepiléptico Tienen un Efecto Mixto

Al-Aqeel S, Al-Sabhan J

Cochrane Database of Systematic Reviews 19(1), Ene 2011

La adhesión al tratamiento se define como la medida en la cual los pacientes toman la medicación en el modo indicado por el profesional. La ausencia de adhesión puede ser intencional o no intencional. En el primer caso se relaciona con las expectativas, los efectos adversos y la elección del paciente, en tanto que en el segundo caso la falta de adhesión al tratamiento puede deberse al olvido y a la comprensión inadecuada de las indicaciones del médico. La adhesión al tratamiento puede mejorarse mediante la simplificación del régimen de dosificación, el asesoramiento más detallado a los pacientes, la utilización de recordatorios y recompensas y el automonitoreo supervisado. También se destaca la utilidad del seguimiento y de la terapia familiar e interpersonal.

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes. Los pacientes que sufren la enfermedad presentan una predisposición duradera para generar crisis epilépticas, lo cual tiene consecuencias neurobiológicas, cognitivas y sociales. En general, los pacientes epilépticos reciben drogas antiepilépticas. Cerca del 70% de ellos lograrán la ausencia de crisis epilépticas ante el cumplimiento de un esquema terapéutico efectivo. La información disponible permite indicar que los pacientes epilépticos no tienen un nivel óptimo de adhesión al tratamiento. Esto aumenta la mortalidad, las consultas a los servicios de emergencias, las internaciones, las fracturas y los traumatismos. Asimismo, el incumplimiento terapéutico se asocia con un riesgo elevado de crisis, lo cual puede tener consecuencias graves sobre la calidad de vida y aumentar la utilización de los servicios de salud.

La identificación de las estrategias más apropiadas para mejorar la adhesión al tratamiento de los pacientes epilépticos es importante. De acuerdo con los estudios disponibles al respecto, las estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico incluyen el asesoramiento de los pacientes, el empleo de un recipiente especial para guardar la medicación y el registro de la medicación consumida y de la aparición de crisis. También se mencionaron el envío de recordatorios a los pacientes sobre la necesidad de reponer la medicación y realizar consultas de control.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la efectividad de intervenciones destinadas a mejorar la adhesión al tratamiento con drogas antiepilépticas en pacientes con epilepsia.

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios controlados y aleatorizados de comparación entre diferentes intervenciones mediante el empleo de bases de datos como Medline, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central) y *Cochrane Epilepsy Group Specialised Register*. La población evaluada incluyó pacientes epilépticos de diversas edades y ambos sexos que recibían tratamiento con drogas antiepilépticas en diferentes contextos de atención. Las intervenciones consideradas fueron aquellas destinadas a aumentar la adhesión al tratamiento antiepiléptico, como la simplificación del esquema terapéutico, el asesoramiento

de los pacientes, la intensificación de la atención clínica y las estrategias conductuales. El parámetro principal de evaluación fue la adhesión al tratamiento farmacológico. En segundo lugar se consideraron variables como la frecuencia y la gravedad de las crisis, los efectos adversos del tratamiento y el costo de la intervención.

La selección resultó en la inclusión de seis estudios cuyo período de seguimiento osciló entre cuatro semanas y seis meses. Cinco de los estudios fueron efectuados con pacientes adultos epilépticos y uno se llevó a cabo mediante la evaluación de los padres de niños con epilepsia. Las intervenciones evaluadas en los estudios incluyeron estrategias educativas y conductuales. Las estrategias conductuales consistieron en el empleo de planillas que debían ser completadas por los pacientes y en la realización de entrevistas motivacionales destinadas a mejorar cuestiones relacionadas con la medicación, la información, las crisis epilépticas, la seguridad y el estilo de vida. También se emplearon recordatorios intensivos, se asesoró a los pacientes sobre el objetivo del tratamiento y la importancia del cumplimiento, se brindó información sobre las características de las drogas y se aplicó el programa educativo *Seizures & Epilepsy*. En el estudio realizado en la población de niños epilépticos se formaron grupos de discusión integrados por las madres con el fin de brindar información sobre cómo proceder y aumentar el nivel de responsabilidad. El cumplimiento del tratamiento antiepiléptico fue evaluado en forma directa, según los niveles plasmáticos o séricos de las drogas, o indirecta, según la frecuencia de prescripción y de consultas y la aplicación del *Medication Event Monitoring System* (MEMS) y de la *Antiretroviral General Adherence Scale* (AGAS).

La aplicación de las intervenciones mejoró la adhesión al tratamiento y se asoció con un aumento del porcentaje de dosis utilizadas, de días de toma adecuada de la medicación y de toma de las drogas en el momento pactado. Dichos parámetros se emplearon para generar un puntaje de adhesión. Las entrevistas motivacionales no afectaron la adhesión al tratamiento. En cambio, la aplicación del programa educativo *Seizures & Epilepsy* se asoció con un aumento significativo y sostenido de la concentración sérica de las drogas antiepilépticas. Otra estrategia con resultados promisorios fue el empleo de recordatorios. Al considerar la frecuencia de prescripción se observó que la proporción de pacientes cumplidores fue mayor entre los que recibieron la intervención en comparación con el grupo control. En cambio, no se hallaron diferencias entre ambos grupos al considerar la asistencia a las consultas. El empleo de material educativo verbal y escrito mejoró el nivel de conocimiento de los pacientes pero no modificó en forma significativa el nivel sérico de las drogas antiepilépticas. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos en términos de frecuencia de crisis. No obstante, en algunos estudios la aplicación de intervenciones destinadas a mejorar la adhesión al tratamiento se asoció con una disminución significativa de la frecuencia de las crisis, lo cual no se verificó en el grupo control. Ningún autor evaluó las consecuencias de las intervenciones sobre los efectos adversos y los costos del tratamiento.

Los resultados de la presente revisión indicaron un efecto mixto ante la aplicación de intervenciones educativas y de asesoramiento destinadas a mejorar la adhesión al tratamiento antiepiléptico. Las estrategias conductuales fueron las que brindaron mejores resultados en términos de adhesión al tratamiento. La posibilidad de aplicar los hallazgos en la práctica clínica es incierta. Esto se debe a que la extrapolación



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

del proceso educativo, de asesoramiento y motivacional a la práctica clínica habitual puede ser inviable. Además, la mejoría de la adhesión al tratamiento no necesariamente implica un beneficio, sino que dicho beneficio debe valorarse según la evolución clínica. En tercer lugar, sólo en un estudio se evaluó la relación entre la adhesión al tratamiento y otros factores vinculados con el paciente. El mantenimiento de los efectos de las intervenciones no pudo valorarse debido a que en la mayoría de los estudios el período de seguimiento fue de corto plazo. Finalmente, en ningún estudio se incluyó información sobre las consecuencias económicas de las intervenciones aplicadas.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que no se contó con información sobre la potencia estadística de los análisis efectuados. Asimismo, la cantidad de participantes fue limitada, lo cual podría aumentar la probabilidad de un error de tipo II. Por último, ninguna de las estrategias aplicadas para valorar la adhesión al tratamiento puede considerarse de referencia.

Si bien el empleo de estrategias conductuales destinadas a mejorar la adhesión al tratamiento con drogas antiepilépticas en pacientes epilépticos puede ser beneficioso, la información disponible no permite obtener conclusiones definitivas sobre su utilidad a largo plazo. Es necesario contar con estudios adicionales en los cuales se apliquen diferentes herramientas para evaluar la adhesión al tratamiento durante períodos más prolongados. Además de valorar el efecto de las intervenciones sobre el cumplimiento terapéutico, deberían valorarse parámetros clínicos y vinculados con la costoeffectividad de las intervenciones.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132071

9 - Investigan cómo Influye el Deterioro Cognitivo de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson sobre la Calidad de Vida, la Capacidad Funcional y la Carga para el Cuidador

Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbisetar V

Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology Nov 2012

La enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve (EP-DCL) ha sido reconocida recientemente como una entidad clínica independiente, con sus propios criterios diagnósticos. La utilidad de contar con esta entidad se basa en el hecho de que quienes sean incluidos dentro de esa categoría tendrían un mayor riesgo de conversión a un síndrome de demencia completo, por lo que su identificación y tratamiento debería ser un punto clave en la atención de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).

Los factores de riesgo para la aparición de EP-DCL incluyen mayor edad al comienzo de la afección, sexo masculino, depresión, gravedad de los síntomas motores y estadio avanzado de la enfermedad. No obstante, poco se conoce acerca del correlato clínico de la EP-DCL, así como del efecto que esta entidad puede tener sobre la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores.

Se sabe que la calidad de vida de los pacientes con EP es más baja que la de las personas sanas de igual edad y que la de personas con otras enfermedades, tales como diabetes. La "incapacidad" en la EP se refiere al deterioro funcional y ha sido asociada tanto con la gravedad de los síntomas motores como con factores no motores, tales como apatía, depresión, psicosis y deterioro cognitivo. La "carga para el cuidador"

también ha sido asociada con factores motores y no motores. No obstante, la relación entre la EP-DCL y estos resultados específicos (incapacidad, calidad de vida y carga para el cuidador) aún no ha sido completamente estudiada.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio con el fin de comparar los niveles de calidad de vida, incapacidad y carga para el cuidador de tres grupos de participantes: un grupo integrado por pacientes con EP-DCL; otro grupo compuesto por pacientes con EP y demencia (EPD), y un último grupo integrado por pacientes con EP sin deterioro cognitivo (EP-SDC). La hipótesis del estudio fue la siguiente: a mayor deterioro cognitivo debería producirse un empeoramiento progresivo de la calidad de vida y de la capacidad funcional de los pacientes, así como un aumento en la carga para el cuidador.

En total, 127 pacientes con EP idiopática fueron incluidos en el estudio. Los cuidadores participaron en el 80.3% de los casos. El grupo con EP-SDC estaba formado por 54 pacientes (n = 34 cuidadores); el grupo con EP-DCL, fue integrado por 48 pacientes (n = 43 cuidadores), y el grupo con EPD, por 25 pacientes (n = 25 cuidadores).

Los tres grupos de participantes fueron definidos según estrictos criterios preestablecidos, y fueron apareados por sexo, duración y etapa de la enfermedad. Todos los cuidadores pasaban una cantidad de tiempo significativa con los enfermos (al menos cuatro horas), estaban al tanto de sus síntomas y participaban activamente en su atención.

La calidad de vida fue evaluada utilizando el *Parkinson Disease Questionnaire* (PDQ-8), que consiste en una escala validada que comprende ocho dimensiones: movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, comunicación, apoyo social, cognición y molestias corporales.

El nivel de incapacidad fue determinado a partir del análisis de los resultados de dos escalas. Por un lado, se utilizó la subescala para actividades de la vida diaria derivada de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-ADL), que consiste en 13 ítems que evalúan la capacidad para llevar a cabo distintas tareas de la vida cotidiana. Por otro lado, se utilizó la Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab & England, que brinda una medida global de independencia y desempeño en las actividades de la vida diaria y que puede ser empleada para comparar el grado de incapacidad.

Por otra parte, se evaluó la carga y el sufrimiento para el cuidador utilizando la *Zarit Burden Interview* (ZBI), la cual mide los efectos físicos, emocionales y socioeconómicos por los que pasan quienes están a cargo de un paciente con EP. Asimismo, el puntaje en la *Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale* (NPI-D) fue utilizado para determinar el nivel de sufrimiento debido a síntomas psiquiátricos y conductuales.

Por último, se utilizó la parte IV de la escala UPDRS para evaluar las complicaciones de la terapia, y el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) de 12 dominios para evaluar la morbilidad neuropsiquiátrica total.

La edad promedio del total de participantes era de 65.40 ± 11.18 años, y la mayoría eran varones (66.93%). El promedio de edad de comienzo de los síntomas era de 57.37 ± 12.36 años. A su vez, la edad promedio de los cuidadores era de 70.76 ± 11.39 años, y el 70.59% eran de sexo masculino; los cónyuges representaban el 53.92%, mientras que el 46.08% restante correspondía a hijos adultos.

En cuanto a las características demográficas, los tres grupos diferían significativamente entre sí con respecto a la edad y a la edad de comienzo de los síntomas motores (de menor a mayor edad: EP-SDC, EP-DCL y EPD). El puntaje total en el NPI no difirió significativamente entre los grupos, aunque la gravedad de los síntomas motores según la escala UPDRS era numéricamente distinta. Además, se observaron diferencias

en relación con la medicación: el grupo con EP-SDC tenía una proporción significativamente mayor de participantes medicados con agonistas dopaminérgicos y una proporción significativamente menor de participantes medicados con levodopa en monoterapia, en comparación con los otros dos grupos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la calidad de vida se encontraba más deteriorada en el grupo con EPD que en los otros dos grupos. No se hallaron diferencias significativas en dicha escala entre los grupos con EP-DCL y con EP-SDC.

Por otra parte, el nivel de incapacidad fue mayor en el grupo con EPD, y tanto el grupo EPD como el grupo EP-DCL obtuvieron un nivel significativamente mayor que el grupo con EP-SDC, lo que indica un mayor nivel de incapacidad a mayor deterioro cognitivo. La incapacidad global o el nivel de dependencia (medido según la Escala de Schwab & England) también resultó ser significativamente diferente en los tres grupos, y mostró un deterioro progresivamente mayor con el incremento del grado de deterioro cognitivo a través de los tres grupos y en el siguiente orden: EP-SDC < EP-DCL < EPD.

Finalmente, la carga para el cuidador fue mayor para los cuidadores de pacientes del grupo con EPD que para los del grupo con EP-DCL y que para los del grupo con EP-SDC. No se observaron diferencias significativas entre estos dos últimos grupos. Por otra parte, no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos al utilizar la subescala NPI-D.

Es de destacar que ninguno de estos resultados se modificó luego de realizar el ajuste por edad ni por gravedad de los síntomas motores.

Contrariamente a la hipótesis inicial, a mayor deterioro cognitivo no se halló una clara progresión en la reducción de la calidad de vida ni en el aumento de la carga para el cuidador. De hecho, para estos resultados, los dos grupos que no tenían demencia obtuvieron un efecto similar, y sólo en el grupo con demencia se halló un resultado significativamente negativo en comparación con los otros grupos. En cambio, el nivel de incapacidad global o dependencia se incrementó gradualmente a medida que fue progresando el deterioro cognitivo, aun luego de realizar el ajuste por los efectos potenciales que pudieran causar la edad o la gravedad de los síntomas motores. Estos hallazgos tienen una repercusión importante para comprender el efecto de la aparición de la demencia en la EP.

El hallazgo de que la calidad de vida era significativamente más baja en el grupo con EPD en comparación con los otros dos grupos coincide con lo informado previamente en la literatura, la que indica que en pacientes con EP un mejor funcionamiento cognitivo, especialmente el asociado con las funciones ejecutiva y visuoespacial, se asocia con una mejor calidad de vida.

El mencionado patrón sobre la calidad de vida de los pacientes se ve reflejado en la carga que soporta el cuidador. Este parámetro también resultó ser significativamente más alto para el grupo con EPD. Atender a una persona con una enfermedad crónica y degenerativa, como es el caso de la EP, se asocia con un estrés significativo. En los pacientes del grupo con EP-DCL la capacidad funcional está relativamente intacta, por lo que era de esperar que la carga para los cuidadores de este grupo fuera similar a la de aquellos del grupo con EP-SDC. En cambio, en aquellos con EPD, la capacidad funcional, los síntomas motores y el deterioro cognitivo se encuentran en peores condiciones y constituyen factores relacionados con el paciente que se asocian con una importante carga y estrés para el cuidador. Sin embargo, en el presente estudio, el puntaje total del NPI no difirió significativamente entre los tres grupos, lo que sugiere que otros factores no psiquiátricos también podrían contribuir a aumentar la carga para el cuidador en el grupo con EPD.

Por otra parte, el patrón observado con respecto al incremento progresivo en la incapacidad global o dependencia a medida que aumenta el deterioro cognitivo apoya la hipótesis inicial y coincide con estudios previos que indicaban una asociación lineal entre factores tales como la gravedad global de la enfermedad y el nivel de deterioro cognitivo. A medida que progresa el deterioro cognitivo en la EP, también progresan la apatía y los síntomas motores; todos estos factores contribuyen al aumento gradual de los niveles de incapacidad, el cual constituye un concepto multifactorial.

El hallazgo de que existe un patrón similar para la calidad de vida y para la carga del cuidador en los dos grupos sin demencia avala el concepto de que la trayectoria del deterioro no sería lineal, sino que progresaría mucho más rápidamente una vez que aparece la demencia. De hecho, se ha postulado que la presencia de un síndrome de demencia completo en la EP y en otras afecciones se asocia con un notable incremento en la morbilidad y la mortalidad. Este hecho hace necesario tomar todas las medidas posibles a fin de mantener a los pacientes en la etapa de EP-DCL, y retrasar así la progresión a la demencia.

En conclusión, los autores consideran que el presente estudio demuestra que la presencia de demencia aumenta significativamente la carga para el cuidador y reduce notablemente la calidad de vida de los pacientes. En cambio, un nivel leve de deterioro cognitivo alcanza para incrementar el nivel de incapacidad, por lo que la disminución de la capacidad funcional progresa en la misma medida en que progresa el deterioro cognitivo. Un mayor entendimiento de este patrón de deterioro podría tener repercusión en el pronóstico de la enfermedad, y probablemente sea relevante para planificar el manejo de la EPD.

 Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resic.php/134332

10 - Describen los Mecanismos Patogénicos de la Depresión y su Relación con la Epilepsia

Kanner A

Lancet Neurology 11(11), Nov 2012

Los trastornos depresivos constituyen la comorbilidad psiquiátrica más común en los pacientes con epilepsia, con tasas de prevalencia que alcanzan el 35% en estudios poblacionales. Los enfermos con epilepsia tienen un alto riesgo de padecer trastornos depresivos; a su vez, las personas con trastornos depresivos primarios tienen un alto riesgo de padecer epilepsia. Además, aquellos enfermos con trastornos convulsivos que presentan antecedentes de depresión suelen tener una mala respuesta al tratamiento farmacológico y quirúrgico de dichos trastornos.

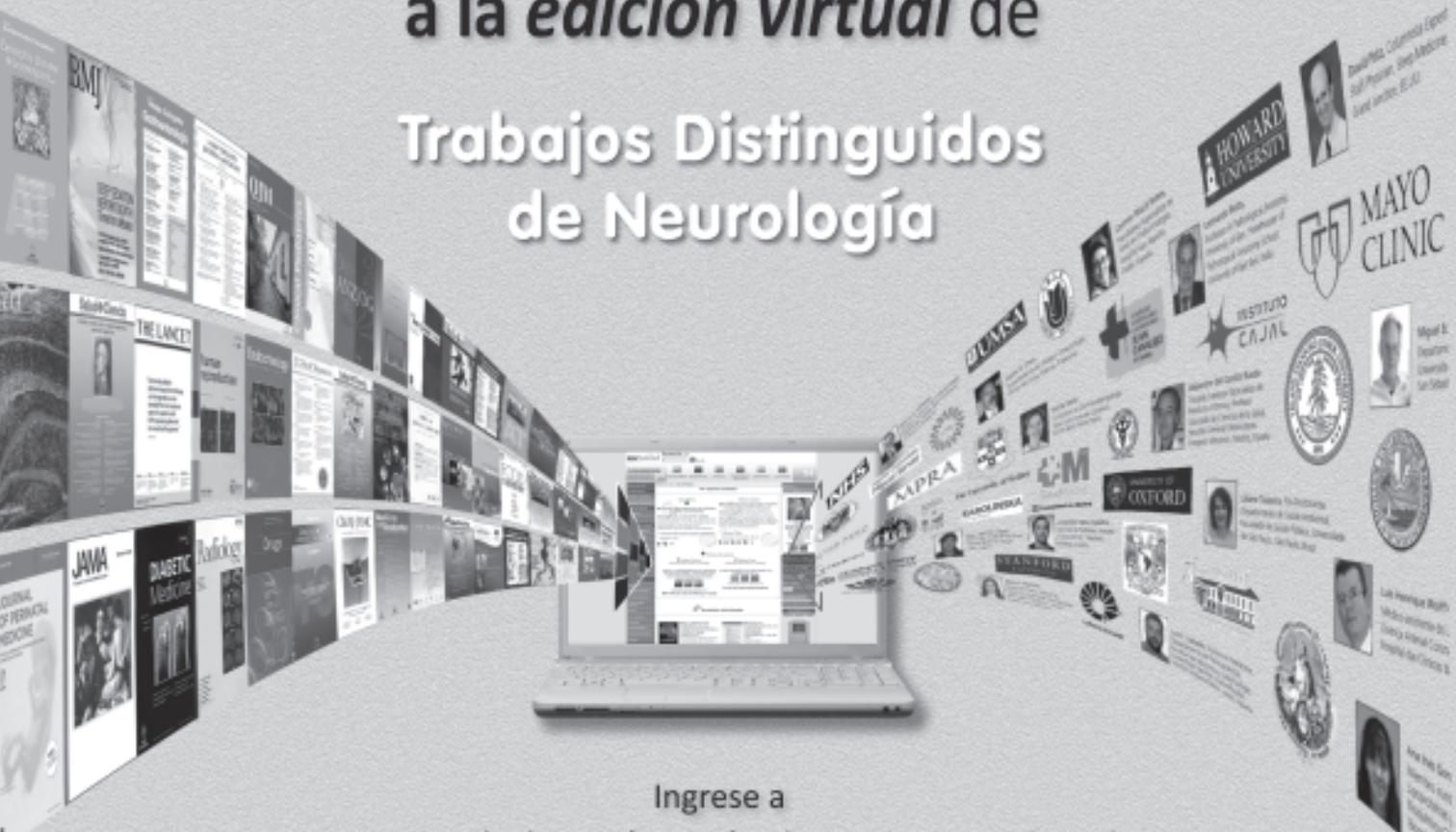
Los trastornos epilépticos que se presentan en pacientes con depresión con frecuencia han sido atribuidos al posible efecto proconvulsivo de los antidepresivos, aunque este efecto sólo fue descrito en casos de sobredosis o de altas concentraciones séricas de los fármacos. Por otra parte, la mala evolución de los trastornos convulsivos en pacientes con depresión ha sido asociada con el bajo cumplimiento terapéutico que suele tener este tipo de pacientes.

Es probable que la depresión desempeñe un papel en la génesis y evolución de los trastornos convulsivos; si así fuera, sus mecanismos patogénicos neurobiológicos deberían ser capaces de facilitar el proceso epileptogénico.

En este contexto, se llevó a cabo una revisión en la que se describe la información disponible sobre los mecanismos

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

neurobiológicos patogénicos de los trastornos depresivos, identificados en modelos de depresión con animales y en estudios clínicos de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno bipolar, los cuales tendrían influencia sobre la excitabilidad cortical y podrían facilitar la aparición de convulsiones.

A los fines de la presente revisión, sólo se seleccionaron estudios poblacionales, los cuales incluían información sobre la incidencia de trastornos depresivos en personas con epilepsia. Este tipo de estudios son más probablemente representativos de la población general con epilepsia y permiten informar con mayor precisión la prevalencia de los trastornos depresivos en dicha población.

El estudio poblacional más amplio sobre el tema fue llevado a cabo en Canadá. Este ensayo informó una prevalencia de trastornos del estado de ánimo a lo largo de la vida del 24.4% en pacientes con epilepsia, en comparación con un 13.2% en sujetos de control. La prevalencia del TDM fue del 17.4% para los pacientes con epilepsia y del 10.7% para el grupo control. Asimismo, la prevalencia para cualquier tipo de trastorno del estado de ánimo (incluyendo TDM, trastorno bipolar, distimia o ciclotimia) fue del 34.2% y del 19.6%, respectivamente.

Otros trabajos epidemiológicos sugieren una relación bidireccional entre la epilepsia y los trastornos psiquiátricos. Varios estudios poblacionales han demostrado que las personas con epilepsia tienen un alto riesgo de padecer trastornos depresivos, y que, a su vez, aquellas que padecen trastornos depresivos primarios presentan un alto riesgo de tener epilepsia.

Por otra parte, la presencia de antecedentes de depresión a lo largo de la vida ha sido asociada con una mala evolución de los trastornos convulsivos. Por ejemplo, un estudio informó que los pacientes con antecedentes de depresión tenían más del doble del riesgo de presentar resistencia al tratamiento con drogas antiepilépticas en comparación con aquellos que no tenían antecedentes psiquiátricos relevantes. Otros estudios avalan estos hallazgos y agregan que el control de las convulsiones que se logra con la lobectomía en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento es menos efectivo en aquellos que presentan antecedentes de depresión.

Estos hallazgos sugieren que, en pacientes con epilepsia, los mecanismos patogénicos de los trastornos depresivos podrían tener relación con la génesis de la epilepsia, con la mala evolución de los trastornos convulsivos, o con ambos.

Existen diversos mecanismos neurobiológicos patogénicos para los trastornos depresivos primarios que tienen efectos sobre la hiperexcitabilidad cortical y que, por lo tanto, podrían participar en el proceso epileptogénico. Entre estos mecanismos se encuentran las alteraciones endocrinas, las alteraciones estructurales y funcionales a nivel cortical y subcortical, las alteraciones de neurotransmisores y las inmunitarias.

En el primer caso, la hiperactividad del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal da como resultado una alta concentración de cortisol sérico, mecanismo que se encuentra dentro de las principales alteraciones neurobiológicas de la depresión, identificada en hasta el 50% de los pacientes con TDM. En estudios experimentales llevados a cabo con ratas se ha demostrado que el exceso de cortisol facilita el proceso de sensibilización, el cual constituye uno de los principales modelos para la epileptogénesis. Las altas concentraciones de cortisol pueden afectar la hiperexcitabilidad cortical mediante

sus efectos sobre distintos neurotransmisores (glutamato, serotonina y ácido gamma aminobutírico [GABA]). En este sentido, los trastornos depresivos primarios han sido asociados con una actividad excesiva del glutamato; a su vez, el cortisol reduce la actividad de la serotonina, neurotransmisor que ha demostrado tener efectos anticonvulsivos en modelos de epilepsia con animales.

En cuanto a la alteración estructural y funcional cortical y subcortical, la información disponible indica que en modelos animales de depresión existe una reducción en el número total de neuronas CA3 y una interferencia con la neurogénesis de las células granulosas en la circunvolución dentada del hipocampo. Estos cambios aparecen típicamente en modelos con animales con epilepsia crónica del lóbulo temporal y han sido asociados con persistencia de convulsiones espontáneas. Además, en pacientes con TDM, se ha observado una disminución del 10% al 20% del volumen del hipocampo bilateral. Asimismo, las altas concentraciones de cortisol plasmático han sido asociadas con una disminución en el espesor cortical del lóbulo frontal en pacientes con TDM. Esta disminución ha sido atribuida a una reducción en la densidad y tamaño de neuronas y células gliales de distintas localizaciones. Aparentemente, estos cambios neuropatológicos desempeñarían un papel relevante en el mal control de los ataques epilépticos que se observa en las personas con epilepsia y trastornos depresivos concomitantes.

Por otro lado, la participación de los neurotransmisores como mecanismo patogénico en la depresión y la epilepsia ha sido postulada desde hace al menos dos décadas. Por una parte, se ha propuesto un efecto anticonvulsivo de la serotonina en varios modelos con animales con epilepsia, mientras que por otra parte, se ha demostrado que el glutamato y el GABA cumplen funciones patogénicas opuestas en dicha enfermedad: el glutamato tiene propiedades excitatorias, mientras que el GABA presenta efectos inhibitorios. En consecuencia, la elevada actividad glutamatérgica y la baja actividad gabaérgica observadas en pacientes con trastornos depresivos desempeñarían un papel importante en la facilitación de un estado de hiperexcitabilidad. La existencia de este tipo de alteraciones ha sido avalada tanto por los hallazgos obtenidos en ensayos llevados a cabo en modelos con animales con depresión como por los resultados de estudios realizados con personas con TDM y trastorno bipolar.

En relación con las alteraciones inmunológicas, la actividad de varias citoquinas proinflamatorias ha sido identificada entre los mecanismos patogénicos de la depresión en modelos con animales y en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Entre las distintas citoquinas estudiadas, la interleuquina 1 beta tendría propiedades proconvulsivas. Se ha postulado que el mecanismo responsable de las propiedades proconvulsivas de dicha citoquina tendría que ver con una reducción en la captación de glutamato por parte de las células gliales, o con un mayor estímulo para su liberación, efecto mediado por el factor de necrosis tumoral alfa.

Por último, el autor menciona que los fármacos antidepressivos que aumentan los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], antidepressivos tricíclicos, etc.) han demostrado ser capaces de inhibir ataques epilépticos focales y generalizados en modelos con animales con epilepsia. A este respecto, en ensayos abiertos se ha observado una mejoría en la frecuencia de los ataques epilépticos de pacientes con epilepsia resistente al tratamiento que habían sido medicados con ISRS. De todos modos, esta información aún debe ser corroborada por ensayos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo.



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

La presente revisión establece una asociación entre los antecedentes de trastornos psiquiátricos (en particular, los trastornos del estado de ánimo) y el incremento en el riesgo de epilepsia. Además, las comorbilidades psiquiátricas se asocian con una mala respuesta al tratamiento antiepiléptico.

En estudios experimentales se ha demostrado que los mecanismos neurobiológicos patogénicos de los trastornos depresivos aquí descritos estimulan la hiperexcitabilidad cortical y facilitan el proceso epileptogénico. Si bien la información derivada de ensayos clínicos avala la validez de los hallazgos experimentales, aún no se ha podido demostrar que éstos sean efectivamente los mecanismos patogénicos que median el incremento del riesgo de ataques epilépticos en pacientes con depresión. No obstante, esta información sirve de base para el diseño de futuros estudios clínicos y experimentales tendientes a identificar los mecanismos patogénicos que contribuyen a esta relación bidireccional entre epilepsia y trastornos depresivos.

Más allá de lo antedicho, el autor agrega que, de todos modos, se debe tener presente la posibilidad de que exista un trastorno epiléptico parcial no reconocido que pueda llevar a la aparición de un trastorno del estado de ánimo, el cual es reconocido antes de la identificación del trastorno epiléptico.

La información presentada en esta revisión enfatiza la necesidad de reconocer y tratar tempranamente todo trastorno psiquiátrico concomitante en pacientes con epilepsia. Sin embargo, aún se desconoce si el tratamiento oportuno y efectivo de un primer episodio depresivo mayor es capaz de evitar el incremento en el riesgo de padecer epilepsia en este tipo de pacientes. Futuros estudios deberán brindar más respuestas sobre esta cuestión.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/134342

11 - Diagnostican Síndrome de Falsa Identificación Delirante en un Paciente con Enfermedad de Parkinson

Cercy S, Marasia J

European Neuropsychopharmacology 24(1):3-4, Dic 2012

El síndrome de falsa identificación delirante (SFID) comprende distintas alteraciones que se caracterizan por la creencia de que las personas, los lugares, los objetos o los eventos han sido duplicados y sustituidos. Esta afección es poco frecuente entre los pacientes con enfermedad de Parkinson.

En este ensayo, se describe el caso de un sujeto de sexo masculino de 68 años, con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 11 años de evolución (estadio 4 de Hoehn y Yahr), bajo tratamiento combinado con levodopa-carbidopa y midrodina. El paciente había comenzado con alucinaciones visuales 18 meses antes de la consulta, con el agregado de la sospecha del reemplazo de su esposa por una impostora de idéntico aspecto en los seis meses previos a la evaluación. La mujer lograba modificar esta alteración al retirarse y retornar en forma inmediata. Se decidió iniciar el tratamiento con quetiapina, sin exacerbación de las manifestaciones extrapiramidales. Si bien se demostró una menor prevalencia de alucinaciones visuales, los signos de falsa identificación no desaparecieron. El paciente tenía además antecedentes de diabetes tipo 2, hipotiroidismo y uso de donepecilo en los seis meses previos.

En el examen físico se comprobó temblor bilateral de reposo con *facies* parkinsoniana. El puntaje en la prueba *Mini*

Mental State Exam fue de 24 puntos sobre 30 posibles. En la tomografía computarizada se demostró atrofia difusa con leve afección cerebrovascular. En la evaluación neuropsicológica se verificaron alteraciones del procesamiento visoespacial y la función ejecutiva, con anomalías menores de la memoria visual y el lenguaje. Después de 14 meses de seguimiento, el paciente falleció como consecuencia de una neumonía aspirativa.

Se señala la presencia asociada de síndrome de Capgras y de intermetamorfosis en este enfermo. Según citan los investigadores, los SFID se describen en el contexto de diferentes afecciones neuropsiquiátricas, si bien su prevalencia entre las personas con enfermedad de Parkinson es reducida. En estos casos, el síndrome de Capgras es la variante más frecuente, pero se advierte que no se habían descrito casos de síndrome de intermetamorfosis en la enfermedad de Parkinson en la bibliografía disponible. Se postula que la terapia con levodopa y el deterioro cognitivo podrían representar factores predisponentes, pero se presume que estas variables no fueron suficientes para fundamentar el SFID.

Sobre la base de la respuesta ante la intervención de la esposa, se propone a las alteraciones de la habituación como fenómeno subyacente. En las formas avanzadas de la enfermedad de Parkinson, el exceso de dopamina asociado con la administración de levodopa, la depleción colinérgica, o ambas, podrían provocar retraso en la habituación, por lo cual las experiencias familiares o repetidas se vivirían como novedosas, en el marco de las alteraciones graves del procesamiento visoespacial. La resultante interpretación inapropiada de las imágenes induciría la aparición de SFID. Dado que el exceso de dopamina o la reducción de acetilcolina se verifican en diversas afecciones neuropsiquiátricas, se considera que estos procesos podrían constituir mecanismos comunes que darían lugar a los SFID. En consecuencia, las alteraciones de la habituación podrían constituir un objetivo de intervención para reducir las manifestaciones clínicas relacionadas con estos síndromes.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/132004

12 - Aplican la Teoría de la Mente en un Paciente con Degeneración Corticobasal

Poletti M, Bonucelli U

European Neuropsychopharmacology 24(1)Dic 2012

La capacidad de estimar, describir y explicar el comportamiento de otras personas en función de atribuirles pensamientos se ha denominado teoría de la mente. Si bien este modelo ha sido aplicado en forma inicial a distintas afecciones psiquiátricas, en la actualidad se ha propuesto su utilización en el ámbito de diversos procesos neurodegenerativos. Así, se postula que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como aquellos con enfermedad de Parkinson, presentarían alteraciones en el componente cognitivo de la teoría de la mente en mayor medida que en el dominio afectivo; por el contrario, los sujetos con demencia frontotemporal se caracterizarían por afección de ambos componentes.

Se advierte la falta de información científica en relación con la aplicación del modelo de la teoría de la mente en individuos con degeneración corticobasal, la cual se define como una enfermedad neurológica que se presenta con parkinsonismo asimétrico y disfunción cognitiva. Se describe el caso de una paciente de 62 años, que consultó inicialmente

por alteraciones de la memoria, el cálculo mental y la praxis en su vida cotidiana, asociada por depresión leve. Se demostró por electroencefalografía la presencia de anomalías temporoparietales bilaterales, mientras que se reconoció atrofia cortical por tomografía computarizada. Se completó la evaluación por medio de una tomografía por emisión de positrones, en la que se identificó disminución bilateral de la actividad metabólica en la corteza frontal, temporal y parietal, con predominio del hemisferio derecho. No se realizaron imágenes por resonancia magnética ante la contraindicación resultante de un implante metálico. En la prueba de *MiniMental State* se definió un leve deterioro cognitivo; en la prueba de imitación de movimientos, se verificó apraxia ideomotora bilateral de predominio izquierdo. En coincidencia, se demostró deterioro leve de las funciones ejecutivas y visoespaciales.

Con el diagnóstico clínico de degeneración corticobasal, se llevó a cabo una prueba *Reading the Mind in the Eyes*, con el objetivo de evaluar el componente afectivo de la teoría de la mente. El ensayo incluía la presentación de fotografías de la región ocular de rostros humanos, con la meta de elegir la palabra que se correspondía de modo más adecuado con los pensamientos o emociones. La prueba se complementó con el intento de identificar el sexo de la persona fotografiada a partir de la imagen de los ojos, diseñada para evitar sesgos asociados con un eventual deterioro de la agudeza visual. De acuerdo con los investigadores, la paciente alcanzó un puntaje de 17/36 para la prueba principal y de 30/36 en la prueba complementaria. Por consiguiente, se postula que la variante conductual de la demencia frontotemporal se vincula con compromiso de la región orbital y ventromedial de la corteza prefrontal, áreas afectadas tanto en la tomografía por emisión de positrones como en los componentes afectivos de las pruebas de evaluación de la teoría de la mente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/132006

13 - Confirman la Eficacia de la Clonidina como Terapia del Síndrome de Gilles de la Tourette Asociado con Alteraciones Genéticas

Katuwawela I, Cavanna A

European Neuropsychopharmacology 24(1), Dic 2012

El síndrome de Gilles de la Tourette es una enfermedad neuropsiquiátrica en la que se describen múltiples tics motores, que aparecen en general desde la infancia, con la presencia de al menos un tic fonatorio y la asociación frecuente de afecciones de la conducta. Se postula que algunas anomalías cromosómicas parecen correlacionarse con el síndrome de Gilles de la Tourette. Sin embargo, se dispone de escasa información acerca de la historia natural de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento en los sujetos en los que se asocian el síndrome de Gilles de la Tourette y estas alteraciones genéticas.

Se presenta el caso de un paciente de 18 años, derivado a un servicio especializado por la presencia de múltiples tics motores de siete años de evolución, entre los que se citaban elevación de las cejas, movimientos nasales, muecas, protrusión del maxilar inferior y estiramiento del cuello. Tres años antes de la consulta, se agregaron tics fonatorios, carraspeo, tos y deglución salival. En el examen físico, se identificaron períodos libres de tics no mayores de 20 minutos, mientras que los factores descompensadores

incluían la ansiedad, el cansancio y la excitación. Los tics se caracterizaban por evolución variable y supresión parcial ante el esfuerzo voluntario y el subsecuente efecto rebote. Mediante la aplicación de escalas validadas, se estableció el diagnóstico de síndrome de Gilles de la Tourette de gravedad intermedia, acompañado de reducción de la calidad de vida relacionada con la salud. Por otra parte, se identificaron síntomas obsesivo-compulsivos. Asimismo, se informaron antecedentes familiares de alcoholismo, síndrome de Down, autismo y trastorno bipolar, entre otros.

En relación con el paciente, se verificó retraso del neurodesarrollo con leve discapacidad para el aprendizaje y presencia de traslocación 2;7 de novo en el análisis cromosómico. En pruebas de hibridación genómica comparativa, se verificó una microdelección localizada en 7q31.1, con pérdida de los exones 1 a 3 en el gen *IMMP2L*. Estos cambios han sido asociados con síndrome de Gilles de la Tourette y con trastornos del espectro autista.

Se propuso la terapia con 25 µg diarios de clonidina. Este agonista del receptor alfa-2 adrenérgico ha sido vinculado con efectos favorables en el enfoque de los tics y de algunas anomalías de la conducta relacionadas con el síndrome de Gilles de la Tourette. No obstante, no se dispone de información acerca de la eficacia de esta terapia en individuos con tics asociados con anomalías cromosómicas específicas. En este paciente, se observó adecuada tolerabilidad, con posterior incremento de la dosis a 25 µg 2 veces al día. En el seguimiento posterior, la dosificación se elevó hasta 100 µg diarios, con mejoría significativa de los tics y persistencia aislada y de escasa magnitud de las muecas faciales. Esta resolución clínica se correlacionó con optimización de la autoestima, las interacciones sociales y el bienestar general.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/132007

14 - Postulan el Diagnóstico de Psicosis Vascular en un Paciente con Lesiones Cerebrales Silentes

Duggal H, Singh I

European Neuropsychopharmacology 24(1):20-21, Dic 2012

Si bien se dispone de información acerca de la presencia de síndromes psiquiátricos en pacientes con antecedentes de un accidente cerebrovascular, se cuenta con menor cantidad de datos en relación con las lesiones vasculoencefálicas silentes que se presentan con signos y síntomas vinculados con la salud mental. La mayor parte de los estudios se han centrado en la depresión y, en menor medida, en la manía.

En este trabajo, se describe el caso de un paciente de sexo masculino de 69 años, internado en un servicio de psiquiatría con la sospecha de *delirium tremens*, con síntomas depresivos y psicóticos persistentes. Se reconocieron antecedentes de alcoholismo, diabetes tipo 2, dislipidemia, cardiopatía isquémica e implante de un cardiodesfibrilador. En la internación, se identificaron como componentes del delirio la sospecha de engaño por parte de su esposa y un componente de ideación persecutoria. Los síntomas depresivos incluían tristeza, desinterés, somnolencia y menor energía. Se acota que las manifestaciones psicóticas se habían iniciado en los tres años previos, mientras que los síntomas de depresión tenían tres meses de evolución. Mediante la aplicación de la escala *Montreal Cognitive Assessment*, se verificó deterioro de la capacidad visoespacial y ejecutiva, así como alteraciones de la atención y la fluidez verbal. Del mismo

modo, se reconocieron anomalías en la conceptualización, la programación y la inhibición por medio de la aplicación de la escala *Frontal Assessment Battery*.

Mientras que el hemograma, los electrolitos circulantes, la función renal, los niveles de vitamina B₁₂ y folato y la función tiroidea eran normales, no se identificaron alteraciones destacadas al examen neurológico y las pruebas para detección de drogas ilícitas fueron negativas. La glucemia era de 128 mg/dl y los niveles de transaminasas se encontraban duplicados. Se comprobó en la tomografía computarizada la presencia de encefalomalacia en la región anterior y lateral del lóbulo frontal derecho, con imágenes bilaterales de baja atenuación a nivel de la cápsula externa. Estas lesiones eran similares a las informadas en una tomografía que había sido realizada tres años antes por un traumatismo. Los síntomas psicóticos habían sido tratados con quetiapina, si bien la aparición de las manifestaciones más tardías no se correlacionó con los resultados de los estudios por imágenes. Pese a la ausencia de antecedentes de accidente cerebrovascular o de síntomas neurológicos, se diagnosticó demencia de origen vascular con delirio, trastornos del estado de ánimo y dependencia del alcohol. Los síntomas mejoraron con la terapia con 150 mg/día de sertralina y 100 mg diarios de quetiapina.

Se advierte que un accidente cerebrovascular silente puede provocar síndromes psiquiátricos, con trastornos afectivos, delirio paranoide, síndrome confusional o cambios en el estado de ánimo con alteraciones de la conducta. No obstante, se requiere un elevado índice de sospecha, ya que estas lesiones pueden pasar inadvertidas en sujetos con manifestaciones psiquiátricas originadas en alcoholismo o depresión, entre otras. La aparición de delirio en pacientes con demencia permite suponer alteraciones a nivel del lóbulo frontal. Por consiguiente, se recomienda la evaluación de eventuales lesiones vasculares silentes en sujetos de edad avanzada con psicosis, alteraciones funcionales de origen frontal o disfunción ejecutiva. Se acota que la definición de una "psicosis vascular" requiere mayor investigación para proponer su existencia ya sea como enfermedad independiente o bien su participación como parte de la progresión de la depresión o la demencia de origen vascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/132008

15 - La Evaluación Neurológica es Importante para Definir la Competencia de un Paciente

Álvaro L

Neurología (Barcelona, España) 27(5):290-300, Feb 2012

Se denomina competencia a *"la capacidad del individuo para tomar decisiones responsables vinculadas con diferentes aspectos de su vida que implican asumir riesgos"*. Las decisiones deben ser libres, sin coacción externa o interna. Esta última se vincula con la salud mental del individuo. En caso de demencia, los trastornos cognitivos o afectivos son una fuente de coacción interna que limita la posibilidad de tomar decisiones y elegir de manera responsable. La elección responsable sólo tendrá lugar si el sujeto está informado y es capaz de comprender los riesgos que implica tomar una decisión y la importancia de su elección.

La evaluación de la competencia implica, en primer lugar, la elección informada, la cual es regida por el principio de autonomía. El médico deberá informar debidamente al paciente para que acepte o rechace las opciones propuestas. El

consentimiento informado está conformado por la interacción entre la información aportada y la decisión razonada y consecuente del paciente. En este contexto, el médico no se encuentra en una posición paternalista sino en una situación opuesta. Es decir, de la relación médico-paciente tradicionalmente vertical se pasó a una relación horizontal de intercambio entre ambos individuos.

El consentimiento informado nace como un elemento principalmente legal, en lugar de informativo, derivado de la aparición de conceptos que suponen un desafío al conocimiento y la capacidad médica. No obstante, el consentimiento escrito debería ser sólo una parte de la relación médico-paciente que permita ordenar la información transmitida en forma verbal. A propósito, el autor cita la ley española 41/2002, que incluye tópicos vinculados con el derecho a la información y el respeto a la autonomía del paciente. De acuerdo con esto, cuanto más incierto sea el resultado de una determinada intervención, mayor es la obligación del médico de obtener un consentimiento escrito. También existe legislación sobre el concepto de capacidad o competencia del paciente para decidir una vez que está informado, es decir, la capacidad natural o de obrar. En cambio, la capacidad legal es la dictada por la autoridad judicial.

En el presente estudio se consideró la capacidad natural, la cual puede afectar cualquier suceso de la vida del paciente y es específica de tarea. Para valorar dicha capacidad se solicita al profesional que juzgue si el paciente tiene competencia para un determinado aspecto, por ejemplo entender los riesgos y los beneficios de un tratamiento. En cambio, el médico no tiene potestad para decidir si existe capacidad legal, la cual es determinada mediante pericias e informes médicos solicitados por el juez o la autoridad correspondiente. La capacidad legal será global y no específica de tarea, como la capacidad natural.

Evaluar la competencia implica un nivel elevado de responsabilidad, ya que un individuo incapacitado se encuentra privado de derechos y libertades, los cuales serán asumidos por un tercero. La base de la incapacitación es el principio de no maleficencia, con lo cual deberá prevenirse el daño al paciente al impedir la toma de decisiones para las cuales no se encuentra capacitado sin privarlo de un derecho. La definición de la capacidad o competencia por parte del médico responsable implica la consideración de cuestiones cognitivas, afectivas y volitivas. No obstante, la legislación no incluye definiciones de competencia normal ni métodos para evaluarla. Por el contrario, la competencia es definida de acuerdo con la experiencia, la intuición y el sentido común del evaluador.

El nivel de capacidad varía junto con el riesgo de la decisión a tomar. Por ejemplo, aceptar una decisión riesgosa o rechazar una intervención claramente beneficiosa requiere un nivel elevado de capacidad o competencia. En coincidencia, la exigencia cognitiva también difiere según el riesgo de la decisión. A la hora de transmitir información vinculada con un procedimiento diagnóstico o terapéutico que implica riesgos y ventajas, el paciente debe comprender cuestiones que también se incluyen en el consentimiento informado. Para evaluar la capacidad de comprensión debe valorarse la conciencia de enfermedad. Si ésta es inadecuada, el paciente no será capaz de valorar los riesgos reales de la intervención. Es importante emplear un lenguaje natural y no probabilístico a la hora de evaluar a los pacientes.

En la actualidad se cuenta con diferentes elementos para evaluar la competencia, creados como consecuencia de la falta de herramientas al respecto. Dichos elementos permiten, en primer lugar, valorar la capacidad de comprensión y procesamiento de la información. Luego, se cuantifica la

capacidad para tomar decisiones y, finalmente, la competencia para transmitir la decisión tomada en forma adecuada. Entre los instrumentos de evaluación disponibles se incluyen los criterios de capacidad de White, la guía *Aid to Capacity Evaluation* (ACE) y la *Mac Arthur Competence Assessment Tool* (Mac-CAT). La entrevista debe ser estructurada de modo tal que permita evaluar la comprensión de la información, la decisión elaborada y la transmisión de la elección. Finalmente, debe considerarse que, por defecto, todo paciente es capaz. Si el cuadro clínico plantea un cuestionamiento de la capacidad, el médico debe esbozarlo en forma cautelosa y abierta. A la hora de valorar la capacidad puede ser de utilidad involucrar a la familia, los allegados, otros colegas.

La demencia, especialmente en sus estadios iniciales e intermedios equivalentes a cuadros de gravedad leve a moderada, es la enfermedad más frecuentemente asociada con problemas de competencia. Entre las situaciones que plantean problemas de competencia en casos de demencia se incluyen decisiones terapéuticas o diagnósticas y vinculadas con intereses económicos o contractuales. Los documentos de voluntades anticipadas son interesantes ya que facilitan el cuidado y la toma de decisiones al final de la vida y permiten evitar determinadas situaciones rechazadas por los pacientes siempre que esto no genere más sufrimiento. Otra situación de interés es la participación en estudios clínicos. En este contexto el paciente con demencia debe ser protegido e informado.

Es posible que un paciente manifieste determinada voluntad en un documento y llegado un estadio avanzado de demencia refiera una decisión contraria. Es esos casos existen opiniones diversas. Algunos autores consideran que la voluntad inicial refleja mejor la esencia del individuo y debería ser la directiva a ejecutar. En cambio, otros manifiestan que la identidad y el ser se mantienen aun en presencia de deterioro avanzado e incompetencia, con lo cual la voluntad debe ser respetada en la fase avanzada. Los autores proponen que las circunstancias cambian y eso genera demandas diferentes según el momento que transcurre el paciente. Es importante revisar los documentos de voluntades anticipadas en forma periódica.

Existen diferentes estudios sobre la competencia de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) para decidir sobre la toma de fármacos. A la hora de realizar estudios sobre nuevas drogas en casos de EA, el paciente debe comprender los riesgos potenciales del tratamiento, ser capaz de optar por tratarse o no tratarse y razonar y explicar la decisión tomada. Esto también es válido a la hora de administrar drogas conocidas. Existe una relación directa entre el nivel de competencia y el nivel de deterioro cognitivo. No obstante, la aplicación de herramientas como la *Mini Mental State Examination* (MMSE) resulta inespecífica. La aplicación de otras herramientas como las baterías neuropsicológicas que permiten la evaluación de diferentes capacidades indicó la relación entre la disfunción ejecutiva y la competencia. Es importante considerar que antes de declarar incompetente a un paciente debe analizarse la preservación de otras áreas de funcionalidad que podrían compensar cierto déficit. Con dicho fin puede utilizarse un modelo cognitivo que permita analizar la atención, el lenguaje, la memoria y la función frontal. Un ejemplo es la alteración del lenguaje compensada por otras vías de comunicación como la gestual o la gráfica.

Los hallazgos mencionados también pueden aplicarse a otras demencias. Los pacientes con lesiones frontales presentan un trastorno disejecutivo que refleja un nivel de deterioro cognitivo predictivo de incapacidad o incompetencia. En presencia de disfunción ejecutiva no existirá un nivel adecuado de iniciativa, conciencia de enfermedad, capacidad de planificación y organización. Por lo tanto, la toma de decisiones podría desbordar al paciente, aun al estar preservadas otras funciones corticales.

En caso de enfermedad de Parkinson (EP), la incompetencia sería consecuencia de una disfunción ejecutiva. En un estudio efectuado en pacientes con EP se midió la capacidad mediante el Instrumento para Medir la Capacidad para Consentir Tratamientos. La obtención de resultados desfavorables se correlacionó en forma directa con las dificultades de razonamiento abstracto y funcionamiento ejecutivo. Según lo hallado en un estudio, los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) obtienen resultados mejores ante la aplicación del Instrumento para Medir la Capacidad para Consentir Tratamientos en comparación con los pacientes con demencia leve. No obstante, los resultados obtenidos en el grupo control fueron significativamente superiores en comparación con lo observado en caso de DCL. Esto debe considerarse a la hora de realizar estudios en pacientes con DCL debido a la posibilidad de que exista incapacidad para tomar decisiones terapéuticas. Otros autores hallaron que los pacientes con DCL que luego presentan demencia obtienen resultados significativamente desfavorables en comparación con el grupo control en términos de capacidades financieras. La dificultad se relacionó especialmente con errores de procedimiento o de cálculo. Puede considerarse entonces que la disminución de la capacidad financiera es un indicador de evolución desfavorable de los pacientes con deterioro cognitivo leve.

La importancia de la competencia en el contexto de la demencia es significativa, ya que tiene consecuencias sobre el funcionamiento cotidiano de los pacientes. En coincidencia, la decisión tomada por los médicos sobre la presencia o ausencia de competencia influye sobre la vida de los pacientes de un modo trascendental. A pesar del aporte significativo de los neurólogos respecto de la evaluación de la competencia, estos especialistas no se incluyen entre los referentes en el tema. Es fundamental que la situación se modifique de manera tal que aumente el nivel de conciencia de la comunidad de especialistas y se divulguen las herramientas disponibles de evaluación. De este modo, los neurólogos estarán a la par de otros especialistas como los psiquiatras y los psicólogos a la hora de evaluar la capacidad, tanto en la práctica clínica como en el campo de la investigación.

En el presente estudio se evaluaron cuestiones importantes como la relación entre la competencia o capacidad y la bioética. También se valoró la relación entre la competencia y la gravedad de la decisión que debe tomar el paciente en cuestión. Por último, se evaluaron el empleo de diferentes herramientas y los resultados de estudios realizados en pacientes con demencias.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132073



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

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.siicalud.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	Ictus isquémicos criptogénicos. Seguimiento...	• Dr. E. Palomeras Soler. Unitat de Neurologia, Hospital de Mataró, 08304, Mataró, Catalunya, España
1	Convulsiones en la Enfermedad de Alzheimer...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
2	Precisión de un Panel de 5 Marcadores...	• Dr. O. Hansson. Lund University, Lund, Suecia
3	"Desenredar el Ovillo" de la Enfermedad...	• Dr. H. E. Scharfman. Center for Dementia Research, Nathan Kline Institute, Nueva York, EE.UU.
4	Las Neuroimágenes y el Análisis...	• Dr. E. M. Reiman. Department of Psychiatry, University of Arizona, Tucson, Arizona, EE.UU.
5	Grupo Europeo de Estudio de la Depresión...	• Dr. S. Kasper. Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, A-1090, Viena, Austria
6	Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego...	• Dr. D. S. Baldwin. University of Southampton Clinical and Experimental Sciences Academic Unit, Faculty of Medicine, Southampton, Reino Unido
7	Trastornos de Impulsividad en el Síndrome...	• Dr. A. E. Cavanna. From the Department of Neuropsychiatry, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido
8	Las Intervenciones Destinadas a Mejorar...	• Dr. S. Al-Aqeel. Department of Clinical Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Arabia Saudi
9	Investigan cómo Influye el Deterioro...	• Dr. H. Pantula. Lancashire Care NHS Foundation Trust, Lytham, Reino Unido
10	Describen los Mecanismos Patogénicos...	• Dr. A. M. Kanner. Department of Neurological Sciences, Rush University, IL 60612, Chicago, Illinois, EE.UU.
11	Diagnostican Síndrome de Falsa...	• Dr. S. P. Cery. Mental Health Service, VA New York Harbor Healthcare System, New York University, Nueva York, EE.UU.
12	Aplican la Teoría de la Mente en un Paciente...	• Dr. U. Bonucelli. Neuroscience Department, University of Pisa, Neurology Unit, Versilia Hospital, USL of Viareggio, Pisa, Italia
13	Confirman la Eficacia de la Clonidina...	• Dr. A. E. Cavanna. Department of Neuropsychiatry, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido
14	Postulan el Diagnóstico de Psicosis Vascular...	• Dr. H. S. Duggal. Mental Health Branch, Humboldt County Dept. of Health and Human Services, Eureka, California, EE.UU.
15	La Evaluación Neurológica es Importante...	• Dr. L. C. Álvaro. Servicio de Neurología y Comité de Ética Asistencial del Hospital de Basurto, Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Lejona, España

Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el fármaco de elección para el tratamiento de las convulsiones en los sujetos con enfermedad de Alzheimer?	A) El ácido valproico. B) Las benzodiazepinas. C) Ambos. D) Ninguno de ellos.
2	¿Cuál de los siguientes marcadores en líquido cefalorraquídeo es especialmente útil para distinguir la enfermedad de Parkinson de los trastornos parkinsonianos atípicos?	A) Los niveles de la sinucleína alfa. B) Los niveles de la proteína tau fosforilada. C) Los niveles de las cadenas livianas de los neurofilamentos. D) Todos ellos son útiles.
3	¿Cuál de estas sustancias se expresa de modo inadecuado en los modelos murinos de enfermedad de Alzheimer familiar?	A) Se verifica producción excesiva de una forma alterada de proteína precursora de amiloide (APP). B) Se observa producción mínima de una forma alterada de proteína precursora de amiloide (APP). C) Se verifica producción excesiva de canales de sodio. D) Se comprueba síntesis inadecuada de porinas de membrana.
4	¿Cuál de estos métodos permitiría detectar alteraciones tempranas compatibles con depósitos de amiloide antes del inicio de los signos clínicos de la variante autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer?	A) La tomografía computarizada de fotón único. B) La tomografía computarizada helicoidal. C) La tomografía computarizada helicoidal. D) Las imágenes estructurales y funcionales por resonancia magnética.
5	¿Qué efecto tiene el reemplazo de un antidepresivo por otro de diferente clase en pacientes con depresión resistente?	A) Se asocia con una respuesta significativamente favorable. B) No mejora la respuesta al tratamiento. C) Es mejor en comparación con la continuidad del mismo tratamiento. D) Mejora significativamente el puntaje en la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).
6	¿Para el tratamiento de qué trastorno está siendo investigado el compuesto Lu AA21004?	A) Enfermedad de Parkinson. B) Esquizofrenia. C) Trastorno de estrés postraumático. D) Trastorno depresivo mayor.
7	¿Cuál de estos factores conductuales comórbidos se describe en el síndrome de Gilles de la Tourette?	A) Sólo conductas compulsivas. B) Sólo conductas impulsivas. C) Ambos patrones de conducta. D) No se describen compulsiones ni aspectos impulsivos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	Ninguno de ellos.	Aunque la elección del fármaco antiepileptico por lo general es empírica, debe evitarse el uso de drogas que se asocian con secuelas cognitivas, tales como el ácido valproico y las benzodiazepinas.
2	Los niveles de las cadenas livianas de los neurofilamentos.	Los niveles de las cadenas livianas de los neurofilamentos permiten distinguir la enfermedad de Parkinson de los trastornos parkinsonianos atípicos.
3	Se verifica producción excesiva de una forma alterada de proteína precursora de amiloide.	En estos roedores transgénicos se expresa de modo excesivo una forma alterada de la APP, considerada la molécula que da origen al amiloide beta. Las mutaciones de la APP se asocian con incremento de la actividad metabólica y de la vía amiloidogénica de esta proteína, la cual se correlaciona con mayor síntesis de amiloide.
4	Las imágenes estructurales y funcionales por resonancia magnética.	Más de dos décadas antes del inicio estimado del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, jóvenes con la mutación E280A del gen PSEN1, en el contexto de biomarcadores séricos y en el líquido cefalorraquídeo compatibles con hiperproducción de beta amiloide.
5	No mejora la respuesta al tratamiento.	El reemplazo de un antidepresivo por otro de clase diferente en pacientes con depresión resistente no mejoró la respuesta al tratamiento. De hecho, se asoció con un empeoramiento significativo del resultado de la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) en comparación con la continuidad del mismo tratamiento.
6	Trastorno depresivo mayor.	El compuesto amino bis-arilsulfonil Lu AA21004 es un novedoso agente psicotrópico multimodal que está siendo investigado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Este compuesto actúa mediante la combinación de dos mecanismos de acción farmacológicos distintos: inhibición de la recaptación de determinados neurotransmisores y actividad sobre diversos receptores.
7	Ambos patrones de conducta.	El síndrome de Gilles de la Tourette puede definirse como un trastorno mixto en el que se describen componentes compulsivos (conductas para reducir la ansiedad) e impulsivos (conductas con excitación, placer o gratificación).