

Colección

Trabajos Distinguidos

serie Neurología

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

Volumen 3, Número 4, Octubre 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Evaluación de los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson**
Pablo Martínez Martín, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Metanálisis: El Ejercicio Aeróbico para el Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad**
Bartley C, Hay M, Bloch M y colaboradores
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 45:34-39, Ago 2013..... 10
- 2 - Resultados de un Ensayo en Fase II del Uso de Levetiracetam después de un Traumatismo Craneoencefálico en Niños con Riesgo de Epilepsia Postraumática**
Pearl P, McCarter R, Klein P
Epilepsia 54(9):135-137, Sep 2013..... 12
- 3 - Estradiol y Transportador Cerebral de Recaptación de Serotonina en Monas con Parkinsonismo Ovariectomizadas a Largo Plazo**
Sánchez M, Morissette M, Di Paolo T
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 45:170-177, Ago 2013 12
- 4 - Trastornos del Lenguaje en la Enfermedad de Alzheimer y Beneficios de los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa**
Ferris S, Farlow M
Clinical Interventions in Aging 8:1007-1014, Ago 2013..... 14
- 5 - Papel del Levetiracetam por Vía Intravenosa para el Tratamiento de las Convulsiones Agudas en los Neonatos Pretérmino**
Khan O, Cipriani C, Kirmani B y col.
Pediatric Neurology 49(5):340-343, Nov 2013..... 16
- 6 - Los Pacientes con Depresión Bipolar Tienen Fallas en la Activación e Inactivación de Regiones Corticales durante la Realización de Tareas de Memoria de Trabajo**
Fernández-Corcuera P, Salvador R, Pomarol-Clotet E y col.
Journal of Affective Disorders 148(2-3):170-178, Jun 2013 18
- 7 - Farmacogenética en la Depresión Mayor: Un Metanálisis Exhaustivo**
Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Seretti A
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 45:183-194, Ago 2013 19

- 8 - Ácido Alfa Lipoico y Control Glucémico en el Tratamiento de la Neuropatía en la Diabetes Tipo 2**
Ibrahimpasic K
Medicinski Arhiv 67(1):7-9, Feb 2013 21

Novedades seleccionadas

- 9 - Diferencias entre los Sexos en los Parámetros Cardiovasculares durante la Privación del Sueño**
Matos G, Tenório N, Andersen M y col.
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 44(1):34-38, Jul 2013 24

Más Novedades seleccionadas..... 24-28
Contacto directo 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria 1
Atención Primaria A, 1, 4, 14
Bioética 2
Cardiología 9
Cuidados Intensivos 11, 12
Diabetología 8, 13
Diagnóstico por Imágenes 6
Diagnóstico por Laboratorio 9, 10
Educación Médica 1
Emergentología 2, 12
Endocrinología y Metabolismo 3, 8, 9
Epidemiología 1, 4, 5, 10
Farmacología 1, 2, 4, 5, 7, 8, 11, 12
Genética Humana 7, 10
Geriatría A, 4
Gerontopsiquiatría A, 1, 3, 4, 14
Infectología 5
Medicina Deportiva 1
Medicina Familiar 1, 2, 4
Medicina Farmacéutica 4, 5, 7
Medicina Interna A, 1, 4, 8, 11
Neurocirugía 2, 11
Oftalmología 13
Pediatría 2, 5, 12
Psicofarmacología 1, 7
Psiquiatría Clínica de Adultos A, 1, 4, 6, 10, 14
Psiquiatría Infantojuvenil 1
Salud Mental A, 1, 3, 4, 6, 7, 10, 13, 14
Salud Pública 10





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 Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, 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,
Juan Gagliardi, 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, José María Méndez
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Eduardo Pro,
María Esther Río de Gómez del
Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez,
Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando
Silberman, Artun Tchoulajman,
Norberto Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, Máximo Valentinuuzzi,
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

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 - Evaluación de los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson

Sleep disorders in patients with Parkinson's disease



Pablo Martínez Martín
Doctor en Medicina, Investigador Titular, Organismos Públicos de Investigación; Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Carmen Rodríguez Blázquez, Licenciada en Psicología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Segunda edición, ampliada y corregida:
30/4/2010

Enviar correspondencia a: Pablo Martínez Martín, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid, España
pmartinez@isciii.es

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Currently, there are two specific questionnaires for the assessment of sleep disorders in patients with Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) and the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep (SCOPA-Sleep). Both scales have, as a whole, satisfactory psychometric properties; they are easy to apply and to be interpreted. Due to their structure and content, they can be considered complementary since the PDSS mainly informs about the quality of nocturnal sleep and the potential disturbing causes and the SCOPA-Sleep assesses nocturnal sleep and daytime sleepiness, but it does not explore the symptoms that may influence the quality of the nocturnal sleep. Other two specific instruments for Parkinson's disease, the Non-Motor Symptoms Questionnaire and Scale, were developed to identify and to quantify (respectively) this kind of manifestations. Both contain specific domains for sleep dysfunctions that, although less extensive and detailed than the PDSS and the SCOPA-Sleep, allow to assess them simultaneously (and therefore to establish relationships) with a variety of relevant disorders. Due to the complexity of the Parkinson's disease manifestations, patient evaluation is necessarily complex and should be aided with the help of useful and valid instruments.

Key words: sleep disorders, Parkinson's disease, rating scales, psychometric attributes

Resumen

En la actualidad existen dos cuestionarios específicos para evaluar los trastornos del sueño de los pacientes con enfermedad de Parkinson: la Escala de Sueño para Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease Sleep Scale* [PDSS]) y la SCOPA-Sueño (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep*). Estas dos escalas tienen, en conjunto, propiedades psicométricas satisfactorias y son de fácil aplicación e interpretación. Debido a su estructura y contenido pueden considerarse complementarias, dado que la PDSS informa más sobre la calidad del sueño nocturno y las causas de su alteración y la SCOPA-Sueño evalúa sueño nocturno y somnolencia diurna, pero no explora los síntomas que influyen en la calidad del sueño nocturno. Otros dos instrumentos específicos para la enfermedad de Parkinson, el Cuestionario y la Escala de Síntomas no motores, se desarrollaron para identificar y cuantificar (respectivamente) dichas manifestaciones. Ambos contienen dominios específicos para trastornos del sueño que, aunque menos extensos y detallados que la PDSS y la SCOPA-Sueño, permiten cuantificarlos simultáneamente (y por tanto, establecer relaciones) con una variedad de alteraciones de enorme interés. Debido a la complejidad de las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson, la evaluación del paciente es necesariamente compleja y ha de facilitarse mediante la disponibilidad de instrumentos útiles y válidos.

Palabras clave: trastornos del sueño, enfermedad de Parkinson, escalas, atributos psicométricos

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por trastornos motores (temblor, rigidez, bradicinesia, alteración de la marcha), así como por una amplia variedad de síntomas no motores, entre los que destacan, por su prevalencia e impacto, los trastornos del sueño. En diversos estudios se ha comprobado que del 60% al 98% de los pacientes con EP presentan alteraciones del sueño, como hipersomnia diurna, insomnio, síndrome de piernas inquietas, sueños vívidos o intensos o sueño agitado (*acting out during dream*).¹⁻⁵

Como sustrato fisiopatogénico de las alteraciones del sueño en la EP, se ha propuesto el déficit de dopamina y la afección estructural y funcional de algunos núcleos del tronco cerebral y sus vías de conexión hasta la corteza

cerebral a través del hipotálamo y el tálamo.^{6,7} Además, factores tales como la existencia de alteraciones del estado de ánimo o la medicación antiparkinsoniana pueden contribuir considerablemente a la aparición de dichas alteraciones.⁸⁻¹⁴

Los trastornos del sueño deterioran la calidad de vida de los pacientes con EP.¹⁵⁻¹⁸ Algunas modalidades, como el trastorno de conducta en fase REM, pueden acontecer en la fase presintomática (premotora).¹⁹ Sin embargo, y a pesar de su importancia, con frecuencia estas manifestaciones no son diagnosticadas ni tratadas adecuadamente en la práctica clínica.²⁰ Una de las razones que pueden haber contribuido a esta situación ha sido la falta de instrumentos específicos, de fácil aplicación e interpretación, válidos y estandarizados para evaluar las alteracio-

nes del sueño en la EP. Se han utilizado una variedad de métodos objetivos, sofisticados y complejos en mayor o menor medida (como la polisomnografía, prueba de latencia múltiple del sueño, actigrafía) y métodos subjetivos (escalas no específicas, como la *Epworth Sleepiness Scale* [ESS] o el *Pittsburgh Sleep Quality Index* [PSQI]), pero recientemente se han diseñado y validado dos cuestionarios específicos: la Escala de Sueño para EP (*Parkinson's Disease Sleep Scale* [PDSS])²¹ y la SCOPA-Sueño (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep* [SCOPA-Sleep]).²² Además, han aparecido otros dos instrumentos diseñados para identificación y evaluación, respectivamente, de los síntomas no motores de la EP, el Cuestionario de Síntomas no Motores (*Non-Motor Symptoms Questionnaire* [NMS Quest])²³ y la Escala de Síntomas no Motores (*Non-Motor Symptoms Scale* [NMSS]),²⁴ que incluyen dominios referidos al trastorno del sueño.

En este artículo se describen brevemente las principales alteraciones del sueño en la EP y se exponen los resultados de los estudios de validación sobre la PDSS y la SCOPA-Sueño, así como sobre los correspondientes contenidos del NMSQuest y la NMSS.

Alteraciones del sueño en la enfermedad de Parkinson

Los principales trastornos del sueño en la EP son insomnio, hipersomnia diurna y ataques de sueño, trastorno de conducta en fase REM y síndrome de piernas inquietas.^{25,26} La apnea del sueño, el sonambulismo y otros fenómenos hípnicos anormales pueden también estar presentes en pacientes con EP.

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente en la EP, ya que puede afectar hasta el 60% de los pacientes. Sus expresiones más habituales son la fragmentación del sueño, con despertares frecuentes, y la dificultad para quedarse dormido. Alteraciones como la nocturia y la incontinencia nocturna, el síndrome de piernas inquietas, el dolor, los calambres o la distonía nocturna y la falta de movilidad durante el sueño son causas del insomnio en este contexto.²⁷ La frecuencia y gravedad del insomnio aumenta según avanza la enfermedad y con el tratamiento dopaminérgico.¹⁷

La hipersomnia diurna aparece en alrededor del 30% al 45% de los pacientes con EP (con un rango que oscila entre el 15% y el 75%, según los estudios).^{12,27-29} Entre sus causas se ha sugerido la degeneración de las áreas cerebrales responsables del sueño y la vigilia, el trastorno del sueño nocturno y el efecto de la medicación antiparkinsoniana,³⁰ aunque el origen de una hipersomnia puede ser muy variado (depresión, cambios en el ciclo vigilia-sueño, comorbilidad, insomnio nocturno). Es más frecuente en los estadios más avanzados de la enfermedad,¹² aunque puede estar presente desde las primeras fases. El impacto causado por este trastorno sobre la capacidad funcional y calidad de vida del paciente es notable pues puede conllevar problemas de atención y memoria y predisposición a accidentes. En algunos casos, se presentan ataques de sueño o episodios de sueño de comienzo repentino e incontrolable que se relacionan con las distintas clases de tratamiento dopaminérgico, fundamentalmente con los agonistas.^{28,31}

El trastorno de conducta en sueño REM es una parasomnia que se caracteriza por la presencia de actividad motora intensa y ausencia de la habitual atonía muscular asociada a la fase REM. De este modo, los sueños vívidos se acompañan de movimientos bruscos de brazos y pier-

nas y vocalizaciones, pudiendo sufrir golpes la persona que comparte el lecho del paciente, quien también puede resultar lesionado por golpearse contra un mueble, la pared o el suelo. Se estima que hasta una tercera parte de los pacientes con EP pueden padecer este trastorno en algún momento,⁷ que puede asociarse con alucinaciones^{32,33} y estar presente antes de la fase motora de la EP hasta en 40% de los casos.¹⁹ También puede estar presente en los pródromos de otras enfermedades neurodegenerativas, por lo que el diagnóstico de esta alteración del sueño en tal fase no se puede adscribir a una enfermedad determinada.

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno cuya etiopatogenia se relaciona con disfunción dopaminérgica y que afecta a alrededor del 15% de los pacientes con EP,³⁴ y puede asociarse al síndrome de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño³⁵ así como al trastorno de conducta en sueño REM y a la apnea del sueño.^{25,35} Los síndromes de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas contribuyen al insomnio (que suele ser la principal queja de las personas con "piernas inquietas") en pacientes con EP, dificultando el inicio y mantenimiento del sueño. Se ha sugerido que la intensidad del trastorno en la EP es menor que en pacientes con síndrome de piernas inquietas idiopático.³⁶

Es evidente que por su frecuencia y consecuencias estas alteraciones deben ser adecuadamente diagnosticadas y evaluadas. Dada su variedad, es conveniente disponer de instrumentos que permitan detectar la existencia de mala calidad del sueño nocturno y la hipersomnia diurna, explorando simultáneamente las múltiples causas que pueden provocarlas.

Escalas de evaluación de los trastornos del sueño

Para medir los conceptos abstractos que no son observables y carecen de unidad, los denominados constructos (inteligencia, dolor, etc.) aplicamos escalas y cuestionarios que permiten asignar números a situaciones o eventos según ciertas normas.^{37,38} Estos instrumentos de medida son diseñados y validados siguiendo los principios y la metodología de las teorías psicométricas (teoría clásica de la prueba, teoría de respuesta al ítem) o clinimétricas. Cada una de estas propuestas tiene ventajas e inconvenientes, fortalezas y debilidades que impregnan las medidas derivadas de su aplicación.³⁹⁻⁴²

Las escalas que se revisan a continuación han sido construidas y analizadas según la teoría clásica de la prueba. Sumando las puntuaciones ordinales de los ítems (que no son números reales) se producen puntuaciones totales que pretenden representar cuantitativamente (medir) el constructo al que se refieren. Este hecho y otras asunciones problemáticas de dicha teoría ponen en tela de juicio la idoneidad de tales instrumentos.³⁹⁻⁴³ Por tanto, están justificados los esfuerzos adicionales para mejorar la situación actual en este terreno, investigando sobre nuevas propuestas y métodos. Mientras tanto, es recomendable la adscripción a los postulados metodológicos más sólidos, la comparación frente a estándares (Tabla 1) y un espíritu crítico al juzgar resultados obtenidos mediante estas medidas.

Escala de Sueño para la EP

Se trata de la primera escala específica para la evaluación de los trastornos del sueño en la EP.²¹ Consta de 15 ítems: el primero se refiere a la calidad global del sueño nocturno, los ítems 2 a 14 recogen la presencia de dis-

tintas alteraciones relacionadas con la perturbación del sueño nocturno y el ítem 15 evalúa la somnolencia diurna. Cada ítem se puntúa según la localización de la marca realizada por el paciente en el espacio de una escala visual analógica de 10 centímetros de longitud, en la que 0 representa la máxima alteración (en frecuencia o calidad) y 10 la ausencia de trastorno. La puntuación máxima total es 150. Cuenta con versiones en varios idiomas, como español,⁴⁴ tailandés,⁴⁵ japonés⁴⁶ y chino.⁴⁷

Los atributos psicométricos de la PDSS en los estudios de validación han resultado satisfactorios. Los datos computables superan el 95% y no aparece efecto suelo y techo en ninguno de los estudios que la han analizado.^{21,44,48,49} En relación con la consistencia interna, el coeficiente alfa de Cronbach han variado entre 0.77,⁴⁴ y 0.88.⁴⁷ La correlación ítem-total ha resultado variable para los distintos ítems y de unos estudios a otros.^{44,47,48} En el análisis factorial se identificaron de 1 a 5 factores, también dependiendo del estudio considerado.^{44,48,49}

La reproducibilidad, evaluada con el coeficiente de correlación intraclase, ha sido satisfactoria, tanto para la puntuación total (0.94) como para la mayoría de los ítems (intervalo: 0.61 a 0.99).^{21,44}

Los coeficientes de correlación de la PDSS con otras escalas de sueño, como la SCOPA-Sueño (subescala sueño nocturno)⁴⁸ y la PSQI,⁴⁷ fueron superiores a 0.60. Se han comunicado correlaciones estadísticamente significativas entre los ítems correspondientes de la PDSS y de la dimensión sueño del NMSQuest.⁵⁰ El ítem 15 de la PDSS (somnolencia diurna) correlacionó significativamente con la subescala de somnolencia diurna de la SCOPA-Sueño (SD)^{48,51} y con la ESS.^{44,47} La puntuación de la PDSS se asoció con la de medidas del estado afectivo, como la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS),^{44,49} *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA),⁴⁷ *Geriatric Depression Scale* (GDS)⁴⁷ y *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (coeficientes de correlación: 0.40 a 0.60).⁴⁸ Las correlaciones de la PDSS con medidas de gravedad de la EP (clasificación de Hoehn y Yahr), afección motora (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* [UPDRS] y SCOPA-Motor), calidad de vida relacionada con la salud (*Parkinson's Disease Questionnaire-39 items* [PDQ-39], EQ-5D, SCOPA-Psicosocial) y otras variables de la EP (duración, tipo de tratamiento), fueron mucho menores o no significativas.^{44,47-49}

La PDSS ha mostrado adecuada capacidad para distinguir entre pacientes con EP y controles (validez discriminativa)^{21,44} y entre los pacientes agrupados por gravedad de la EP (clasificación de Hoehn y Yahr),^{46,48} duración de la enfermedad⁴⁸ y percepción de la calidad de sueño nocturno.⁴⁸ En los análisis de regresión, el estado de ánimo,^{46,48} las complicaciones motoras y la duración de la enfermedad⁴⁶ resultaron predictores de la puntuación de la PDSS.

Se ha determinado mediante análisis ROC un punto de corte 82/83 (excluyendo el ítem 15) para distinguir entre pacientes con EP que duermen bien o mal,⁴⁸ utilizando como criterio el ítem de evaluación global del sueño nocturno de la SCOPA-Sueño.²²

Por último, la PDSS ha mostrado adecuada precisión^{44,48} y sensibilidad al cambio tras una intervención terapéutica (estimulación subtalámica bilateral).⁵²

En resumen, la PDSS es una medida aceptable, fiable, válida, precisa y sensible al cambio, adecuada principalmente para la evaluación de trastornos de sueño nocturno en pacientes con EP. Su utilidad es menor para valorar la somnolencia diurna, debido a que ésta es estimada por un único ítem.

Tabla 1. Ejemplos de valores estándar para diferentes atributos psicométricos.

Atributo	Valor estándar
Aceptabilidad	Datos computables > 90% Efectos suelo y techo: 1%-15% Asimetría: -1 a +1
Consistencia interna	Alfa de Cronbach = 0.90 a 0.95 (> 0.70 para los grupos) Correlación ítem-ítem < 0.75 Correlación ítem-total \geq 0.40 (\geq 0.20 en desarrollo)
Reproducibilidad (interjueces; prueba-reprueba)	Puntuaciones en variable ordinal: kappa > 0.60 Puntuaciones en variable continua: ICC > 0.90 (> 0.70 para los grupos)
Precisión	Error estándar de la medida (<1/3-1/2 de la desviación estándar)
Validez	Convergente – coeficiente de correlación alto ($r > 0.60$) Discriminante – coeficiente de correlación bajo ($r < 0.20$) Grupos conocidos – diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$)
Sensibilidad al cambio	Error estándar de la medida (> 1.96 * Error estándar de la medida) Magnitud del efecto (> 0.80)

SCOPA-Sueño

La SCOPA-Sueño²² consta de dos subescalas: Sueño nocturno (SN), con 5 ítems, y Somnolencia diurna (SD), con 6. Los ítems de ambas subescalas se puntúan de 0 (no en absoluto/nunca) a 3 (mucho/con mucha frecuencia). Además, se incluye una pregunta sobre valoración global del sueño nocturno, que tiene 7 opciones de respuesta: de 1 (muy bien) a 7 (muy mal). El marco temporal se refiere al mes pasado. La escala cuenta con versiones en inglés²² y español,⁵¹ además de la original en holandés.⁵³

Los parámetros de aceptabilidad han resultado, en general, satisfactorios para ambas subescalas de la SCOPA-Sueño: escasa proporción de datos perdidos (< 10%)^{22,48,51} y ausencia de efectos suelo o techo para las puntuaciones totales,⁴⁸ aunque con leve efecto techo en la subescala SN.⁵¹ En cuanto a la consistencia interna, el coeficiente alfa de Cronbach fue satisfactorio en todos los estudios, con un intervalo de 0.83⁴⁸ a 0.88,²² para la subescala SN, y de 0.75⁵¹ a 0.91²² para la subescala SD. En conjunto, la correlación ítem-total ha sido también satisfactoria en todos los estudios que la han explorado.^{22,48,51} El análisis factorial identificó un factor para cada subescala, que explica aproximadamente el 60% de la varianza,^{22,48} aunque un estudio identificó dos factores para la subescala SD, cada uno compuesto por tres ítems, diferenciados por las circunstancias en que sobreviene la somnolencia (inactividad o actividad).⁵¹

El análisis de fiabilidad prueba-reprueba arrojó valores adecuados para las puntuaciones totales de las subescalas (coeficiente de correlación intraclase: SN = 0.94; SD = 0.89), para los ítems (coeficiente kappa ponderado, intervalos: SN = 0.82-0.90; SD = 0.49-0.82), así como para el ítem de evaluación global del sueño nocturno (kappa ponderado 0.91).²²

En cuanto a la validez convergente, la correlación de la subescala SN con la PSQI fue alta (0.83),²² mientras que con la PDSS fue de moderada a alta (0.60-0.70).^{48,51} El ítem para evaluación global del sueño nocturno mostró una estrecha correlación con la PSQI, la PDSS y con la subescala SN (intervalo: 0.78 a 0.85).^{22,48} En cuanto a la subescala SD, ésta correlacionó fuertemente con la ESS (0.81) y moderadamente con el ítem 15 de la PDSS (intervalo: -0.52 a -0.65).^{48,51} La correlación de las subescalas de la SCOPA-Sueño entre sí y con otros instrumentos de

Tabla 2. Instrumentos específicos para enfermedad de Parkinson que evalúan trastornos del sueño.

Denominación	Nombre original	Referencias bibliográficas	Nº de ítems	Puntuación de cada ítem	Puntuación total
Escala de sueño para la EP	Parkinson's Disease Sleep Scale	21, 44, 48	15	0 - 10	0 - 150
SCOPA-Sueño	SCOPA-Sleep	22, 48, 51	5 - SN 6 - SD	0 - 3 0 - 3	0 - 15 0 - 18
Escala de síntomas no motores	Non-Motor Symptoms Scale	24	3 (/30)	0 - 12	0 - 36 (/360)
Para exploración (screening)					
Cuestionario de síntomas no motores	Non-Motor Symptoms Questionnaire	23, 50	5 (/30)	Sí / No	--

SCOPA: *SC*ales for *O*utcomes in *P*arkinson's *D*isease; SD: subescala somnolencia diurna; SN: subescala sueño nocturno.

medida y otras variables relacionadas a la EP fue de baja a moderada.^{48,51}

Se ha observado una tendencia a obtener puntuaciones más altas en las subescalas de la SCOPA-Sueño en función de la gravedad (estadios Hoehn y Yahr) y la duración de la EP.^{22,48,51} La escala distingue adecuadamente entre pacientes y controles.^{14,22} Las variables estado de ánimo (sobre todo, depresión)⁴⁸ y, en menor medida, sexo femenino, presencia de complicaciones motoras y tratamiento con levodopa¹⁴ se identificaron como predictoras de la puntuación de la subescala SN (30% de la varianza). Para la subescala SD, se identificaron como variables predictoras la edad, la edad de inicio de la EP, la gravedad y la presencia de discinesias, complicaciones motoras y alteraciones autonómicas (explican solamente, sin embargo, el 24% de la varianza).¹⁴

Utilizando la pregunta de evaluación global del sueño para distinguir entre pacientes que duermen bien (puntuaciones 1-4) de aquellos que duermen mal (puntuaciones 5-7), se estableció un valor de corte de 6/7 para la subescala SN, mediante análisis ROC.^{22,48} Para la subescala SD se estableció un punto de corte 4/5 para somnolencia excesiva, utilizando como criterio la puntuación de la ESS.²²

En relación con la precisión, analizada mediante cálculo del error estándar de la media, se encontró aceptable para ambas subescalas.^{48,51} Sin embargo, no se tienen datos sobre sensibilidad al cambio.

En conclusión, la SCOPA-Sueño es una escala aceptable, fiable, válida y precisa para la evaluación tanto de las alteraciones de sueño nocturno como de la hipersomnia diurna en la EP, aunque es necesario completar el conocimiento de sus atributos (por ejemplo, sensibilidad al cambio) y su comportamiento en otros entornos socioculturales.

Escala y Cuestionario de Síntomas no Motores

El NMSQuest⁵ es un instrumento de cribado de síntomas autoadministrado. Consta de 30 ítems con formato binario de respuesta (Sí, No) de los que 5 son relativos a trastornos del sueño.

La NMSS²⁴ es un instrumento de 30 ítems agrupados en 9 dominios: cardiovascular (2 ítems), sueño/fatiga (4 ítems, de los que 3 son específicos de las alteraciones del sueño), estado de ánimo/cognición (6), problemas de

percepción/alucinaciones (3), atención/memoria (3), gastrointestinal (3), urinario (3), sexual (2) y miscelánea (4 ítems). Los ítems se puntúan en función de su gravedad (de 0 a 3) y de su frecuencia (de 1 a 4), con una puntuación total máxima de 360. La escala se administra en forma de entrevista por parte de profesionales de la salud.

Ambos instrumentos han sido parcialmente validados, aunque el NMSQuest cuenta además de una validación independiente de los ítems referidos al sueño.⁵⁰ En este estudio, dichos ítems mostraron una correlación significativa con la PDSS, con un diario estandarizado de sueño y con la medición de la actividad nocturna por actigrafía. Los ítems discriminaron entre pacientes con alteraciones del sueño y sin ellas, y entre pacientes agrupados según las puntuaciones obtenidas en los ítems de similar contenido de la PDSS.

Conclusión

En los últimos años han aparecido dos medidas específicas para valoración de las alteraciones del sueño que se asocian a la EP: PDSS y SCOPA-Sueño. Ambos cuestionarios son relativamente breves y de fácil cumplimiento por los pacientes y poseen una calidad métrica de suficiente nivel como para ser utilizados tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación aplicada. Debido a su diseño, estructura y contenido, estos instrumentos pueden ser realmente complementarios. La PDSS permite obtener, aparte de una puntuación total, un perfil indicativo de la situación de las diversas causas que pueden impedir un sueño nocturno normal, pero es poco informativa acerca de la hipersomnia diurna. Por otra parte, la SCOPA-Sueño evalúa de forma equilibrada la calidad del sueño nocturno y la somnolencia diurna, pero no aporta información sobre las causas que pueden estar influyendo en el trastorno del sueño.

El Cuestionario y la Escala de Síntomas no motores permiten una exploración del sueño menos detallada, pero acompañada de información relevante sobre otras dimensiones que también son de enorme importancia para el bienestar del paciente.

Es evidente que la EP es muy compleja en sus manifestaciones, un hecho que acarrea complejidad en su evaluación y justifica continuos esfuerzos para hacerla cada vez más útil y fiable.

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 57 especialidades. Los directores científicos de SIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

La *Parkinson's Disease Sleep Scale* y la *Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep* son escalas breves y de fácil cumplimiento por los pacientes. Tienen una calidad métrica de suficiente nivel para ser utilizadas en la práctica clínica y en estudios de investigación y pueden ser complementarias.

¿Cuáles son los principales trastornos del sueño asociados con la enfermedad de Parkinson?

A, Insomnio; B, Hipersomnia diurna y ataques de sueño; C, Trastorno de la conducta en fase REM; D, Síndrome de piernas inquietas; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/101163

Cómo citar este artículo: Martínez Martín P, Rodríguez Blázquez C. Evaluación de los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(4):4-8, Oct 2013.

How to cite this article: Martínez Martín P, Rodríguez Blázquez C. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(4):4-8, Oct 2013.

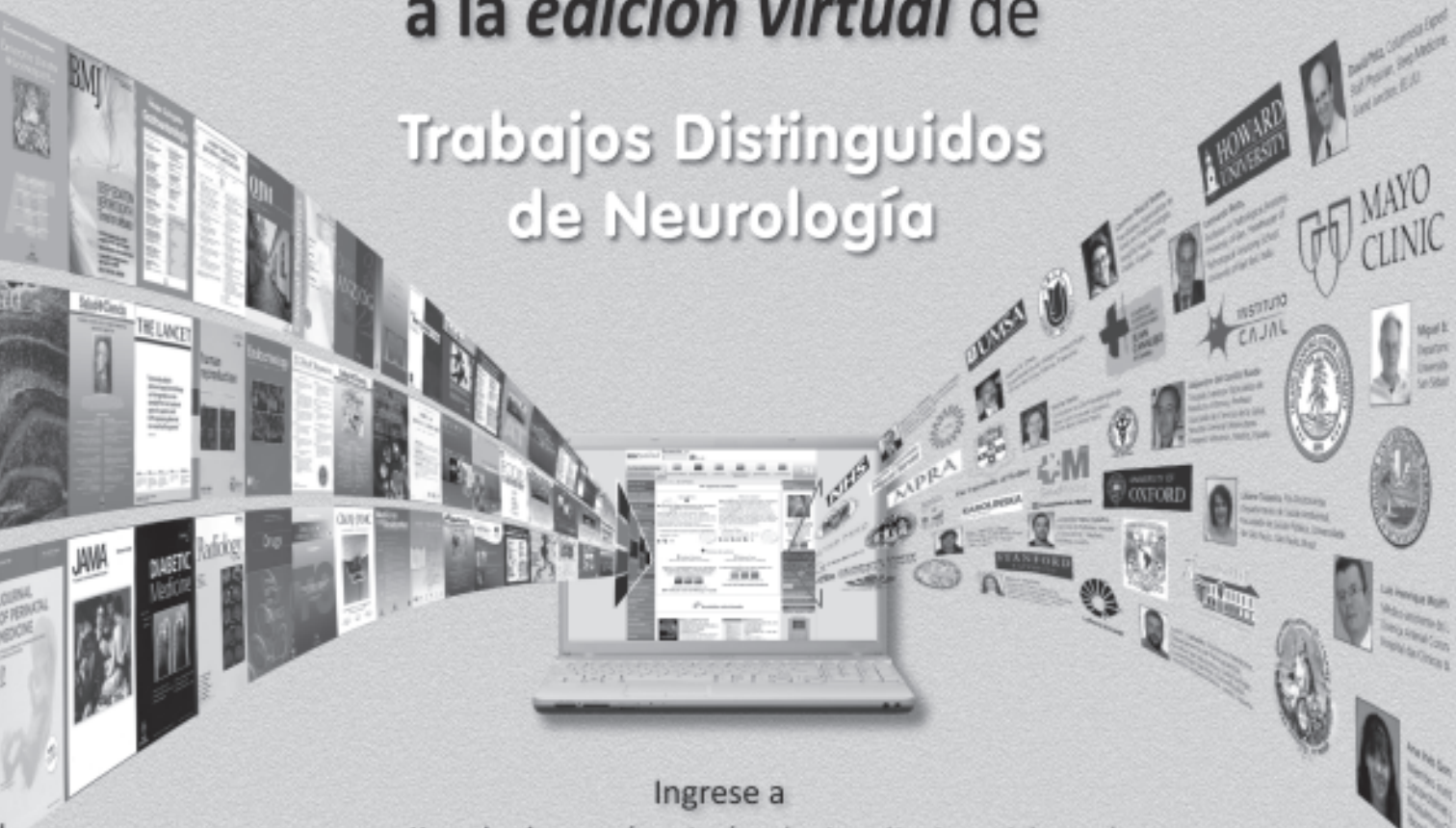
Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 11:512-519, 1988.
- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 14:922-927, 1999.
- Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jørgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 14:237-241, 1999.
- Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 13:209-214, 2006.
- Martínez Martín P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Macphee G et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 22:1623-1629, 2007.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437:1257-1263, 2005.
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz GM, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 255(Suppl.5):18-32, 2008.
- Happe S, Schrodil B, Faltl M, Müller C, Auff E, Zeithofer J. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 104:275-280, 2001.
- Happe S, Berger K. The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease—a prospective study. *J Neurol* 248:1062-1067, 2001.
- Cantor CR, Stern MB. Dopamine agonists and sleep in Parkinson's disease. *Neurology* 58:S71-S78, 2002.
- Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 12:199-207, 2005.
- Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 67:853-858, 2006.
- Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, Kamei S et al. Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008.
- Verbaan D, Van Rooden SM, Visser M, Marinus J, Van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:35-41, 2008.
- Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:431-435, 1999.
- Karlsen KH, Tandberg E, Aarsland D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:584-589, 2000.
- Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:476-479, 2007.
- Visser M, Verbaan D, Van Rooden S, Marinus J, Van Hilten JJ, Stiggebout A. A Longitudinal Evaluation of Health-Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Value Health* 2008.
- Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 255(Suppl.5):33-38, 2008.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8:193-197, 2002.
- Chaudhuri KR, Pal S, Dimarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:629-635, 2002.
- Marinus J, Visser M, Van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggebout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 26:1049-1054, 2003.
- Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 21:916-923, 2006.
- Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 22:1901-1911, 2007.
- Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing* 35:220-228, 2006.
- Arnulf I. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 357-360, 2006.
- De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 4:254-266, 2008.
- Ondo WG, Dat VK, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 57:1392-1396, 2001.
- Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 287:455-463, 2002.
- Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm Suppl* 349-355, 2006.
- Paus S, Brecht HM, Koster J, Seeger G, Klockgether T, Wullner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:659-667, 2003.
- Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 55:281-288, 2000.
- Onofri M, Thomas A, D'Andrea Matteo G, Iacono D, Luciano AL, Di Rollo A et al. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurol Sci* 23(Suppl.2):S91-S94, 2002.
- Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 196:33-36, 2002.
- Askenasy JJ. Sleep disturbances in Parkinsonism. *J Neural Transm* 110:125-150, 2003.
- Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 250:39-44, 2006.
- Stevens SS. On the theory of the scales and measurement. *Science* 103:677-680, 1946.
- Martínez Martín P. Valoración del déficit e incapacidad en la enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F (Eds.). *Tratado sobre la enfermedad de Parkinson*, 2ª edic. Doyma SA, Barcelona, pp. 303-310, 2000.
- Hobart J. Rating Scales for neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(Suppl.4):22-26, 2003.
- Martínez Martín P, Rodríguez Blázquez C, Frades Payo B. Specific patient reported outcomes measures for Parkinson's disease: analysis and applications. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 8:401-418, 2008.
- Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales. A practical guide to their development and use, 3rd edit. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- De Vellis RF. Classical test theory. *Med Care* 44(Suppl.3):50-59, 2006.
- Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol* 6:1094-1105, 2007.
- Martínez Martín P, Salvador C, Menéndez Guisasaola L, González S, Tobias A, Almazan J et al. Parkinson's Disease Sleep Scale: validation study of a Spanish version. *Mov Disord* 19:1226-1232, 2004.
- Tanasanvimon S, Ayuthaya NI, Phanthumchinda K. Modified Parkinson's Disease Sleep Scale (MPDSS) in Thai Parkinson's disease patients. *J Med Assoc Thai* 90:2277-2283, 2007.
- Suzuki K, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H et al. Characteristics of sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. A study using Parkinson's disease sleep scale. *Mov Disord* 22:1245-1251, 2007.
- Wang G, Cheng Q, Zeng J, Bai L, Liu GD, Zhang Y et al. Sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease: validation study of a Chinese version of Parkinson's disease sleep scale. *J Neurol Sci* 271:153-157, 2008.
- Martínez Martín P, Visser M, Rodríguez Blázquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, Van Hilten JJ. SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:1681-1688, 2008.
- Chaudhuri KR, Martínez Martín P. Clinical assessment of nocturnal disability in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale. *Neurology* 63:S17-S20, 2004.
- Pérez LS, Rossi M, Cardinali DP, Merello M. Validation of the sleep related items of the Non-motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease (NMSQuest). *Parkinsonism Relat Disord* 2008.
- Martínez Martín P, Cubo Delgado E, Aguilar Barbera M, Bergareche A, Escalante S, Rojo A et al. Estudio piloto sobre una medida específica para los trastornos del sueño de la enfermedad de Parkinson: SCOPA-Sueño. *Rev Neurol* 43:577-583, 2006.
- Hjort N, Ostergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 19:196-199, 2004.
- Leiden University Medical Center, Department of Neurology, Leiden, The Netherlands. SCOPA-Sleep Scale. www.scopa.propark.eu/index.php?page=1&nav=1&navRight=3&doc=31&language=nl&taal=nl&docName=SCOPA-SLEEP-NL.pdf&groupName=SCOPA-SLEEP, 2008. Acceso: 14-11-2008.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2013) 10-23

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

1 - Metanálisis: El Ejercicio Aeróbico para el Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad

Bartley C, Hay M, Bloch M y colaboradores

Connecticut Mental Health Center, EE.UU.

[Meta-Analysis: Aerobic Exercise for the Treatment of Anxiety Disorders]

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 45:34-39, Ago 2013

La información disponible hasta ahora no sugiere que el ejercicio aeróbico sea eficaz para el tratamiento de los trastornos de ansiedad; el mismo fenómeno se encontró cuando se consideraron, en particular, la duración de las sesiones de actividad física y el tipo de trastorno de ansiedad.

La prevalencia estimada de los trastornos de ansiedad en el transcurso de la vida es cercana al 30%, de modo tal que estas anomalías representan los problemas de salud mental más frecuentes. Diversos trabajos demostraron que los enfermos con trastorno de ansiedad tienen más riesgo de presentar otras morbilidades psiquiátricas, tales como depresión, abuso de drogas y enfermedad cardiovascular. Los pacientes con trastorno de ansiedad suponen costos significativos para los sistemas de salud.

La terapia cognitivo conductual y el tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina representan opciones terapéuticas de primera línea para los trastornos de ansiedad. Sin embargo, aunque los agentes mencionados son eficaces, a menudo se asocian con efectos adversos que complican la continuidad de la terapia. Las manifestaciones secundarias más frecuentes incluyen la disfunción sexual, la sedación, el insomnio y las náuseas; la ideación suicida, las arritmias cardíacas y el aumento del riesgo de trastornos hemorrágicos son efectos adversos menos frecuentes pero, sin duda, más graves. No es infrecuente que los trastornos de ansiedad recidiven una vez que la terapia farmacológica se interrumpe, de forma tal que no es una alternativa apta para el abordaje crónico. La psicoterapia, por otra parte, es costosa y compleja de realizar por diversos motivos; además, el beneficio no se observa en forma inmediata.

Algunos estudios sugirieron que el ejercicio aeróbico podría ser útil para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, aisladamente o en combinación con la psicoterapia o la terapia farmacológica. El ejercicio aeróbico tiene múltiples efectos favorables en términos de la salud general y de la salud mental, en particular. Por ejemplo, se lo ha asociado con mejor concentración y con alivio de la fatiga, la depresión, la tensión y el dolor muscular, la irritabilidad y otros síntomas de ansiedad. En un estudio con pacientes con trastorno de ansiedad o depresión, el ejercicio durante al menos 20 minutos se asoció con mejoría de los niveles de ansiedad. Aunque varios metanálisis analizaron la eficacia del ejercicio aeróbico, la mayoría de ellos prestó especial atención a sus efectos sobre la depresión; uno de ellos evaluó la eficacia en términos de la ansiedad en sujetos sanos, pero no en pacientes con trastorno de ansiedad. Dicho metanálisis refirió un beneficio leve pero significativo, asociado con el ejercicio aeróbico; no obstante, se constató heterogeneidad importante entre los estudios. Los resultados, sin embargo, han sido difíciles de interpretar por importantes cuestiones metodológicas de los estudios individuales. El propósito del presente metanálisis fue determinar la eficacia del ejercicio aeróbico en forma prolongada como tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Métodos

Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en PubMed (hasta 2013) y PsycINFO. Se incluyeron los trabajos aleatorizados y controlados que evaluaron los efectos del ejercicio aeróbico para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, definidos según los criterios del DSM-IV. Sin embargo, se excluyeron los trabajos que estudiaron pacientes con trastorno por estrés postraumático. Se tuvieron en cuenta el tipo de ejercicio aeróbico, las medidas de comparación, el número y la duración de las sesiones de actividad física, el tamaño de las muestras, la edad de los enfermos, el tipo de trastorno de ansiedad y la medición primaria utilizada para valorar la ansiedad.

El criterio principal de valoración para el presente metanálisis fue la mejoría promedio en la escala primaria, utilizada en el estudio; se calcularon las diferencias promedio estandarizadas (DPE) entre el grupo activo (ejercicio aeróbico) y los grupos control. En el metanálisis y en los análisis de sensibilidad se aplicaron modelos de efectos aleatorios y de efectos fijos, respectivamente. El sesgo de publicación se analizó con gráficos en embudo, con pruebas de



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

Egger y mediante la asociación entre el tamaño de la muestra y el tamaño del efecto en la metarregresión. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con los estadísticos Q e I^2 .

Resultados

El metanálisis abarcó siete estudios, con 407 enfermos en total. En seis de ellos se evaluaron los efectos de caminar o correr; sin embargo, se comprobaron diferencias importantes entre los estudios en la duración del ejercicio aeróbico, en la forma de monitorizar la evolución y en el momento en que se indicó la medida. El último estudio evaluó dos meses de participación en actividad física en gimnasios durante dos meses; no obstante, no se conoció su intensidad. Los estudios también difirieron sustancialmente en términos de las estrategias utilizadas en los grupos de control (psicoeducación, terapia cognitivo conductual, relajación, meditación, actividad física no aeróbica o tratamiento farmacológico). En la mayoría de los ensayos sólo se evaluaron enfermos con un trastorno de ansiedad definido según el DSM; empero, en una investigación se incluyeron pacientes con trastorno de angustia con agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada y fobia social.

Cuatro de los siete estudios refirieron un beneficio asociado con el ejercicio aeróbico, en comparación con el placebo. El metanálisis, sin embargo, no reveló efectos favorables significativos a partir del ejercicio aeróbico, en pacientes con trastorno de ansiedad (DPE = 0.02; $z = 0.2$; $p = 0.85$). Cuando se aplicaron modelos de efectos aleatorios se obtuvieron los mismos resultados (DPE = 0.12; $z = 0.5$; $p = 0.60$). No se encontraron indicios de sesgo de publicación; no obstante, se comprobó heterogeneidad sustancial entre los estudios (χ^2 al cuadrado = 22.7; $df = 6$; $p = 0.001$).

El tipo de comparador ejerció efectos significativos sobre la influencia del ejercicio aeróbico sobre el trastorno de ansiedad (χ^2 al cuadrado para las diferencias entre los subgrupos = 20.6; $df = 2$; $p < 0.001$). En los ensayos que utilizaron placebo, el ejercicio aeróbico ejerció efectos más importantes sobre los trastornos de ansiedad (DPE = 1.42; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.80 a 2.04; $z = 4.5$; $p < 0.001$); en cambio, los estudios en los cuales el control consistió en ejercicio no aeróbico u otras modalidades de comparación no revelaron efectos importantes asociados con el ejercicio aeróbico.

En los ensayos en los cuales no se consideró el tiempo dedicado a las intervenciones, el ejercicio aeróbico mostró efectos sustanciales. La eficacia asociada con el ejercicio aeróbico no se vinculó con el trastorno de ansiedad en especial (χ^2 al cuadrado = 5.0; $df = 3$; $p = 0.17$). Asimismo, el metanálisis no reveló beneficios significativos del ejercicio aeróbico para ningún trastorno de ansiedad en particular (trastorno de ansiedad generalizada, DPE = 0.34; $z = 1.1$; $p = 0.29$; trastorno de angustia, DPE = 0.37, $z = 1.8$, $p = 0.08$; trastorno de ansiedad social, DPE = -0.25, $z = -0.9$, $p = 0.35$ y muestras mixtas, DPE = -0.08, $z = -0.5$, $p = 0.63$).

Dos estudios compararon la eficacia del ejercicio aeróbico respecto del tratamiento farmacológico con paroxetina y clomipramina. En ambos estudios se encontró una diferencia no significativa a favor del tratamiento farmacológico (DPE = -0.28, $z = -1.1$, $p = 0.25$).

En una investigación se comparó el ejercicio aeróbico respecto de la terapia cognitivo conductual en 36 sujetos adultos con trastorno de ansiedad; la mejoría fue significativamente más importante en los enfermos asignados a terapia cognitivo conductual, en comparación con los pacientes asignados a ejercicio aeróbico.

Discusión

En el presente metanálisis, el ejercicio aeróbico no se asoció con beneficios significativos en los enfermos con trastorno de ansiedad. Sin embargo, se comprobó heterogeneidad importante entre los trabajos; las mayores ventajas se observaron en los estudios que compararon el ejercicio aeróbico con placebo. Las mismas conclusiones se observaron en un metanálisis anterior en el cual se evaluó el efecto del ejercicio aeróbico en pacientes con depresión mayor. Por lo tanto, los autores estiman que en función de la evidencia disponible, el ejercicio aeróbico no debería considerarse una estrategia terapéutica de primera línea. Incluso así, advierten, los resultados no significan que el ejercicio aeróbico no sea favorable en términos del bienestar general; al menos un estudio reveló que el ejercicio aeróbico mejora la salud general y la expectativa de vida y evita la enfermedad cardíaca y la obesidad. En combinación con otras estrategias de terapia también podría ser particularmente beneficioso en los pacientes con trastorno de ansiedad. La eficacia de la terapia cognitivo conductual es, sin duda, mucho mayor en estos enfermos.

El escaso número de trabajos, las muestras pequeñas en cada uno de ellos y las dificultades metodológicas, especialmente para realizar estudios a doble ciego, sin duda complican la interpretación de los hallazgos. Los estudios tuvieron un puntaje de 2 a 5 en la escala de calidad metodológica de Jadad, pero no fue posible comparar la gravedad relativa de los síntomas entre los trabajos porque se aplicaron escalas muy diversas de valoración.

Conclusión

La información en conjunto no avala que el ejercicio aeróbico sea eficaz para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Sin embargo, se registró heterogeneidad importante entre los trabajos y en algunos de ellos, el ejercicio aeróbico ejerció efectos favorables. Los indicios disponibles tampoco sugieren que el ejercicio aeróbico sea más útil que el ejercicio no aeróbico para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Los autores concluyen destacando que en los estudios futuros será necesario aplicar definiciones precisas de las medidas de intervención y metodologías estrictas.

2 - Resultados de un Ensayo en Fase II del Uso de Levetiracetam después de un Traumatismo Craneoencefálico en Niños con Riesgo de Epilepsia Postraumática

Pearl P, McCarter R, Klein P

Children's National Medical Center, Washington DC, EE.UU.

[Results of Phase II Levetiracetam Trial Following Acute Head Injury in Children at Risk for Posttraumatic Epilepsy]

Epilepsia 54(9):135-137, Sep 2013

En este ensayo en fase II, se comprobó la factibilidad y la seguridad de la profilaxis de la epilepsia postraumática mediante la administración de levetiracetam en pacientes de entre 6 y 17 años con traumatismo craneoencefálico de alto riesgo.

El traumatismo craneoencefálico (TEC) es una de las principales causas de morbilidad en la población pediátrica. Entre las complicaciones de los TEC graves, se señala la epilepsia postraumática, ya sea de aparición inmediata, precoz o tardía. Si bien fármacos, como la fenitoína, el valproato y la carbamazepina, podrían prevenir las convulsiones postraumáticas, no se ha comprobado su eficacia real con este objetivo.

Se señala que el levetiracetam constituye un antiepiléptico de amplio espectro, con efectos neuroprotectores demostrados en modelos con animales. Se indica como terapia anticonvulsiva de primera o segunda línea en sujetos con epilepsia generalizada idiopática y en pacientes con convulsiones parciales.

Discusión

En este estudio piloto, se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad, el cumplimiento terapéutico y la factibilidad de la administración de levetiracetam en la etapa aguda y durante el seguimiento en pacientes pediátricos con TEC y alto riesgo de epilepsia postraumática (hemorragia intracraneal de localización no subaracnoidea, traumatismo penetrante, fractura con hundimiento y desgarro subdural o convulsiones en la fase aguda del TEC). Los participantes recibieron levetiracetam en dosis de 55 mg/kg/día, dividido en 2 tomas diarias; la primera dosis se administró dentro de las primeras 8 horas de la lesión y se mantuvo el tratamiento durante 30 días. En caso de imposibilidad para la administración por vía oral, el fármaco se indicó por vía intravenosa o enteral hasta la recuperación de la deglución. Se realizaron controles en períodos predefinidos, entre los que se incluyó el examen clínico y la determinación de los niveles circulantes de levetiracetam. Asimismo, se seleccionó una cohorte de control que cumplía con criterios similares de inclusión, en quienes no se efectuó una intervención farmacológica.

Un total de 20 pacientes participaron del grupo de tratamiento, con una tasa de cumplimiento terapéutico del 95%. La media del puntaje del *Glasgow Coma Score* fue de 12.28 ± 3.47 puntos. No se comprobaron casos de mortalidad en la cohorte de estudio.

Asimismo, la administración de levetiracetam no se correlacionó con mayor incidencia de complicaciones infecciosas o de alteraciones de la conducta y el estado de ánimo. En esta cohorte de pacientes pediátricos, sólo el 2.5% de los participantes (n = 1) evolucionó con epilepsia postraumática, definida como la aparición de convulsiones después de una semana del evento traumático.

Se agrega que se demostró la factibilidad de la profilaxis de la epilepsia postraumática mediante la administración de levetiracetam en pacientes de entre 6 y 17 años con TEC de alto riesgo. Esta estrategia preventiva fue segura y bien tolerada durante la fase aguda y el período de seguimiento, sin casos de interrupción de la intervención como consecuencia de efectos adversos.

Conclusión

Los investigadores destacan la posibilidad de la participación exitosa de pacientes pediátricos en un estudio en fase II para la evaluación de la seguridad y utilidad de una estrategia de prevención de la epilepsia en una cohorte de riesgo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138691

3 - Estradiol y Transportador Cerebral de Recaptación de Serotonina en Monas con Parkinsonismo Ovariectomizadas a Largo Plazo

Sánchez M, Morissette M, Di Paolo T

Laval University, Québec, Canadá

[Estradiol and Brain Serotonin Reuptake Transporter in Long-Term Ovariectomized Parkinsonian Monkeys]

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 45:170-177, Ago 2013

La importancia de la interacción entre la dopamina y la serotonina en la enfermedad de Parkinson coincide con la proximidad neuroanatómica de las neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas en el núcleo estriado. Los estrógenos influirían de manera beneficiosa sobre dicha actividad serotoninérgica.

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, aunque también se asocia con trastornos de otras vías de neurotransmisión como la serotoninérgica. Según la información disponible, las neuronas serotoninérgicas envían numerosas proyecciones hacia los ganglios basales, principalmente al núcleo estriado y a estructuras límbicas y prosencefálicas. Asimismo, tanto el estriado como la corteza prefrontal y el núcleo *accumbens* poseen inervación serotoninérgica proveniente del rafe dorsal.

La importancia de la interacción entre la dopamina y la serotonina en caso de EP coincide con la proximidad neuroanatómica de las neuronas serotoninérgicas y

dopaminérgicas en el estriado. De hecho, se sugirió que las terminales neuronales serotoninérgicas en el estriado intervienen en la acción terapéutica de la levodopa. Las neuronas serotoninérgicas captan la levodopa y la convierten en dopamina para luego liberar el neurotransmisor. Dada la ausencia de transportadores dopaminérgicos y autorreceptores D2 en las neuronas serotoninérgicas, la liberación de dopamina es excesiva y no tiene un perfil fisiológico, lo cual favorece la aparición de discinesias inducidas por levodopa.

El transportador de serotonina (SERT) es el encargado de recaptar el neurotransmisor a nivel cerebral. Su identificación mediante marcadores permite evaluar la integridad de las neuronas serotoninérgicas. Según los resultados de diferentes estudios, los pacientes con EP avanzada presentan una disminución del nivel de SERT. La depresión es uno de los síntomas no motores más frecuentes en presencia de EP y su aparición se vincularía con la variación de la disponibilidad de SERT.

Es sabido que los estrógenos modulan el sistema serotoninérgico. Dicho hallazgo tuvo lugar en roedores y en primates ovariectomizadas estudiadas durante períodos breves. En el presente estudio se evaluó la respuesta de unión al SERT en la corteza cerebral anterior, el núcleo *accumbens*, el núcleo estriado y el núcleo del rafe ante el tratamiento crónico con 17 beta estradiol en un modelo de posmenopausia realizado en monas ovariectomizadas a largo plazo con hemiparkinsonismo. Los autores propusieron que la administración de 17 beta estradiol aumentaría el nivel de unión al SERT, lo cual se correspondería con la normalización de dicho nivel en presencia de EP.

Métodos

Se utilizaron siete hembras de *Macaca fascicularis* de 12 años de edad y 2.8 a 6.5 kg de peso, con hemiparkinsonismo, que habían sido ovariectomizadas hace cuatro años. Las monas fueron colocadas en jaulas individuales, en condiciones controladas de luz y temperatura, alimentadas una vez por día y con acceso libre al agua. Para inducir los síndromes de hemiparkinsonismo se generaron lesiones con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Este agente se administró durante un periodo de 1 a 2 semanas, mediante bombas subcutáneas que lo liberaban por medio de una aguja ubicada a nivel de la sustancia *nigra* del hemisferio cerebral izquierdo. De este modo se logró la lesión específica de las células dopaminérgicas. En total, tres monas fueron tratadas con 0.1 mg/kg de 17 beta estradiol, en tanto que las cuatro monas restantes fueron utilizadas como grupo control. Una vez transcurridas 24 horas desde el final del tratamiento crónico con 17 beta estradiol las monas fueron sacrificadas con el fin de extraer el tejido cerebral. La evaluación del SERT tuvo lugar mediante [N-metil-3H] citalopram.

Resultados

La unión del [3H]citalopram al SERT a nivel de los ganglios basales y la corteza cerebral fue menor en el hemisferio lesionado mediante MPTP. Dicha lesión

disminuyó la unión al SERT en las regiones corticales de interés en comparación con las regiones intactas. El tratamiento crónico con 17 beta estradiol aumentó la unión al SERT en el giro cingulado anterior en comparación con lo observado en el grupo control. La lesión unilateral de la vía nigroestriatal se asoció con una disminución de la unión al SERT en comparación con lo observado en el hemisferio contralateral intacto. La administración de 17 beta estradiol no tuvo un efecto significativo a nivel del núcleo *accumbens*. Tampoco se observaron interacciones entre el tratamiento con 17 beta estradiol y el MPTP. No obstante, la administración de 17 beta estradiol se asoció con un aumento del área lesionada.

La lesión unilateral de la vía nigroestriatal mediante la aplicación de MPTP disminuyó la unión específica del SERT en el estriado anterior en comparación con lo observado en las subregiones intactas. El efecto de la lesión también tuvo lugar en las subregiones del estriado medio en comparación con la subregión intacta respectiva. En cuanto al estriado posterior, el efecto de la lesión sólo tuvo lugar en las regiones dorsomedial, ventromedial y ventrolateral del putamen. El 17 beta estradiol no tuvo efectos sobre el estriado de los animales tratados con MPTP y ovariectomizados a largo plazo. Asimismo, el 17 beta estradiol no tuvo un efecto significativo sobre la unión específica del SERT en el núcleo del rafe dorsal o medial. Se halló una correlación positiva significativa entre el nivel de SERT y la concentración de serotonina y su metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Asimismo, se observó una correlación negativa en el núcleo caudado intacto y lesionado entre el SERT y los índices de concentración de 5-HIAA/5-HT. Las correlaciones mencionadas también tuvieron lugar en el putamen intacto y lesionado.

Discusión

Los resultados obtenidos en monas ovariectomizadas a largo plazo con hemiparkinsonismo inducido por MPTP permiten indicar que el tratamiento crónico con 17 beta estradiol aumenta la unión específica al SERT en la corteza cingulada anterior. No obstante, también se verificó una tendencia de aumento en el núcleo *accumbens*. La lesión inducida por el MPTP se asoció con una disminución de la unión específica al SERT en la corteza frontal superior anterior, la corteza cingulada superior anterior, el núcleo *accumbens*, el núcleo caudado y el putamen en comparación con lo observado en la subregión cerebral intacta.

De acuerdo con lo sugerido por algunos autores, la degeneración serotoninérgica observada en pacientes con EP se correlaciona con la comorbilidad psiquiátrica. Por ejemplo, en caso de depresión en pacientes con EP se informó un aumento de la pérdida neuronal en el núcleo dorsal del rafe. Dichos pacientes también presentaron una disminución del nivel de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo. En coincidencia con lo informado en otros estudios realizados en pacientes con EP, se halló una disminución de la disponibilidad del SERT en el estriado, la corteza orbitofrontal y el

mesencéfalo. Los autores del presente estudio sugieren que los hallazgos obtenidos se relacionan con la pérdida de neuronas serotoninérgicas, lo cual resulta en la disminución de la cantidad de terminales presinápticos que contienen al SERT. Asimismo, la pérdida de neuronas serotoninérgicas se asocia con la disminución del nivel de serotonina y su metabolito.

La correlación positiva entre la unión estriatal al SERT y la concentración de serotonina y su metabolito se vincularían con el efecto de la lesión provocada por el MPTP. La correlación negativa entre la unión estriatal al SERT y el índice 5-HIAA/5-HT podría deberse al aumento de la degradación de serotonina. Las correlaciones halladas en el estriado entre la concentración de SERT y de serotonina coinciden con la localización sináptica del SERT. No obstante, dicho transportador también se encuentra a nivel axonal. De acuerdo con lo observado en monas ovariectomizadas a corto plazo, los transportadores ubicados a nivel axonal aumentan como respuesta al tratamiento con estrógenos. Es posible que los axones que inervan la corteza cingulada anterior sean sensibles al efecto de los estrógenos, en tanto que el SERT no sería sensible a los estrógenos a nivel del estriado.

El inicio del tratamiento con 17 beta estradiol una vez transcurrido un período considerable desde la lesión provocada por el MPTP no fue útil para restaurar los niveles de SERT en el caudado, el putamen y el núcleo *accumbens*. Además, en dichas regiones cerebrales el tratamiento con estrógenos no modificó la unión al SERT a nivel del estriado no lesionado. Es posible que transcurrido un período prolongado desde la ovariectomía, el SERT estriatal no responda a los estrógenos, en tanto que el SERT ubicado en la corteza cingulada conservaría cierto nivel de respuesta. Los autores propusieron que el estradiol interviene en la actividad serotoninérgica en pacientes con EP y que su administración podría ser útil en pacientes con EP que padecen depresión. De hecho, se halló una asociación entre la disminución de la unión al SERT y el estado de ánimo negativo, en tanto que la depresión mayor se asoció con una disminución de la disponibilidad de SERT en el tálamo. A su vez, esto se correlacionó con un nivel elevado de ansiedad. De todos modos, la obtención de resultados concluyentes al respecto se ve limitada por cuestiones metodológicas.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la utilización de una cantidad reducida de animales. En segundo lugar, la lesión inducida fue unilateral pero no puede descartarse un efecto sobre el hemisferio cerebral no lesionado. Además, el costo elevado de los animales no permitió incluir un grupo con lesión bilateral o sin lesión alguna. La información disponible permite indicar que la ovariectomía de tres años de evolución disminuye el nivel de SERT en el tejido cerebral de los macacos. En dichos casos, el tratamiento con 17 beta estradiol puede normalizar

dichos niveles en el giro cingulado. En cambio, no se observó un aumento de los niveles en el estriado y el núcleo *accumbens*. Lo antedicho resulta importante para la población de pacientes con EP ya que la mayoría de las mujeres afectadas generalmente no se encuentran en edad fértil. Por último, los autores destacan la importancia de la modulación serotoninérgica estriatal en caso de EP y la asociación entre los niveles adecuados de SERT y el buen desempeño de los pacientes.

Conclusión

El nivel de SERT en monas ovariectomizadas a largo plazo con hemiparkinsonismo disminuye en la corteza cerebral anterior, el núcleo *accumbens* y el estriado del hemisferio cerebral lesionado en comparación con el hemisferio sano. La administración de 17 beta estradiol aumentó el nivel de SERT en la corteza del giro cingulado anterior de ambos hemisferios. Es posible que en monas ovariectomizadas a largo plazo con hemiparkinsonismo disminuya la respuesta del SERT a los estrógenos. Puede sugerirse que los estrógenos intervienen en la actividad serotoninérgica en pacientes con EP y que sus efectos pueden ser beneficiosos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138675

4 - Trastornos del Lenguaje en la Enfermedad de Alzheimer y Beneficios de los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa

Ferris S, Farlow M

New York University, Nueva York, EE.UU.

[*Language Impairment in Alzheimer's Disease and Benefits of Acetylcholinesterase Inhibitors*]

Clinical Interventions in Aging 8:1007-1014, Ago 2013

Los trastornos del lenguaje son frecuentes en la enfermedad de Alzheimer y, por lo general, aparecen tempranamente en el curso de la demencia. La información disponible sugiere que los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejorarían el lenguaje en los pacientes con demencia de Alzheimer moderada o grave.

Se estima que 35 millones de personas en todo el mundo padecen enfermedad de Alzheimer (EA), la etiología más común de demencia. En la medida en que la población de edad avanzada se incrementa, la frecuencia de la EA será cada vez más alta, con consecuencias sumamente desfavorables para los enfermos, la sociedad y los sistemas de salud. Habitualmente, la EA progresa desde la forma leve hasta la demencia avanzada; el deterioro cognitivo progresivo es el síntoma fundamental de la EA. Éste se manifiesta como pérdidas transitorias de la memoria y trastornos de la atención, de la concentración, de la orientación y del juicio y anomalías visuales y espaciales, de la función ejecutora y del lenguaje.

Aunque todavía no se dispone de información precisa, se considera que los trastornos del lenguaje (afasia) ejercen efectos más desfavorables, respecto de otras alteraciones cognitivas, sobre la progresión de la EA moderada a la EA grave. En este escenario, la afasia progresiva primaria (uno de los principales tipos de demencia frontotemporal), es uno de los diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta. Incluso así, diversos estudios demostraron que el 22% al 28% de los casos de afasia progresiva primaria obedecen a EA. En la presente revisión, los autores resumen la información disponible acerca de los trastornos del lenguaje en la EA y las alternativas terapéuticas.

Trastornos del lenguaje en la EA

Los trastornos del lenguaje en la EA obedecen a la declinación del procesamiento semántico y pragmático del habla. El procesamiento semántico involucra las palabras y su significado; las dificultades en la selección y comprensión de las palabras son anormalidades características a este nivel. El procesamiento pragmático, en cambio, tiene que ver con la adaptación del lenguaje a la situación social. El deterioro del procesamiento pragmático se torna más grave aun cuando los enfermos presentan, también, alteraciones de la memoria y de la concentración y desinhibición. Los dos niveles, sin embargo, interactúan entre sí.

En las primeras etapas de la EA se observan trastornos sutiles del lenguaje; en cambio, el desempeño sintáctico y el fonológico estarían relativamente preservados, de modo tal que la disfunción de ciertos dominios no lingüísticos, por ejemplo el de la atención y el del control ejecutivo, tendría un papel etiopatogénico importante. En las primeras etapas de la enfermedad predominan los trastornos del léxico y la pérdida de la fluencia verbal y de la comprensión del lenguaje, en tanto que en las fases moderada y grave, dichos trastornos se agravan aun más y aparecen paráfrasis semánticas. La ecolalia y la estereotipia verbal caracterizan las formas más graves.

Influencias psicológicas de los trastornos del lenguaje en los pacientes y sus familiares

Las alteraciones del lenguaje complican la expresión de las necesidades y ocasionan un deterioro sustancial de la calidad de vida y de la interacción social. Las consecuencias sobre los familiares y las personas a cargo de los enfermos también son considerables. En la medida en que los trastornos del lenguaje se tornan más graves, los enfermos dependen más de terceros para el desempeño de las actividades cotidianas. En un estudio, las anormalidades del lenguaje se asociaron con compromiso más grave de la calidad de vida, respecto del cáncer, luego de considerar la edad, el sexo y otras enfermedades asociadas. Asimismo, los trastornos del lenguaje parecen ser un factor predictivo de la mortalidad.

Se ha visto que las anormalidades del lenguaje se asocian con síntomas conductuales y psicológicos de demencia. El compromiso del lenguaje de expresión se vincula con ilusiones y depresión.

Medición de los trastornos del lenguaje en la EA

Las escalas específicas son fundamentales para establecer el diagnóstico y el estadio de la enfermedad, así como también para conocer la respuesta al tratamiento. Los distintos dominios del lenguaje, es decir la capacidad para asignar nombres a los objetos, la repetición de las palabras y de las oraciones, la comprensión, la lectura y la escritura se valoran con instrumentos puntuales, por ejemplo con el *Boston Naming Test*. Para la EA leve a moderada, la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y la subescala cognitiva de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) permiten valorar específicamente la memoria, el lenguaje y la acción. La ADAS-cog, con once secciones y tres dominios, se considera la herramienta estándar para valorar la función cognitiva en la EA leve a moderada. En cambio, en la EA moderada a grave, la MMSE y la ADAS-cog no son suficientemente sensibles como para conocer la progresión de la enfermedad. Además, ninguna de estas escalas es específica para el lenguaje.

La *Severe Impairment Battery* (SIB) es útil para valorar nueve dominios cognitivos, entre ellos el lenguaje; el instrumento es sensible, confiable y válido y se completa en sólo 30 minutos. La subescala de lenguaje (SIB-L) es particularmente eficaz para conocer la función del lenguaje en los enfermos con EA moderada a grave. A partir de los datos de cuatro estudios que compararon la eficacia de la memantina, respecto del placebo, en enfermos con EA moderada a grave se comprobó una alta correlación entre la SIB-L (21 de las 24 secciones de la SIB) y la SIB total ($r = 0.943$). En otro estudio que evaluó la eficacia del donepecilo, en dosis de 23 mg y de 10 mg diarios, se confirmó la utilidad de la subescala SIB de 21 secciones. Asimismo, las subescalas SIB se correlacionaron bien con la MMSE; en cambio se encontró una correlación débil a moderada con el *Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory* (ADCS-ADL) y la *Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus caregiver input* (CIBIS-plus). Los datos en conjunto indican que la función cognitiva, valorada con la MMSE, se relaciona fuertemente con las funciones del lenguaje determinadas con las subescalas SIB; sin embargo, existen diferencias en la progresión temporal de los cambios de la función cognitiva y del lenguaje. El estado funcional y las modificaciones asociadas con el tratamiento se correlacionan débilmente.

Beneficios de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la función del lenguaje

El donepecilo, la rivastigmina y la galantamina son los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa actualmente aprobados por la *US Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la EA leve a moderada. El primero de ellos también se utiliza en los enfermos con EA moderada a grave. Aunque estos agentes se indican desde hace más de 10 años, sus efectos sobre el lenguaje aún no se conocen con precisión; la mayoría de los trabajos al respecto evaluaron la eficacia de los IAC sobre la función cognitiva.

Donepecilo

Diversos trabajos evaluaron el efecto del donepecilo, en dosis de 10 mg por día, en los pacientes con EA moderada a grave. Los enfermos asignados al tratamiento con donepecilo durante seis meses presentaron mejoría en ocho de los nueve dominios del SIB; las diferencias entre el donepecilo y el placebo fueron significativas. En varios estudios, los pacientes tratados con donepecilo presentaron mejoría del lenguaje, en tanto que los enfermos asignados a placebo presentaron deterioro.

Recientemente, la FDA aprobó la utilización del donepecilo en dosis de 23 mg por día en los enfermos con EA moderada a grave, sobre la base de los resultados de un amplio estudio internacional y a doble ciego en el cual se comparó el efecto de la dosis alta, respecto de 10 mg diarios de donepecilo. En el análisis *post hoc* se aplicaron las subescalas del lenguaje de la SIB. Luego de 24 semanas de terapia, el donepecilo en dosis de 23 mg por día se asoció con mejoría de la función del lenguaje, en tanto que los enfermos asignados a la dosis inferior tuvieron deterioro. Los beneficios de la dosis más alta se produjeron en los sujetos con EA más avanzada (MMSE de 0 a 16 puntos). En el ensayo, el donepecilo en dosis de 23 mg por día mejoró en 0.8 puntos más la función del lenguaje, respecto de la dosis más baja. Sin embargo, la relevancia clínica de la diferencia observada no se evaluó.

Posiblemente, añaden los autores, las ventajas de la dosis más alta de donepecilo tengan que ver con una mayor inhibición de la acetilcolinesterasa y, por ende, con aumento de la función colinérgica en las regiones del cerebro que controlan el habla y el lenguaje; la mejoría de la transmisión colinérgica en regiones que participan en la memoria y en la atención también podría contribuir a los beneficios observados. Se requieren más estudios prospectivos para establecer conclusiones firmes en este sentido.

Rivastigmina

La rivastigmina, por vía oral o por vía transdérmica, se utiliza desde 2000 y 2007, respectivamente, para el tratamiento de la EA leve a moderada. Sin embargo, los efectos del fármaco sobre el lenguaje se conocen poco. En un estudio retrospectivo controlado con placebo, el lenguaje se deterioró tanto en los enfermos tratados con rivastigmina como también en el grupo placebo. Sin embargo, la declinación fue sustancialmente menos importante en los enfermos que recibieron las dosis más altas de rivastigmina (6 a 12 mg por día). En otro estudio, el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina tendió a mejorar el lenguaje, en los pacientes con EA leve a moderada, respecto del placebo.


Galantamina

En un estudio en pacientes con EA grave, la terapia con galantamina se asoció con mejoría de seis de los

nueve dominios del SIB; se comprobaron ventajas respecto del placebo en la memoria, la ejecución y la función visual y espacial.

Conclusiones

Los trastornos del lenguaje son una de las primeras anomalías del deterioro cognitivo en los pacientes con EA; aunque los trabajos con los inhibidores de la acetilcolinesterasa no evaluaron específicamente los efectos del tratamiento sobre esta función, los análisis *post hoc* sugieren que estos agentes podrían ser eficaces. Los estudios futuros, prospectivos y con escalas específicas de medición, sin duda, aportarán información importante en este contexto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138683

5 - Papel del Levetiracetam por Vía Intravenosa para el Tratamiento de las Convulsiones Agudas en los Neonatos Pretérmino

Khan O, Cipriani C, Kirmani B y colaboradores

Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Temple, EE.UU.

[Role of Intravenous Levetiracetam for Acute Seizure Management in Preterm Neonates]

Pediatric Neurology 49(5):340-343, Nov 2013

En el estudio retrospectivo en 12 neonatos pretérmino con convulsiones agudas, el tratamiento con levetiracetam fue eficaz y seguro.

La frecuencia de convulsiones, en los neonatos pretérmino, es de 11 por cada 1 000 nacidos vivos, seis veces más alta que la que se registra en los recién nacidos a término. El trastorno predice el desarrollo neurológico. Sólo unas pocas drogas han sido evaluadas para el tratamiento de las convulsiones neonatales; la información disponible hasta la fecha no sugiere que ninguna sea superior en eficacia a las restantes. Sin embargo, la falta de respuesta al tratamiento es un hecho habitual que obliga a considerar nuevas opciones de terapia.

La encefalopatía hipóxica isquémica, la hemorragia intracraneal, las infecciones del sistema nervioso central y las anomalías metabólicas son las principales causas de las convulsiones neonatales. El fenobarbital y la fenitoína son los únicos fármacos aprobados por la *US Food and Drug Administration* para el tratamiento de las convulsiones neonatales; no obstante, sólo son eficaces en menos del 50% de los enfermos y se asocian con efectos adversos de consideración.

El levetiracetam es un nuevo fármaco antiepiléptico con farmacocinética lineal, metabolismo renal y escasa unión a las proteínas del plasma. En dos estudios en modelos animales, a diferencia del fenobarbital, el levetiracetam no indujo apoptosis de las células nerviosas cerebrales; el levetiracetam por vía intravenosa

ha sido aprobado en 2006 para el tratamiento de los enfermos de más de 16 años, en tanto que el uso por vía oral se aprobó en 2012 para las convulsiones de inicio parcial en los niños de un mes de vida o más. Sin embargo, aunque no ha sido aprobado en otros contextos, el levetiracetam es ampliamente utilizado para el tratamiento de las convulsiones neonatales y de los trastornos convulsivos en pediatría. En el presente trabajo, los autores comunican su experiencia en este sentido.

Pacientes y métodos

Se incluyeron neonatos pretérmino, nacidos antes de la semana 37 de gestación, tratados con la primera dosis de levetiracetam por vía intravenosa en el período neonatal, es decir entre los días 0 y 28 de vida. Los pacientes con estas características se identificaron mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas, entre 2007 y 2011. Además de la información clínica, se tuvieron en cuenta los hallazgos del electroencefalograma y las dosis de levetiracetam. Se consideraron el sexo, la etnia, la edad gestacional, el peso al nacer, el puntaje de Apgar, la etiología y el tipo de las convulsiones, las indicaciones para el tratamiento con levetiracetam por vía intravenosa, las dosis de carga y de mantenimiento, las drogas antiepilépticas utilizadas con anterioridad, la respuesta al tratamiento, los efectos adversos durante la infusión del fármaco o después de ella, las medicaciones indicadas al momento del alta y la evolución clínica a los 2, 4 y 6 meses.

El criterio principal de valoración fue la respuesta, clínica o electroencefalográfica, al tratamiento; también se consideró la evolución a las 24 horas de la administración de la dosis de carga y el intervalo hasta la remisión completa del trastorno convulsivo.

Resultados

Fueron analizados 12 recién nacidos pretérmino (ocho niñas y cuatro varones); cinco pacientes eran de raza blanca, otros cinco de origen hispano, y los dos restantes eran afroamericanos. Las edades gestacionales fueron de 23.3 a 36 semanas (media de 32.39). El peso al nacer fue de 0.62 a 2.96 kg (1.98 kg en promedio). Los puntajes del Apgar al minuto y a los cinco minutos fueron de 0 a 9 (media de 2.75) y de 0 a 9 (4.67 en promedio), respectivamente.

El 42% de los enfermos (n = 5) presentaron convulsiones neonatales secundarias a encefalopatía hipóxica isquémica; el 25% tuvo convulsiones por hemorragia intracraneal, en el 25% la causa fue desconocida y en el 8% las convulsiones se presentaron en asociación con encefalitis por el virus herpes simple. Todos los pacientes presentaron confirmación electroencefalográfica y todos fueron controlados hasta 24 horas después de la remisión del cuadro. La mayoría de los neonatos presentó convulsiones parciales, en ocasiones con generalización secundaria.

Ocho pacientes recibieron levetiracetam por la persistencia electroencefalográfica del trastorno convulsivo en el contexto del tratamiento con fenobarbital; en tres enfermos, el levetiracetam

se indicó como primera opción de terapia. En un paciente, el levetiracetam se utilizó después del cese de las convulsiones, en respuesta a la terapia con fenobarbital.

Siete neonatos (58%) fueron tratados con una dosis de carga de 50 mg/kg de levetiracetam por vía intravenosa; en estos pacientes el tratamiento se continuó con una dosis de mantenimiento de 25 mg/kg cada 12 horas. En cinco enfermos, la dosis de carga y de mantenimiento fue de 25 mg/kg.

Nueve pacientes habían sido tratados con fenobarbital durante 2.2 ± 2.48 días antes del tratamiento con levetiracetam (0 a 7 días); tres enfermos recibieron inicialmente levetiracetam. Seis enfermos recibieron fenobarbital y levetiracetam en simultáneo; los pacientes permanecieron tratados con levetiracetam más algún otro fármaco anticonvulsivo por 1.22 ± 1.56 días (0 a 5 días).

La respuesta aguda se valoró a las 24 horas de la administración de la dosis de carga de levetiracetam; nueve de los once neonatos tratados (82%) respondieron en el transcurso de las 24 horas. En cuatro de los once pacientes la remisión completa de las convulsiones se produjo luego de la administración de la dosis de carga; en 9 enfermos la respuesta se logró en el transcurso de las primeras 24 horas, en tanto que en 10 pacientes se alcanzó a las 48 horas, y en otros 10 a las 72 horas. El índice de respuesta a las 72 horas fue del 91% (10 de 11).

No se registraron efectos adversos durante las infusiones o después de ellas; tampoco se observaron cambios en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial o en el estado respiratorio. Ningún paciente presentó irritabilidad o somnolencia asociadas con la terapia.

Siete enfermos fueron dados de alta con levetiracetam por vía oral; un paciente abandonó el hospital con terapia combinada con levetiracetam y fenobarbital. Cuatro pacientes no recibieron medicación alguna luego del alta.

Once de los 12 pacientes fueron controlados hasta seis meses después del tratamiento con levetiracetam por vía intravenosa; seis de ellos estuvieron libres de convulsiones y pudieron interrumpir el uso de los fármacos antiepilépticos. Tres niños tuvieron remisión del cuadro en el contexto del tratamiento con levetiracetam por vía oral, en tanto que dos enfermos persistieron sintomáticos a pesar de la terapia. En un paciente no se dispuso de información para el seguimiento. Ningún paciente presentó efectos adversos durante el período de observación.

Discusión

Los datos del presente estudio sugieren que el levetiracetam por vía intravenosa representa una alternativa válida para el tratamiento de las convulsiones, en los recién nacidos antes de término. El crecimiento y el desarrollo cerebral tienen lugar rápidamente en el período neonatal, en combinación con la maduración fisiológica de las sinapsis neuronales. Por estos motivos, la neuroprotección es fundamental en esta etapa crítica del desarrollo neurológico.

Si bien el fenobarbital sigue siendo la terapia de primera línea para el tratamiento de las convulsiones neonatales, los estudios con animales revelaron apoptosis neuronal en relación con este fármaco. Asimismo, se han demostrado efectos adversos neurológicos a largo plazo. El levetiracetam, en cambio, se asoció con efectos neuroprotectores en modelos murinos de daño cerebral hipóxico-isquémico.

El índice de respuesta, en el presente trabajo, fue del 82% en las primeras 24 horas; en cambio, el tratamiento con fenobarbital y fenitoína se asocia con índices inferiores al 50%. La administración intravenosa de levetiracetam se toleró muy bien, tal como ha sido referido en varios estudios retrospectivos y en una investigación prospectiva. El único efecto adverso asociado con el fármaco es la somnolencia.

Las propiedades farmacológicas y el perfil de eficacia y tolerabilidad han motivado que el fármaco se utilice cada vez más en situaciones para las cuales aún no ha sido aprobado. El seguimiento a los seis meses, en la presente investigación, no reveló efectos adversos inesperados.

La falta de información acerca de la gravedad de las convulsiones de los pacientes tratados fue una limitación del estudio; de hecho, la remisión espontánea (un fenómeno frecuente) no pudo descartarse. Sin embargo, los autores destacan que, por lo general, el levetiracetam se indicó en los enfermos que no respondieron favorablemente a los fármacos convencionales. El escaso número de enfermos estudiados es, sin duda, otra limitación importante. Sin embargo, los resultados sumamente alentadores justifican el diseño de estudios prospectivos futuros a mayor escala para establecer con precisión el papel de este agente en el tratamiento de las convulsiones neonatales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138690

6 - Los Pacientes con Depresión Bipolar Tienen Fallas en la Activación e Inactivación de Regiones Corticales durante la Realización de Tareas de Memoria de Trabajo

Fernández-Corcuera P, Salvador R, Pomarol-Clotet E y colaboradores

Benito Menni Complex Asistencial en Salut Mental, Barcelona, España

[Bipolar Depressed Patients Show both Failure to Activate and Failure to De-Activate During Performance of a Working Memory Task]

Journal of Affective Disorders 148(2-3):170-178, Jun 2013

En los pacientes con depresión bipolar existe una disfunción a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral y a nivel de la red de memoria de trabajo; a su vez, hay una falta de inactivación de la corteza frontal medial que forma parte de la red neuronal por defecto.

Según algunos estudios realizados a pacientes con trastorno bipolar en su fase depresiva que fueron evaluados con resonancia magnética funcional, se constató una reducción de la circulación sanguínea

y del metabolismo cerebral en regiones de la corteza cingulada anterior y de la corteza prefrontal cuando estos sujetos se encontraban en reposo.

Recientemente se ha descrito a la denominada red neuronal por defecto (RND), que está conformada por distintas regiones cerebrales que tienen la característica común de activarse cuando una persona no realiza actividad cognitiva consciente alguna y de inactivarse durante la realización de tareas cognitivas. Se presume que la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada posterior, la corteza parietal inferior, el hipocampo y la corteza temporal lateral son áreas que forman parte de esta RND.

Sobre la base de diversos estudios de investigación, se postula que la disfunción de la RND está relacionada con la presencia de distintos trastornos psiquiátricos, entre los que se destacan la esquizofrenia, el autismo y el deterioro cognitivo. A su vez, se ha establecido que los pacientes con depresión mayor unipolar presentan alteraciones a nivel de la RND, entre las que se mencionan la falta de inactivación, predominantemente a nivel de la corteza frontal medial, y la presencia de patrones alterados en la activación cerebral en reposo; sin embargo, no existen a la fecha estudios similares en pacientes con depresión bipolar.

El objetivo de este estudio fue analizar los patrones de activación e inactivación en distintas regiones cerebrales de pacientes con trastorno bipolar en su fase depresiva, los cuales fueron evaluados durante la realización de tareas de memoria de trabajo.

Métodos

Se incluyeron a 41 sujetos con diagnóstico de depresión bipolar según el DSM-IV; el grado de depresión que cursaban fue evaluado mediante la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). La mayoría de los pacientes recibían como tratamiento farmacológico estabilizadores del ánimo y antidepresivos. A su vez, participaron 41 sujetos sanos como grupo control.

A todos los participantes se les aplicó la *n-back*, prueba que permite evaluar la memoria de trabajo. A cada uno se le mostraba una pantalla en la cual se proyectaban 24 letras de forma secuencial y aleatoria. Dentro de la secuencia se repetían 5 letras cuya posición debía señalar el sujeto evaluado. La prueba se denominaba *1-back* o *2-back* según el número de repeticiones que la persona debía memorizar.

Se utilizó como método de análisis de toma de decisiones el índice de sensibilidad (d') de la teoría de detección de señales (TDS), en la cual un valor elevado de d' indica una capacidad mayor para discriminar entre aciertos verdaderos y falsos distractores.

A cada uno de los sujetos se le realizó una resonancia magnética ecoplanar de 1.5 teslas con la adquisición de imágenes con contraste BOLD (*blood oxygenation level-dependent*).

Resultados

El promedio de edad de los pacientes bipolares y de los sujetos del grupo control fue 40.39 y 40.27 años,

respectivamente; hubo predominio del sexo masculino en ambos grupos (23/41 y 24/41, en el mismo orden) y no hubo diferencias significativas en cuanto al coeficiente intelectual cuando fueron evaluados con la prueba de acentuación de palabras.

En comparación con el grupo de sujetos sanos, los pacientes con trastorno bipolar depresivo obtuvieron puntajes menores en la *1-back* (media de $d' = 3.75$, desviación estándar [DE] = 1.21 frente a una media de $d' = 4.39$, DE = 0.69 en los individuos del grupo control) y en la *2-back* (media de $d' = 2.32$, DE = 1.05 frente a una media de $d' = 3.29$, DE = 0.81; $p < 0.001$).

Al analizar los estudios de resonancia magnética funcional, en el grupo de sujetos sanos se observó que durante la *2-back* se activaron las siguientes regiones cerebrales: la corteza insular bilateral con extensión hacia áreas del opérculo motor frontal y del giro precentral hasta alcanzar a la corteza prefrontal dorsolateral y al área motora suplementaria; el vermis y los hemisferios cerebelosos con extensión bilateral a regiones temporales, occipitales, a la corteza parietal, a los ganglios basales y al tálamo. Por el contrario, en los individuos con trastorno bipolar en fase depresiva se observó una menor activación en dichas regiones.

Las regiones cerebrales que se inactivaron durante la realización de las pruebas cognitivas establecidas en el grupo de sujetos sanos fueron: la corteza cingulada anterior bilateral, las regiones de la corteza frontal medial, el giro cingulado posterior, los polos temporales bilaterales con extensión hacia el hipocampo, al parahipocampo y a las amígdalas. En el grupo de pacientes depresivos, las regiones que se activaron fueron: la corteza cingulada posterior, la precuña y un área pequeña a nivel de la corteza frontal medial y de la ínsula izquierda, lo que demostró que estos individuos tuvieron fallas en la inactivación de la corteza medial prefrontal, área que corresponde a la RND.

La activación de la corteza prefrontal dorsolateral fue inversamente proporcional a los puntajes en la HRSD y en la MADRS.

Discusión

El análisis del grupo de sujetos sanos mostró que durante la realización de la *n-back task* se activaron diversas regiones que forman parte de la red de memoria de trabajo, entre las que se destacan la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza premotora y el área motora suplementaria, la corteza parietal posterior y la región medial del cerebelo.

También se observó la inactivación en distintas áreas correspondientes a la RND (corteza medial prefrontal, corteza cingulada posterior y precuña); sin embargo, también se constató la inactivación de la corteza parietal, el hipocampo y regiones del lóbulo temporal.

En el grupo de pacientes bipolares depresivos la activación en regiones de la corteza prefrontal dorsolateral bilateral fue significativamente menor, hallazgos similares a los registrados en dos estudios anteriores en los que se evaluaron pacientes con depresión unipolar y bipolar durante la realización de tareas de memoria de trabajo.

También se observó una correlación inversa entre la reducción de la activación cerebral a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral y la presencia de síntomas depresivos, independientemente del empleo de la HSRD o de la MADRS para su evaluación.

Un hallazgo relevante fue la falta de inactivación de una amplia región medial de la corteza frontal durante la realización de la *N-back* en el grupo de sujetos depresivos, lo que apoya la hipótesis de que existiría una alteración en la RND de los pacientes bipolares en su fase depresiva. Dicha falta de inactivación de regiones corticales no se correlaciona con el grado de depresión ni con otros síntomas asociados.

Conclusiones

Sobre la base de estos resultados, los autores concluyen que, por un lado, este estudio brinda pruebas que avalan que, en los pacientes con depresión bipolar, existe una disfunción a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral y a nivel de la red de memoria de trabajo. La menor activación de estas regiones apoyaría la teoría de una falta de regulación corticolímbica en la depresión bipolar, lo que a su vez indica que existiría una disminución de la modulación dorsal prefrontal o, en su defecto, una hiperactividad de estructuras paralímbicas.

Por otro lado, sostienen que es el primer estudio que describe la falla en la inactivación de la región medial a nivel de la corteza frontal como indicio de una disfunción de la RND en los pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/136987

7 - Farmacogenética en la Depresión Mayor: Un Metanálisis Exhaustivo

Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Seretti A

University of Bologna, Bologna, Italia

Pharmacogenetics in Major Depression: A Comprehensive Meta-Analysis

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 45:183-194, Ago 2013

La farmacogenética permite evaluar la influencia de los factores genéticos sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo. Hasta el momento se efectuaron estudios de diferentes polimorfismos de los genes que codifican para los transportadores de serotonina y noradrenalina, para los receptores de serotonina y para las enzimas implicadas en el metabolismo de las monoaminas, entre otros.

Si bien el tratamiento antidepresivo resulta efectivo en presencia de trastorno depresivo mayor (TDM) moderado a grave, hasta el momento no se lograron índices de respuesta y remisión adecuados. Esto se debe, entre otros motivos, a la ausencia de factores predictivos fiables de evolución terapéutica. Según la información disponible, los factores genéticos contribuyen a la variabilidad interindividual de respuesta

antidepresiva. No obstante, los estudios al respecto no arrojaron resultados concluyentes.

En concordancia con la teoría monoaminérgica del TDM, los genes candidatos estudiados hasta el momento se vinculan con el sistema monoaminérgico. Por ejemplo, se evaluaron los genes que codifican para los transportadores de serotonina y noradrenalina, para los receptores de serotonina y para las enzimas implicadas en el metabolismo de las monoaminas. Gracias a los nuevos descubrimientos relacionados con la fisiopatología del TDM, el estudio de genes candidatos se extendió al campo de la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y los factores neurotróficos, entre otros.

El presente metanálisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los estudios disponibles sobre los genes candidatos relacionados con la eficacia de los antidepresivos en presencia de TDM.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, PsycINFO, ISIWeb of Knowledge y Gene Prospector. Los artículos de interés fueron aquellos publicados hasta diciembre de 2012.

Resultados

Se recabó información correspondiente al genotipo de 15 polimorfismos ubicados en 11 genes. En nueve de los ensayos y en el estudio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), que fue incluido adicionalmente, se analizó el polimorfismo rs6265 (Val66Met) ubicado en el gen que codifica para el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF). Los resultados indicaron una respuesta terapéutica más favorable ante un genotipo heterocigoto Val/Met en comparación con el genotipo homocigoto Val/Val + Met/Met. Dicha asociación fue aun mayor al considerar únicamente los pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los individuos asiáticos tratados con ISRS. En la mayoría de los casos se analizó el nivel de respuesta en el grupo Val/Met en comparación con el grupo Val/Val. En siete estudios y en el STAR*D se analizó dicho polimorfismo en términos de remisión, pero los resultados no fueron significativos. No obstante, se halló que el índice de remisión más elevado tuvo lugar en pacientes heterocigotos o portadores del alelo Met tratados con ISRS.

El gen *STin2*, que codifica para el transportador de serotonina SLC6A4, fue evaluado en ocho estudios sobre la respuesta al tratamiento. Los genotipos de interés fueron L/L, L/S y S/S. En este caso no se hallaron resultados significativos al tener en cuenta todos los grupos étnicos, pero en el subgrupo de pacientes asiáticos tratados con ISRS los resultados fueron significativos. El polimorfismo rs6295 (C-1019G) del gen *HTR1A* fue evaluado en ocho trabajos sobre la

respuesta al tratamiento y en el estudio STAR*D en cuanto a la remisión. No obstante, no se observaron asociaciones entre dicho polimorfismo de nucleótido único y la respuesta o la remisión ante la administración de antidepresivos.

En cuanto al gen *HTR2A* que codifica para el receptor de serotonina 5HT2A, se evaluó el polimorfismo rs6311 (A-1438G) en términos de respuesta y remisión, aunque los resultados no indicaron la existencia de asociaciones. En cuanto al polimorfismo rs6313, tampoco se observó una asociación con la respuesta o la remisión. En cambio, se observó una asociación entre el polimorfismo rs7997012 y la remisión en el grupo de pacientes tratados con antidepresivos mixtos diferentes de los ISRS con un perfil G/G y G/A en comparación con los pacientes A/A. El polimorfismo rs1805054 del gen *HTR6* que codifica para el receptor de serotonina 5HT6 fue evaluado en tres investigaciones y en el estudio STAR*D. No obstante, no se hallaron datos de interés en términos de asociación entre dicho polimorfismo y la respuesta o la remisión ante el tratamiento antidepresivo.

El polimorfismo 2.6rs1800532 (218A/C) del gen *TPH1* que codifica para la enzima triptófano hidroxilasa 1, implicada en la síntesis de monoaminas, se evaluó en nueve ensayos y en el estudio STAR*D, en términos de respuesta, y en tres estudios y en el STAR*D, en términos de remisión. Los resultados obtenidos no indicaron asociación alguna entre dicho polimorfismo y la respuesta o la remisión ante la administración de antidepresivos.

En tres investigaciones y en el estudio STAR*D se evaluó el polimorfismo rs5569 (G1287A) del gen *SLC6A2* que codifica para el transportador de noradrenalina. Dicho polimorfismo de nucleótido único no se asoció con la respuesta al tratamiento antidepresivo. No se cuenta con información suficiente sobre la asociación entre dicho polimorfismo y la remisión.

El polimorfismo rs4680 (Val158Met) del gen que codifica para la catecol-O-metil transferasa (COMT) se evaluó en cuatro trabajos y en el estudio STAR*D. De acuerdo con la información disponible, no existe asociación alguna entre dicho polimorfismo y los índices de respuesta o remisión. El estudio del polimorfismo rs5443 (825C/T) del gen *GNB3* que codifica para la subunidad Gb3 de la proteína G tampoco se asoció con la respuesta al tratamiento, aunque en una subpoblación de pacientes asiáticos pudo observarse una asociación marginal. No se halló una asociación entre dicho polimorfismo y la remisión.

El estudio del polimorfismo rs1360780 del gen *FKBP5* que codifica para la proteína 5 de unión a la proteína de choque térmico FK506 tuvo lugar en relación con la respuesta al tratamiento. No se halló asociación alguna entre ambas variables. No obstante, al analizar la población según su origen étnico, los individuos caucásicos portadores del alelo T mostraron una respuesta terapéutica algo superior. También se observaron ventajas en términos de respuesta en individuos no caucásicos homocigotos C/C. En cuanto



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

al polimorfismo rs3800373 del mismo gen, no se halló asociación con la respuesta al tratamiento. No obstante, los pacientes de origen caucásico portadores del alelo C presentaron una tendencia de mejoría de la respuesta. Finalmente, se estudiaron los polimorfismos rs1045642 (C3435T) y rs2032582 (G2677T/A) del gen *ABCB1* que codifica para la gluco proteína P. Los resultados correspondientes al primer polimorfismo no indicaron una asociación con la respuesta o la remisión. Respecto del polimorfismo rs2032582, los portadores del alelo T/T presentaron una respuesta superior en comparación con los portadores del alelo G/G.

Discusión

Los resultados de la presente revisión sistemática permiten indicar que la respuesta al tratamiento antidepresivo en los pacientes con depresión mayor es superior en presencia del genotipo heterocigoto Val66Met del gen que codifica para el BDNF. Dicho hallazgo tuvo lugar principalmente en pacientes asiáticos tratados con ISRS y al considerar la remisión. También se observó una respuesta antidepresiva superior en individuos con el alelo HTR2A rs6311 C, SLC6A4 STin2 L/L y GNB3 rs5443 C en individuos asiáticos, FKBP5 rs1360780 T y rs3800373 C en individuos caucásicos y FKBP5 rs1360780 C/C en individuos no caucásicos. La remisión clínica fue algo superior en personas portadoras del alelo HTR2A rs7997012 G y en pacientes caucásicos, así como en presencia del alelo *ABCB1* rs2032582 T.

En investigaciones anteriores se sugirió una asociación entre el polimorfismo BDNF rs6265 y la respuesta favorable al tratamiento antidepresivo. No obstante, no queda claro cuál es el alelo o el genotipo favorable. Tanto el alelo Met como la variante heterocigota Val/Met se asociaron con una respuesta antidepresiva más favorable en comparación con la variante homocigota Val/Val. Los autores del presente estudio sugieren que el genotipo Val/Met se relaciona con una respuesta terapéutica más favorable en comparación con la variante homocigota, especialmente en pacientes tratados con ISRS o de origen asiático.

En el presente metanálisis no se evaluó el polimorfismo 5-HTTLPR del gen *SLC6A4*. No obstante, dicho polimorfismo es el más estudiado en relación con la respuesta al tratamiento antidepresivo. Los resultados de un metanálisis efectuado recientemente indicaron que el polimorfismo predice la respuesta y la remisión ante la administración de antidepresivos a pacientes de origen caucásico. De acuerdo con lo hallado en el presente trabajo, el polimorfismo rs6295 del gen *HTR1A* no tiene un papel importante en términos de respuesta antidepresiva. Asimismo, se confirmó la ausencia de asociación entre el polimorfismo rs6313 y la eficacia del tratamiento antidepresivo.

Tanto el alelo T asociado con el polimorfismo rs1360780 como el alelo C asociado con el polimorfismo rs3800373 del gen *FKBP5* se vincularon con la respuesta antidepresiva. Dicho efecto fue selectivo en la población caucásica. Ambas variantes se asociarían en forma similar con la respuesta

antidepresiva, aunque es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto. En cuanto al gen *ABCB1*, no se halló asociación alguna entre los polimorfismos rs1045642 y rs2032582 y la eficacia del tratamiento antidepresivo. No obstante, los resultados de otros estudios al respecto fueron heterogéneos, lo cual indica la necesidad de contar con más información para obtener conclusiones definitivas.

Entre las limitaciones del presente metanálisis se destaca la inclusión de 15 polimorfismos y la ausencia de aplicación de correcciones ante la realización de análisis múltiples. En segundo lugar, la información correspondiente a cada polimorfismo de interés fue limitada. No se evaluaron las posibles fuentes de heterogeneidad de los estudios incluidos ni se ajustaron los análisis por los factores de confusión. Además, la calidad metodológica fue heterogénea. Finalmente, no se evaluó la mejoría sintomática y sólo se incluyeron estudios publicados y escritos en inglés.

Conclusión

La eficacia del tratamiento antidepresivo en presencia de TDM podría estar modulada por los polimorfismos BDNF rs6265, SLC6A4 STin2, HTR2A rs6311/rs7997012, GNB3 rs5443, FKBP5 rs1360780/rs3800373 y *ABCB1* rs2032582. El origen étnico y el tipo de antidepresivo empleado influyeron sobre los resultados obtenidos. La evaluación de la variabilidad genética y epigenética contribuiría significativamente a la aplicación de los hallazgos farmacogenéticos en la práctica clínica.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138676

8 - Ácido Alfa Lipoico y Control Glucémico en el Tratamiento de la Neuropatía en la Diabetes Tipo 2

Ibrahimasic K

Cantonal Hospital Dr. Ifran Ljubijankic, Bihac, Bosnia

Alpha Lipoic Acid and Glycaemic Control in Diabetic Neuropathies at Type 2 Diabetes Treatment

Medicinski Arhiv 67(1):7-9, Feb 2013

El ácido alfa lipoico se considera una alternativa eficaz para el tratamiento de los pacientes con neuropatía distal sensorimotora, con mejoría significativa de los síntomas subjetivos y, por lo tanto, de la calidad de vida.

La diabetes es la afección metabólica más frecuente en los seres humanos. Esta enfermedad crónica se asocia con índices menores de calidad y expectativa de vida, así como con repercusiones sociales y económicas. Durante su evolución prolongada, la diabetes desencadena complicaciones en la retina, el riñón, el aparato cardiovascular y el sistema nervioso periférico. Más del 50% de los pacientes presenta manifestaciones clínicas de neuropatía diabética, con pérdida progresiva de las fibras nerviosas; en este proceso participan

tanto la hiperglucemia como factores genéticos y ambientales de hipersensibilidad. Las alteraciones del metabolismo de la glucemia inducen mayor producción de sorbitol, con disminución del nivel de mioinositol de las membranas celulares. Más del 80% de los casos de neuropatía diabética se relaciona con compromiso sensoriomotor simétrico y distal. Las manifestaciones sensitivas son precoces y, entre otras, comprenden parestesias, calambres y reducción de la sensibilidad vibratoria, térmica y al dolor. La progresión de la neuropatía provoca signos de disfunción motora con atrofia muscular de las extremidades.

El diagnóstico clínico de neuropatía diabética sensoriomotora, simétrica y distal se establece en función del interrogatorio y el examen físico, con la inclusión de pruebas con monofilamentos. Esta estrategia requiere el uso de filamentos de nailon aplicados en 9 puntos, en forma perpendicular a la superficie cutánea del pie. Los pacientes deben permanecer con los ojos cerrados e informar la sensación de contacto con el monofilamento. La pérdida de la sensibilidad se registra como un punto insensible o negativo y se relaciona con riesgo elevado de neuropatía diabética. El método confirmatorio por excelencia de la presencia de esta complicación de la diabetes consiste en la realización del electromiograma.

El tratamiento de elección para la terapia de los pacientes con neuropatía diabética es la combinación de la terapia física y sintomática con la administración de ácido alfa lipoico. Este antioxidante es soluble tanto en agua como en medios lipídicos; de acuerdo con las recomendaciones actuales, se administran dosis de 600 mg diluidos en solución fisiológica durante 21 días, en forma protegida de la luz. La continuidad de la terapia consiste en la indicación de la misma dosis por vía oral, antes de las comidas, por un período mínimo de 3 meses. En etapas posteriores, la dosis se reduce a 300 mg para la administración a largo plazo. La autora enfatiza en que tanto la detección precoz de la neuropatía diabética y el control adecuado de la glucemia y la presión arterial, como la eliminación del tabaquismo y el alcohol, pueden diferir o ralentizar la progresión de esta complicación.

Métodos y resultados

Con el fin de demostrar el efecto positivo de la terapia con ácido alfa lipoico en términos de las manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética, se llevó a cabo un estudio en el que se incluyeron 20 pacientes con diabetes tipo 2, de entre 39 y 78 años. En todos los casos se completó un interrogatorio con examen clínico, una prueba con monofilamento y la determinación de parámetros de laboratorio (glucemia en ayunas y posprandial y hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]). Los participantes recibieron terapia con antidiabéticos por vía oral e insulina, así como tratamiento con ácido alfa lipoico por un lapso de 4 meses. La cohorte se dividió en dos subgrupos, en función del control glucémico adecuado ($HbA_{1c} < 7\%$) o inapropiado ($HbA_{1c} \geq 7\%$). Se efectuó un control clínico después de transcurrido el período de tratamiento.

La media de edad de los pacientes fue de 58.6 años en el primer grupo y de 55.6 años en los sujetos con control metabólico inadecuado. El tiempo de evolución de la diabetes se calculó, respectivamente, en 13.4 ± 6.6 y 11.2 ± 5.4 años. No se reconocieron diferencias en estas variables y en la distribución por sexos entre ambos subgrupos. En cambio, en la prueba de monofilamento se advirtió que la cantidad de puntos insensibles fue significativamente mayor en los pacientes con mal control metabólico, tanto al comienzo del estudio como después de 4 meses de tratamiento.

Todos los participantes presentaron parestesias antes de la terapia; en el control efectuado a los 4 meses, la prevalencia de este síntoma fue del 60% en el primer subgrupo, contra 90% en los pacientes con mal control metabólico ($p \leq 0.01$). Del mismo modo, se advirtió una menor proporción de casos de dolor nocturno en miembros inferiores en los participantes del primer grupo al finalizar el tratamiento ($p \leq 0.05$).

No se reconocieron diferencias significativas en la atrofia muscular y las dificultades para la deambulación entre ambos grupos después de la terapia. No obstante, se verificó mejoría de las sensaciones subjetivas en los dos subgrupos luego de la administración de ácido alfa lipoico.

Discusión

La diabetes tipo 2 es una enfermedad de prevalencia elevada, cuyas complicaciones agudas y crónicas se correlacionan con efectos deletéreos sobre la calidad de vida de los pacientes. El objetivo del tratamiento de los pacientes diabéticos consiste en restablecer la homeostasis del metabolismo y evitar las complicaciones.

En este estudio se evaluó la administración de ácido alfa lipoico durante 4 meses en un grupo con neuropatía diabética sensoriomotora distal. Tanto en los pacientes con control metabólico adecuado ($HbA_{1c} < 7\%$) como en los participantes con glucohomeostasis inapropiada ($HbA_{1c} \geq 7\%$) se reconoció mejoría de las manifestaciones clínicas de esta afección mediante la terapia con este fármaco. El ácido alfa lipoico, indicado en infusión durante las tres primeras etapas, con un mantenimiento posterior por vía oral, se asoció con mejoría en la proporción de pacientes con parestesias y con reducción del dolor nocturno, la atrofia muscular y las dificultades en la deambulación en ambos subgrupos. La investigadora señala que esta optimización clínica alcanzó resultados superiores en los sujetos con mejor control metabólico.

En el estudio clínico ALADIN I, de diseño aleatorizado y controlado, se había informado que el ácido alfa lipoico se asoció con mejoría de los síntomas de la neuropatía diabética, en comparación con el placebo. En el ensayo ALADIN III, de 7 meses de evolución, se demostró reducción de las manifestaciones de la enfermedad, al comparar la terapia con alfa lipoico con el uso de placebo, en el marco de una terapia parenteral inicial con mantenimiento posterior por vía oral. En un metanálisis de los datos de ambos estudios,

así como de los protocolos SYDNEY I y NATHAN II (n = 1 258), se demostró mejoría de los síntomas de neuropatía diabética con el uso de ácido alfa lipoico, en comparación con el placebo, en términos del *Total Symptom Score*. La autora postula que este fármaco optimiza la microcirculación, con efectos favorables mediados por vasodilatación. La indicación de una infusión de 600 mg diarios de ácido alfa lipoico por vía intravenosa, durante 3 semanas, con continuidad posterior del tratamiento por vía oral, no se asoció con efectos adversos relevantes.

Conclusiones

El ácido alfa lipoico se considera una alternativa eficaz para el tratamiento de los pacientes con neuropatía distal sensoriomotora, con mejoría significativa de los síntomas subjetivos y, por lo tanto, de la calidad de vida. Este efecto beneficioso es más acentuado en los individuos con mejor control metabólico. La infusión inicial y el tratamiento de mantenimiento por vía oral durante 4 meses resultaron bien tolerados. La investigadora destaca que los resultados obtenidos son congruentes con la bibliografía y las investigaciones realizadas en la actualidad.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139251



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

9 - Diferencias entre los Sexos en los Parámetros Cardiovasculares durante la Privación del Sueño

Matos G, Tenório N, Andersen M y colaboradores

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 44(1):34-38, Jul 2013


Los patrones del sueño difieren en función del sexo, tanto en sujetos sanos como enfermos. La privación del sueño se correlaciona con cambios conductuales, neuroquímicos y genéticos. Se reconoce que el sueño es un modulador de otras variables fisiológicas, como la función cardiovascular. En ese sentido, se admite una mayor incidencia de afecciones cardiovasculares en los hombres, que se atribuye a factores protectores hormonales en las mujeres. Asimismo, la sensibilidad de los barorreceptores es modulada por las hormonas femeninas; la reducción en la sensibilidad de estos receptores se ha asociado con alteraciones de la regulación de la presión arterial y mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, se cuenta con escasos datos científicos en relación con las diferencias entre los sexos en términos de la respuesta cardíaca a la privación del sueño.

En el presente ensayo, se llevó a cabo una experiencia en la que se incluyeron ratas machos y hembras de 3 meses de vida, criadas en condiciones convencionales de laboratorio y con ciclos iniciales de sueño y vigilia de 12 horas. Se simuló en algunos ejemplares la privación paradójica del sueño durante 96 horas, en forma equivalente a lo experimentado en seres humanos en quienes los eventos sociales y la demanda laboral motivan este proceso. En otro subgrupo se provocó una restricción crónica del sueño en períodos de 18 horas durante 21 días, con un protocolo convencional que revelaba esta afección en los seres humanos. Tanto en los animales expuestos a estas medidas como en los ejemplares de control, se procedió al cateterismo femoral para estimar la media de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en condiciones basales y tras la administración de fenilefrina y nitroprusiato sódico. En función de los valores obtenidos, se calculó la sensibilidad de los barorreceptores para cada roedor. Se obtuvieron, además, muestras para estimación de los niveles circulantes de adenocorticotrofina (ACTH).

Se verificó que los protocolos de privación del sueño provocaron variaciones significativas en función de la duración de la intervención y del sexo de los ejemplares. La privación paradójica del sueño se vinculó con un incremento de la frecuencia cardíaca y de la concentración de ACTH en machos y hembras, si bien la reducción de la respuesta en términos de la taquicardia sólo alcanzó proporciones significativas en los ejemplares masculinos. Además, se observó que el

insomnio crónico se relacionó con un incremento de la presión arterial media y una disminución de la respuesta en términos de la bradicardia en todos los grupos. Se advirtió que los efectos de la privación del sueño resultaron más destacados en los machos. Se postula que el aumento de la ACTH era atribuible a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal como consecuencia de la privación del sueño, con ulterior estimulación del sistema nervioso autónomo y aumento secundario de la frecuencia cardíaca. Se consideraron relevantes las alteraciones en la respuesta en términos de la taquicardia en las ratas macho durante la privación paradójica del sueño, en el marco de la importancia de la sensibilidad de los barorreceptores como marcador de enfermedad cardiovascular.

En conjunto con la información descrita en estudios previos, se concluye que los efectos de la privación del sueño sobre los parámetros cardiovasculares se asocian con el protocolo elegido para demostrar la deficiencia del sueño, mientras que el sexo puede modular estos efectos. Se propone la aplicación de este modelo experimental para investigar la relación entre el sueño y las variables cardiovasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138670

10 - La Correlación entre la Depresión y la Proteína Nuclear de las Células Dendríticas Tipo 1 Depende de la Etnia

Li H, Wang Y, Xu Z y colaboradores

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 45:7-10, Ago 2013

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por su heterogeneidad y su curso clínico variable. Se señala la existencia de factores hereditarios en el trastorno depresivo mayor; se postula que la identificación de los genes relacionados con la susceptibilidad para esta enfermedad podría ser útil para definir los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En este contexto, se ha descubierto en forma reciente la proteína nuclear de las células dendríticas tipo 1 (DCNP1), cuyo gen se encuentra en el cromosoma 5. La proteína DCNP1 se localiza de manera conjunta con la hormona liberadora de corticotrofina en las neuronas del núcleo paraventricular. Ambas moléculas se encuentran reguladas en aumento en los individuos con depresión, al tiempo que se ha sugerido que los polimorfismos de nucleótidos simples (PNS) del gen *DCNP1* podrían vincularse con el trastorno depresivo mayor, al menos en la población británica.

En el presente estudio, se describen los resultados de un análisis de genotipificación efectuado en una cohorte de pacientes de origen chino de la etnia Han,



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

en la que se incluyeron sujetos con trastorno depresivo mayor ($n = 574$) e individuos de control ($n = 642$). Se evaluaron 8 PNS del gen *DCNP1*, correspondientes a las variaciones genéticas de mayor prevalencia. Dada la eventual diferencia en el potencial genético entre diversos grupos étnicos, se complementó la evaluación con un metanálisis de los estudios disponibles acerca de la asociación entre el gen *DCNP1* y el trastorno depresivo mayor.

Se demostró que el PNS rs10061623 se asociaba en forma inicial y significativa con la depresión mayor en mujeres de la etnia Han; no obstante, la correlación estadística perdía su nivel de significación tras la aplicación de una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. No fue posible comprobar otras diferencias significativas para los restantes haplotipos entre los sujetos de control y los pacientes con depresión. Se advirtió que el PNS rs12520799 no se asoció con una mayor incidencia de trastorno depresivo mayor en los individuos del etnia Han, en contraposición a los datos descritos en estudios previos en los que participaron sujetos de etnia británica. Se agrega que, de acuerdo con los resultados del metanálisis complementario de dos estudios, este PNS no se asociaría con la depresión mayor en los pacientes de origen chino.

Por consiguiente, se postula que la correlación entre las variaciones genéticas de la proteína DCNP1 y el trastorno depresivo mayor parece suceder sólo en la población europea. Se admite, de todos modos, que la escasa cantidad de información disponible es un motivo para la realización de futuros estudios con mayor número de participantes, en especial con la inclusión de cohortes de origen asiático.

Sobre la base de estudios previos y de los contenidos del presente análisis, se concluye que la correlación entre la proteína DCNP1 y el trastorno depresivo mayor depende de factores étnicos. De esta forma, los PNS para el gen *DCNP1* no desempeñarían un papel relevante en la susceptibilidad genética para la depresión en pacientes de la etnia Han.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138673

11 - El Parkinsonismo es una de las Posibles Complicaciones del Hematoma Subdural

Ellul M, Cross J, Barker R y colaboradores

Journal of Clinical Neuroscience 20(7):1022-1024, Jul 2013

Se describe el caso de una mujer de 53 años que consultó por cefalea constante y progresiva de localización frontoparietal de 10 días de evolución. Si bien el examen clínico fue normal, se identificó en una tomografía computarizada la presencia de un hematoma subdural derecho con desplazamiento de la línea media. Se procedió a la evacuación quirúrgica, con preservación de un colgajo óseo craneal en la pared abdominal para posterior reconstrucción. La

enferma requirió una internación prolongada en el área de cuidados intensivos neurológicos como consecuencias de complicaciones (convulsiones, neumonía). Asimismo, durante la evolución, la paciente experimentó deterioro del estado de conciencia y eventos convulsivos, atribuidos a un absceso del colgajo óseo craneal preservado en la pared abdominal. A pesar de la mejoría inicial, la enferma presentó una nueva neumonía intrahospitalaria que motivó su nuevo ingreso al área de cuidados intensivos neurológicos.

En esa etapa, se advirtieron signos de parkinsonismo bilateral, que incluían temblor, bradicinesia, rigidez, hipomimia y signo de la rueda dentada, no atribuibles al uso de fármacos. Mediante estudios por imágenes, se demostró menor visualización del cuerpo estriado a nivel bilateral, con predominio derecho. Se intentó una prueba terapéutica con co-careldopa (25 mg/100 mg, en 5 tomas diarias) y cabergolina (7 mg diarios), con mejoría de la rigidez axial y posterior optimización de otras manifestaciones clínicas durante el seguimiento. En virtud de la asociación de deficiencias en la memoria de trabajo y la atención, se trasladó a un centro de rehabilitación en el que permaneció durante 5 meses. Fue dada de alta, con reincorporación a las actividades de la vida diaria, resolución completa del parkinsonismo y realización de la craneoplastia de reparación sin complicaciones posteriores.

La aparición de un síndrome parkinsoniano de comienzo agudo es poco frecuente y se vincula con infecciones, alteraciones metabólicas, fármacos o lesiones estructurales. Sin embargo, en el caso clínico descrito, no se informaron infecciones intracraneales, uso de medicamentos asociados con extrapiramidismo, anomalías metabólicas o lesiones en el cuerpo estriado. El mecanismo por el cual un hematoma subdural podría desencadenar parkinsonismo no ha sido definido, si bien se especula con la participación del efecto de masa ocupante sobre la vía nigroestriatal. Se ha informado que la compresión del mesencéfalo se correlaciona con reducción del recuento de neuronas dopaminérgicas. Del mismo modo, el parkinsonismo podría atribuirse a alteraciones de la circulación, entre las que se citan la interrupción del flujo de la arteria coroidea anterior hacia los ganglios de la base. Se ha propuesto que la presencia de disfunción asintomática de la sustancia *nigra* en forma previa al hematoma subdural podría precipitar el surgimiento de alteraciones del movimiento en pacientes predispuestos. No obstante, no se observaron signos de síndrome parkinsoniano preexistente en esta paciente.

De este modo, se pone énfasis en que el hematoma subdural puede asociarse con numerosas complicaciones clínicas, entre las que se cita la aparición de un síndrome parkinsoniano. Si bien esta alteración es tratable, se advierte que es posible no reconocer su presencia en pacientes gravemente enfermos en el contexto de la unidad de cuidados intensivos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138678

12 - El Levetiracetam Parece una Alternativa Útil para el Tratamiento de las Convulsiones Neonatales

Rakshasbhuvankar A, Rao S, Nagarajan L y colaboradores

Journal of Clinical Neuroscience 20(8):1165-1167, Ago 2013

El levetiracetam es un antiepiléptico de amplio espectro, con un adecuado perfil de seguridad y mínimo riesgo de interacciones con otros fármacos indicados para el enfoque de las convulsiones. La administración de levetiracetam por vía intravenosa no parece asociarse con efectos adversos cardiovasculares o con degeneración secundaria a apoptosis en el cerebro en desarrollo. En consecuencia, se postula que este fármaco podría representar una alternativa promisorio para el tratamiento de las convulsiones en los neonatos.


En esta serie de casos, se describe la evolución de 8 neonatos prematuros o de término con convulsiones que fueron tratados con levetiracetam por vía intravenosa. Todos los pacientes contaban tanto con electroencefalogramas de amplitud integrada como con, al menos, una grabación de videoelectroencefalografía convencional. No se había observado respuesta clínica ante la terapia previa con dos o tres antiepilépticos de uso habitual. Se definió como respuesta muy beneficiosa al tratamiento con levetiracetam a la interrupción o reducción de al menos el 80% de las convulsiones reconocibles en la clínica o en el electroencefalograma, mientras que se consideró a la respuesta como parcial cuando la resolución era inferior a ese valor porcentual.

De acuerdo con los investigadores, la respuesta fue beneficiosa en 6 casos, con 1 neonato que presentó respuesta parcial y un niño en el cual el fármaco no fue eficaz. Si bien la interrupción espontánea de la actividad convulsiva y la presencia de efectos acumulativos con otros antiepilépticos previos constituyen explicaciones posibles del efecto logrado, se destaca que la respuesta a la administración intravenosa de levetiracetam fue inmediata. Durante el seguimiento, no se reconocieron alteraciones en los signos vitales y los parámetros hematológicos y bioquímicos.

La dosis óptima de este fármaco en los neonatos no ha sido definida. En niños no menores de cuatro años, el esquema recomendado es de una dosis inicial de 10 mg/kg 2 veces al día, con incremento gradual hasta alcanzar dos dosis diarias de 30 mg/kg. Se admite que este esquema terapéutico no parece aplicable en neonatos, como consecuencia de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que caracterizan a este grupo etario. En el presente ensayo se indicaron dosis de entre 10 y 35 mg/kg, mientras que, en estudios previos, se han informado esquemas variados, con dosis mínimas de 10 mg/kg y dosis máximas de 150 mg/kg, por lo cual se advierte la necesidad de más estudios para definir la dosificación óptima en los neonatos. Se

destaca que, en este subgrupo de pacientes pediátricos, la disponibilidad de una formulación intravenosa de levetiracetam facilita su administración en la unidad de cuidados intensivos neonatales, mientras que la formulación por vía oral puede indicarse durante la etapa de mantenimiento.

De este modo, sobre la base de los resultados de esta serie de casos, se postula que el levetiracetam constituye una opción eficaz y segura para el tratamiento de las convulsiones en los neonatos. Se propone la realización de estudios multicéntricos con un mayor número de participantes para confirmar esta hipótesis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138680

13 - La Pregabalina Eliminaría las Alucinaciones en Pacientes con Síndrome de Charles Bonnet

Sawant N, Bokdawala R

Journal of the Pakistan Medical Association 63(4):530-531, Abr 2013

El síndrome de Charles Bonnet (SCB) se caracteriza por alucinaciones visuales en individuos con alteraciones oculares, como consecuencia de la abolición de las aferencias sensoriales hacia la corteza visual. Este proceso provoca excitabilidad cerebral compensadora e inducción de las alucinaciones. Aunque se describe en sujetos de diversos grupos etarios, el SCB presenta mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada. Entre las afecciones oculares que se vinculan con SCB se citan la maculopatía senil, las cataratas, el glaucoma, la retinopatía diabética y la migraña.

Se describe el caso de una mujer de 55 años, derivada a evaluación psiquiátrica por alucinaciones visuales en las que creía ver figuras humanas. Los episodios sucedían tres a cuatro veces al día e interrumpían su vida cotidiana. No se reconocieron antecedentes de disfunciones cognitivas, intelectuales o conductuales previas, si bien la paciente era hipertensa y diabética sin adecuado control de ambas afecciones.

En el interrogatorio, la enferma informó que comprendía que las siluetas eran irreales. Asimismo, señaló la presencia de metamorfosis, definida como la aparición de imágenes de objetos brillantes y de gran tamaño para uno de los ojos, pero de aspecto diminuto y opaco en el otro ojo. Refirió, además, una pérdida progresiva de la visión de comienzo abrupto, con compromiso bilateral y afectación de las actividades cotidianas. En el examen físico, se advirtió retinopatía diabética no proliferativa, en asociación con alteraciones del campo visual (hemianopsia homónima derecha con defectos asociados de ambos hemisferios temporales). Se llevaron a cabo imágenes por resonancia magnética, con la detección de señales hiperintensas ponderadas en T₂ a nivel de la región occipital. Del mismo modo, se identificó estenosis del segmento medio de la



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

arteria basilar, sugestiva de disección secundaria a encefalopatía hipertensiva.

Se inició terapia con insulina, así como tratamiento farmacológico y medidas dietarias para el control adecuado de la hipertensión y la nefropatía asociada al contexto clínico. Debido a la presencia de las alucinaciones visuales, se propuso el diagnóstico de SCB. Se indicó una terapia con 75 mg diarios de pregabalina para el enfoque sintomático de la neuropatía periférica diabética; de acuerdo con los investigadores, este tratamiento se correlacionó con la desaparición de las alucinaciones visuales a las 48 horas.

Se advierte que, además del SCB, este patrón de alucinaciones puede ser provocado por el síndrome confusional, la demencia, los infartos cerebrales y la esquizofrenia, entre otras afecciones. Mientras que las alucinaciones simples se caracterizan por la visualización de líneas o diseños abstractos, las alucinaciones visuales complejas involucran la observación de insectos, otros animales o, incluso, escenas completas. Se postula que la privación sensorial de los lóbulos occipitales puede inducir la proyección de estas imágenes. En este sentido, la pregabalina reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios y modifica la neurotransmisión gabaérgica, si bien no se ha definido el mecanismo de su efecto beneficioso sobre las alucinaciones visuales. Otros antiepilépticos, como la carbamazepina y el valproato, han sido empleados con resultados diversos en pacientes ancianos con SCB. Se presume que la carbamazepina elimina las seudoalucinaciones visuales en esto enfermos al inhibir el incremento de la actividad neuronal que persiste entre las crisis alucinatorias.

Se señala que el principal factor pronóstico en términos de las alucinaciones visuales en los individuos con SCB es el adecuado control de la enfermedad ocular subyacente. De todos modos, se reconoce que esta afección es heterogénea y podría requerir un enfoque personalizado para cada paciente individual.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138695

14 - El Análisis de la Fluidez Lectora es un Método Apropriado para la Identificación Precoz de la Enfermedad de Alzheimer

Martínez-Sánchez F, Meilan J, Arana J y colaboradores

Neurología (Barcelona, Spain) 28(6):325-331, Jul 2013

Se admiten dificultades para diferenciar a los estadios precoces de la enfermedad de Alzheimer (EA) del deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento. En diversos estudios se ha informado que las alteraciones del lenguaje son manifestaciones destacadas de la EA, con una prevalencia de 8% a 10% en las primeras fases de la enfermedad. Asimismo, se destaca que los individuos con EA se caracterizan por deficiencias en el lenguaje que preceden a la

confirmación del diagnóstico. Tanto la fluidez verbal semántica (FVS) como fonológica (FVF) se utilizan con fines diagnósticos en la EA y se consideran marcadores confiables del deterioro del lenguaje tanto en el marco de esta afección como del deterioro cognitivo leve. Se agrega que se ha demostrado que la capacidad de lectura se encuentra, en general, preservada en los pacientes con EA, como consecuencia de que se trata de una tarea parcialmente automática. A pesar de la ausencia de alteraciones en la lectura en las etapas tempranas de la enfermedad, se reconoce una disminución significativa de la fluidez de la lectura en las fases avanzadas de la EA.

En el presente estudio, se describe un análisis de los parámetros temporales de la fluidez para la lectura, por medio de un procedimiento objetivo y automático.

Se llevó a cabo un ensayo retrospectivo y transversal, de diseño observacional. Participaron 70 individuos sin antecedentes de consumo de alcohol o drogas y sin síntomas de depresión. Treinta y cinco pacientes presentaban diagnóstico de EA de acuerdo con los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. El puntaje en la *Geriatric Depression Scale* (GDS) era de 4 unidades, correspondiente a EA leve. En esta etapa, se describen alteraciones leves en el proceso de nominación de objetos y la comprensión de palabras, acompañados de afasia anómica o anomalías de la memoria semántica.

El grupo de control (n = 35) estaba constituido por estudiantes universitarios de un programa de estudios para individuos mayores de 55 años, sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos.

En todos los participantes, se completó una evaluación neuropsicológica en la cual se incluyeron el *MiniMental State Examination* ([MMSE], con sus dominios de orientación, registro, lenguaje y atención y cálculo) y el *Cuetos-Vega Test* ([CVT], con los ítems de FVS, FVF, nominación por definición, nombre de objetivos, fluidez verbal para nombres propios, nominación para nombres propios, recuerdo inmediato y diferido de una lista de palabras y recuerdo diferido de datos de una persona). Del mismo modo, se obtuvieron a partir del registro de la voz la duración total de la lectura (incluidas las pausas), el número de pausas (duración mayor de 250 ms entre 2 sílabas), la proporción de esas pausas en relación con el tiempo total de lectura, el tiempo de fonación absoluto y relativo, la tasa de habla (recuento de sílabas en relación con el tiempo total de lectura sin pausas) y el tiempo de articulación de la palabra (número de sílabas en relación con el tiempo de fonación sin pausas). En una primera sesión, se obtuvieron los datos demográficos y se efectuaron el MMSE y el CVT, mientras que, en una segunda consulta, se efectuó el registro de la lectura. Se eligió para tal fin un párrafo expuesto en letras de gran tamaño en una pantalla, para facilitar la visualización, con utilización de un micrófono ubicado a una distancia y un ángulo definidos en forma previa.

No se reconocieron diferencias iniciales significativas entre ambos grupos en términos de la edad, la

distribución por sexos y el nivel educativo. En cambio, los resultados de los parámetros sobre la fluidez de la lectura y las pruebas neuropsicológicas fueron significativamente diferentes en ambos grupos. En un modelo de análisis de correlación, se demostró que el tiempo de articulación de la palabra era la única variable asociada de modo significativo con la edad, mientras que la cantidad de años de formación educativa se correlacionaba con el tiempo de fonación y la cantidad de pausas. En cambio, la totalidad de las variables relacionadas con la fluidez lectora se asociaron de manera significativa con el grupo etario y el nivel educativo en el grupo de control.

El análisis se complementó con pruebas de regresión en las que se incorporaron los datos de las pruebas neuropsicológicas, la edad y la cantidad de años de formación educativa. En este modelo, la tasa de habla, el tiempo de articulación de la palabra y la edad tenían valor predictivo en relación con el puntaje del MMSE y el CVT. Al excluir las restantes variables de este modelo de análisis, se confirmó que la tasa de habla era el parámetro con mejor capacidad predictiva sobre los resultados de ambas pruebas neuropsicológicas.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis de curvas de receptor-operador (ROC) para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de las variables de la fluidez de la lectura como factores predictivos de los resultados de las pruebas neurológicas (tasas de habla y articulación), en comparación con el diagnóstico clínico. Se verificó que el área bajo la curva era significativamente mayor para la tasa del habla que para los índices de articulación de la palabra (0.80 y 0.67, en ese orden). El umbral óptimo de la tasa de habla de 3.08 sílabas/segundo se asociaba con índices de sensibilidad y especificidad de 74.29% y 77.14%, en orden sucesivo. El umbral óptimo de la tasa de articulación de 4.24 sílabas/segundo se vinculaba con proporciones respectivas de 65.61% y 68.57%.

De acuerdo con los investigadores, los resultados obtenidos permitieron diferenciar entre dos subgrupos de pacientes constituidos ya sea por controles asintomáticos o bien por sujetos con deterioro cognitivo leve (GDS de 4 puntos). La validez de la evaluación se demostró a partir de los niveles aceptables logrados en el área bajo la curva, con especial hincapié en la tasa del habla, así como en la sensibilidad y especificidad obtenidas. Sin embargo, no fue posible concluir que el análisis de la fluidez de la lectura tiene un excelente rédito diagnóstico, dado que el área bajo la curva ROC no alcanzó el umbral de 0.90.

Se observó que los parámetros temporales asociados con una discriminación más precisa eran las tasas del habla y de la articulación de la palabra. Estos resultados eran congruentes con los verificados en estudios previos, en los cuales se emplearon textos con palabras poco utilizadas o verbos irregulares. En esos modelos, se había demostrado un peor desempeño en relación con la progresión de la EA. Se advierte que la capacidad para la lectura y la comprensión lectora son conceptos diferentes, ya que, mientras que la capacidad para leer se mantiene relativamente intacta, la comprensión se

deteriora en los estadios más avanzados de la EA. Se verificó, además, que el CVT se asociaba con mayor sensibilidad que el MMSE en términos de la predicción de los resultados de la fluidez lectora. Esta diferencia podría atribuirse tanto a la elevada sensibilidad y especificidad del CVT como a la inclusión de 5 pruebas de evaluación del lenguaje dentro de los 10 dominios que integran esta prueba neuropsicológica.

También, se reconoció un efecto positivo del nivel educativo sobre la fluidez lectora. En el contexto de los estudios que han evaluado la participación de la reserva cognitiva en la progresión de la EA, se admite que esta reserva permitiría reducir la progresión del deterioro de la fluidez para la lectura. Sin embargo, las características del presente estudio no permiten confirmar esta hipótesis.

Se postula que el método de análisis de la fluidez lectora aplicado en este ensayo podría constituir un recurso complementario para cuantificar las modificaciones en el lenguaje en sujetos con EA que pueden resultar desapercibidas, incluso, para profesionales experimentados. Estas pruebas permiten una estimación objetiva del eventual deterioro del lenguaje que superar al recuento de palabras que se emplea en las pruebas de fluidez verbal.

El análisis temporal de los parámetros de la fluidez lectora, con énfasis en los índices de habla y articulación, permite diferenciar a los sujetos asintomáticos de los pacientes con EA en su etapa inicial.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138677



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2013) 29

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....

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

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

Firma

Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Evaluación de los trastornos del sueño...	● Dr. P. Martínez Martín. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología, 28029, Madrid, España
1	Metanálisis: El Ejercicio Aeróbico...	● Dr. C. A. Bartley. Child Study Center, Connecticut Mental Health Center, Connecticut, EE.UU.
2	Resultados de un Ensayo en Fase II del Uso...	● Dr. P. L. Pearl. Department of Neurology, Children's National Medical Center, Washington DC, EE.UU.
3	Estradiol y Transportador Cerebral...	● Dr. M. G. Sánchez. Neuroscience Research Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Laval University, Québec, Canadá
4	Trastornos del Lenguaje en la Enfermedad...	● Dr. M. Farlow. Alzheimer's Disease Center, Comprehensive Center on Brain Aging, New York University, Langone Medical Center, Nueva York, EE.UU.
5	Papel del Levetiracetam por Vía Intravenosa...	● Dr. O. Khan. Department of Pediatrics, Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Temple, Texas, EE.UU.
6	Los Pacientes con Depresión Bipolar Tienen...	● Dr. P. Fernández-Corcuera. FIDMAG, Germanes Hospitalàries; Benito Menni Complex Asistencial en Salut Mental, Barcelona, España
7	Farmacogenética en la Depresión Mayor...	● Dr. T. Niitsu. Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bolonia, Italia
8	Ácido Alfa Lipoico y Control Glucémico...	● Dr. K. Ibrahimasic. Department of Internal Medicine, Cantonal Hospital Dr. Irfan Ljubijankic, 77000, Bihac, Bosnia y Herzegovina
9	Diferencias entre los Sexos en los Parámetros...	● Dr. G. Matos. Departamento de Psicobiología, Universidad Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil
10	La Correlación entre la Depresión y la Proteína...	● Dr. H. Li. Department of Neurobiology, Beijing Key Laboratory, Capital Medical University, Beijing, China
11	El Parkinsonismo es una de las Posibles...	● Dr. M. A. Ellul. Cambridge Centre for Brain Repair, The Adiran Building, University of Cambridge, CB2 0PY, Cambridge, Reino Unido
12	El Levetiracetam Parece una Alternativa Útil...	● Dr. A. Rakshashbuvankar. Department of Neonatal Paediatrics, King Edward Memorial Hospital for Women, Perth, Western Australia, Australia
13	La Pregabalina Eliminaría las Alucinaciones...	● Dr. N. S. Sawant. Department of Psychiatry, KEM Hospital, Mumbai, India
14	El Análisis de la Fluidez Lectora es un Método...	● Dr. F. Martínez-Sánchez. Departamento de Psicología Básica y Metodología, Facultad de Psicología, Universidad de Murcia, Murcia, España

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2013) 30

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	¿Qué efectos ejerce el ejercicio aeróbico en los pacientes con trastornos de ansiedad?	A) Ningún efecto significativo. B) Efectos importantes en los enfermos con trastorno de ansiedad generalizada. C) Efectos importantes en los enfermos con trastorno de angustia. D) Efectos importantes en los enfermos con trastorno de ansiedad social.
2	¿Cuál de estos factores se asocia con mayor riesgo de epilepsia postraumática en pacientes pediátricos con traumatismo craneoencefálico?	A) La hemorragia intracraneal. B) El cefalohematoma. C) El traumatismo no penetrante. D) Todas son correctas.
3	Señale la opción correcta sobre la enfermedad de Parkinson:	A) Sólo se asocia con síntomas motores. B) La depresión no es un síntoma asociado con la enfermedad de Parkinson. C) La depresión es un síntoma no motor que puede observarse en pacientes con enfermedad de Parkinson. D) La depresión es uno de los síntomas no motores menos frecuentes en caso de enfermedad de Parkinson.
4	¿Cuál de los siguientes fármacos sería útil para el tratamiento de los trastornos del lenguaje en los pacientes con enfermedad de Alzheimer?	A) La memantina. B) Los inhibidores de la acetilcolinesterasa. C) Depende de la edad de los enfermos. D) Depende de la duración de la demencia.
5	¿Cuál de los siguientes fármacos sería eficaz y seguro para el tratamiento de las convulsiones agudas en los neonatos pretérmino?	A) El levetiracetam. B) El gabapentín. C) El ácido valproico. D) El topiramato.
6	¿Qué características comunes tienen las regiones que conforman la red neuronal por defecto (RND)?	A) Se inactivan durante la realización de tareas cognitivas y se activan cuando el cerebro está en reposo. B) Se activan durante la realización de tareas cognitivas y se inactivan cuando el cerebro está en reposo. C) Se inactivan durante la realización de tareas cognitivas y también cuando el cerebro está en reposo. D) Se activan durante la realización de tareas cognitivas y también cuando el cerebro está en reposo.
7	¿Cuál de los siguientes genotipos relacionados con el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) se asocia con una respuesta antidepresiva más favorable?	A) El genotipo heterocigoto Val/Met. B) El genotipo homocigoto Val/Val. C) El genotipo homocigoto Met/Met. D) No existen diferencias de respuesta al tratamiento entre dichos genotipos.
8	¿Cuál es la dosis inicial de la terapia con ácido alfa lipoico en pacientes con diabetes tipo 2?	A) Trescientos mg diarios por vía oral. B) Seiscientos mg diarios por vía oral. C) Novecientos mg diarios por vía oral. D) Seiscientos mg diarios por vía intravenosa.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ningún efecto significativo.	Un metanálisis reciente de siete trabajos no sugirió que el ejercicio aeróbico sea útil para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.	A
2	La hemorragia intracraneal.	Durante el seguimiento en pacientes pediátricos con traumatismo craneoencefálico, se describen como factores de alto riesgo de epilepsia postraumática a la hemorragia intracraneal de localización no subaracnoidea, el traumatismo penetrante, la fractura con hundimiento y desgarro subdural y las convulsiones en la fase aguda.	A
3	La depresión es un síntoma no motor que puede observarse en pacientes con enfermedad de Parkinson.	La depresión es uno de los síntomas no motores más frecuentes en caso de enfermedad de Parkinson y su aparición se vincularía con la variación de la disponibilidad del transportador de serotonina.	C
4	Los inhibidores de la acetilcolinesterasa.	La información disponible sugiere que los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejorarían el lenguaje en los pacientes con demencia de Alzheimer moderada a grave.	B
5	El levetiracetam.	Además del fenobarbital y la fenitoina, el levetiracetam sería eficaz y seguro en este contexto.	A
6	Se inactivan durante la realización de tareas cognitivas y se activan cuando el cerebro está en reposo.	Se presume que la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada posterior, la corteza parietal inferior, el hipocampo y la corteza temporal lateral son áreas que forman parte de la RND.	A
7	El genotipo heterocigoto Val/Met.	El estudio del polimorfismo rs6265 (Val66Met) ubicado en el gen que codifica para el BDNF indicó una respuesta más favorable al tratamiento antidepresivo en presencia del genotipo heterocigoto Val/Met en comparación con el genotipo homocigoto Val/Val + Met/Met.	A
8	Seiscientos mg diarios por vía intravenosa.	La indicación de una infusión de 600 mg diarios de ácido alfa lipoico por vía intravenosa durante 3 semanas, con continuidad posterior del tratamiento por vía oral, no se asoció con efectos adversos relevantes.	D