

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

Volumen 3, Número 1, Abril 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Revisión del síndrome de PEHO o semiología clínica inicial (fase febril) en el síndrome de Dravet
Manuel Nieto-Barrera, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Asociación entre el Alelo Epsilon 4 de la Apolipoproteína E y el Compromiso Cognitivo en los Pacientes con Epilepsia e Interacción con la Monoterapia con Fenitoína
Palanisamy A, Rajendran N, Narmadha M, Gamesvaran R
Epilepsy & Behavior 26(2):165-169, Feb 2013 12

2 - Seguimiento de los Procesos Fisiopatológicos en la Enfermedad de Alzheimer: un Modelo Hipotético Actualizado de Biomarcadores Dinámicos
Jack C, Knopman D, Trojanowski J y colaboradores
Lancet Neurology 12(2):207-216, Feb 2013 13

3- Cambios Importantes en N-Acetilaspártato y los Metabolitos de la Colina en los Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Deterioro Cognitivo Leve
Nie K, Zhang Y, Wang L y colaboradores
Parkinsonism & Related Disorders 19(3):329-334, Mar 2013 15

4 - Validación de la Modified Fatigue Impact Scale en la Enfermedad de Parkinson
Schiehser D, Avers C, Filoteo J y colaboradores
Parkinsonism & Related Disorders 19(3):335-338, Mar 2013 17

5 - El Papel del Sistema Inmunitario en la Génesis del Dolor Neuropático
Calvo M, Dawes J, Bennett D y colaboradores
Lancet Neurology 11(7):629-642, Jul 2012 18

6 - Consecuencias Adversas para las Personas que Cuidan a los Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Demencia en Comparación con los Sujetos con Enfermedad de Alzheimer en Corea
Shin H, Youn J, Cho J y colaboradores
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 25(4):222-226, Dic 2012 21

7 - Factores Predictivos de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud y de la Calidad de Vida Global en Adultos Jóvenes con Epilepsia de Dificil Control y Discapacidad Intelectual Leve
Endermann M
Epilepsy & Behavior 26(2):188-195, Feb 2013 23

Novedades seleccionadas

8 - Reconocen las Limitaciones de los Biomarcadores para el Diagnóstico y la Progresión de la Enfermedad de Alzheimer
Frisoni G, Blennow K
Lancet Neurology 12(2):126-128, Feb 2013 25

9 - Presentan una Validación de la Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale
Crossley J, Jacoby A, Baker G
Epilepsy & Behavior 26(2):175-181, Feb 2013 25

10 - La Ubiquitina Carboxiterminal Hidrolasa L1 es un Marcador de Lesión Neuronal en Pacientes Epilépticos
Li Y, Wang Z, Zhang S y colaboradores
Epilepsy Research 103(2):205-210, Feb 2013 26

11 - Estudian el Desarrollo Neurocognitivo de los Niños Expuestos a Antiepilépticos en la Vida Intrauterina
Lindhout D
Lancet Neurology 12(3):219-220, Mar 2013 26

Más Novedades seleccionadas 27-28
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
Anatomía Patológica	A, 2, 3, 8, 10
Anestesiología	5
Atención Primaria	4, 6, 7, 9, 11, 12, 14
Bioética	12
Bioquímica	1, 10
Cardiología	1
Diagnóstico por Imágenes	A-3, 8
Diagnóstico por Laboratorio	A-2, 10
Educación Médica	6
Epidemiología	3, 6, 7, 14
Farmacología	4, 5, 7, 11
Genética Humana	A, 1, 14
Geriatría	2-4, 6, 8, 12, 13
Gerontopsiquiatría	13
Medicina Familiar	3-7, 9, 11-14
Medicina Interna	5, 8, 9, 12, 14
Obstetricia y Ginecología	11
Pediatría	A, 9, 11
Psiquiatría Clínica de Adultos	13
Salud Mental	2, 4, 7, 8, 13





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa †, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco †, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky †, Jorge A. Pilheu †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

+
Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Director científico
Roberto Rey

Fuentes Científicas

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

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Revisión del síndrome de PEHO o semiología clínica inicial (fase febril) en el síndrome de Dravet

PEHO syndrome and PEHO-like syndrome. Review



Manuel Nieto-Barrera

Doctor en Medicina y Cirugía; Académico corresponsal de la Real Academia de Medicina de Sevilla; Académico corresponsal de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife; Consulta Privada, Comité de la Experiencia de la SEN, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Ramon Candau-Fernández Mensaque, Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Marcos Madruga, Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Esteban Nieto-Jiménez, Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 29/11/2012 - Aprobación: 7/1/2013

Enviar correspondencia a: Manuel Nieto-Barrera, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, 41013, Sevilla, España
m.nietob@yahoo.es

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

Abstract

PEHO syndrome (progressive encephalopathy with edema, hypersarhythmia and optic atrophy) is a rare neurodegenerative disorder, with onset within the first months, with hypotonia, oedema, convulsions, psychomotor retardation, described in 1991. The follow-up is severe and they usually die early. In 1993 are established the clinical criteria for the PEHO syndrome and is identified the PEHO-like syndrome on the basis of the neuroradiological findings, because clinical features and neurophysiology, with nuances, are basically the same. The first and most of the patients described with PEHO and PEHO-like syndromes are from Finland. From 1995 some patients are from different countries. The disorder was of equal severity in males and females. The presence of family cases shows a probable autosomal recessive inheritance. Extensive investigations failed to establish an alternate cause for their clinical and neuroimaging findings. It is suggested that increase of CSF levels of nitric oxide and decrease of concentration of insulin-like growth factor-1 are involved in the pathologia of the disease. The PEHO and the PEHO-like syndromes have different neuroradiological findings, infratentorial the first and supratentorial the second. Both syndromes evolve with progressive encephalopathy, neuropathy, autonomic disorder and epilepsy. The above suggests that both constitute two variants of one neurobiologicum continuum.

Key words: cerebellar atrophy, optic atrophy, progressive encephalopathy, infantile spasms, dysmorphic feature

Resumen

El síndrome PEHO (encefalopatía progresiva, edema, hipsarritmia y atrofia óptica), descrito en 1991, es un trastorno infrecuente con inicio en los primeros meses, que cursa con hipotonía, edemas, crisis epilépticas, retraso psicomotor y evolución tórpida con *exitus* en edades tempranas. En 1993, se establecen los criterios clínicos para el síndrome PEHO, y se identifica el síndrome similar al PEHO, sobre la base de hallazgos neurorradiológicos, al compartir la semiología clínica y, con matices, los hallazgos neurofisiológicos. Los primeros y gran parte de los casos descritos son finlandeses. A partir de 1995, han aparecido pacientes en otros países. Ambos síndromes tienen la misma gravedad en ambos sexos. Se estima una herencia autosómica recesiva. No se ha encontrado alteración analítica que justifique los hallazgos clínicos ni radiológicos. Se sugiere que el incremento de los niveles de óxido nítrico en ambos síndromes y la disminución de los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina en el síndrome PEHO en el líquido cefalorraquídeo están comprometidos en su patología. El síndrome PEHO y el síndrome similar al PEHO difieren en los hallazgos neurorradiológicos, infratentoriales en el primero y supratentoriales en el segundo. Al cursar ambos con encefalopatía, neuropatía, disfunción autonómica y epilepsia progresiva se sugiere que constituyen variantes de un mismo *continuum* neurobiológico.

Palabras clave: atrofia cerebelosa, atrofia óptica, encefalopatía progresiva, espasmos infantiles, rasgos dismórficos

Introducción

En 1991, Salonen y col.¹ describen en 14 pacientes (8 mujeres y 6 hombres) de 11 familias finlandesas un síndrome caracterizado por encefalopatía progresiva, de comienzo muy precoz, que cursa con hipotonía grave con reflejos musculares profundos exagerados, espasmos con hipsarritmia resistentes a la medicación, retraso mental profundo, desarrollo gradual de atrofia óptica, edema considerable, especialmente de extremidades, que denominan como síndrome PEHO (SP), y para el que sugieren una herencia autosómica recesiva.

En 1993, Somer² estudia 21 casos, 7 proceden del trabajo inicial¹ y 14 han sido seleccionados, atendiendo a los signos y síntomas citados en aquél, de clínicas de genetistas, neuropediatras y de 15 instituciones finlandesas para retrasados mentales. Tras un análisis minucioso de la semiología clínica, estudios de neuroimagen y exámenes neurofisiológicos establecen los criterios necesarios, los criterios de apoyo y los criterios de exclusión del SP (Tabla 1). A estos criterios los cumplen 10 de los 21 pacientes seleccionados. Los 11 casos restantes, a pesar de presentar un cuadro clínico

similar, son excluidos del SP, por los estudios oftalmológicos y neurorradiológicos y los incluye en un nuevo síndrome que denomina similar al PEHO (*PEHO-like [SP-like]*).

Tras las primeras publicaciones finlandesas, que han ido perfilando los diferentes aspectos neurológicos, oftalmológicos, neurorradiológicos, neurofisiológicos y neuropatológicos del SP,¹⁻⁵ han ido apareciendo otras que consideran aspectos patogénicos,⁶⁻⁸ o aspectos exclusivamente neurorradiológicos.^{20,21} Los primeros pacientes no finlandeses se publican en 1995 en Argentina⁹ y Japón¹⁰ y, posteriormente, en los países citados^{13,22} y en Canadá,¹¹ Inglaterra,¹² Hungría,¹⁴ Holanda,¹⁵ Turquía,¹⁶ Australia,¹⁷ España¹⁸ y Suiza.¹⁹ El *SP-like* también ha sido considerado junto con el SP en el trabajo finlandés de identificación² y en Australia¹⁷ e, individualmente, en Inglaterra,¹² Escocia,²³ Italia²⁴ y Francia,²⁵ aunque este último caso es dudoso.

Aspectos generales

Incidencia

Es difícil establecer la incidencia dada la escasa divulgación del SP. Se ha estimado en 1 por cada 74 000 recién nacidos en Finlandia.² No se puede situar en los países en los que se han descrito casos aislados^{11,13,16-21} o en series pequeñas,^{7,10,12,17,22} pero sí se puede decir que no es exclusivo de grupo étnico alguno (finlandeses, latinos, flamencos, húngaros, turcos, japoneses, anglosajones). Pensamos que, a pesar de su rareza, el SP está infradiagnosticado y, posiblemente, incluido como síndrome de West de evolución catastrófica.

Sexo

Ambos sexos pueden estar afectados, sin diferencias significativas entre uno y otro, considerando los casos descritos en general, aunque existan pequeñas diferencias, a favor de uno u otro en series diferentes.^{1,2,10,22}

Edad de comienzo

Aunque en algunos casos no se hayan percibido signos o síntomas en el recién nacido, en la mayoría se observa una discreta o moderada hipotonía generalizada y, a veces, somnolencia o trastornos alimentarios⁵ e, incluso, en un caso, crisis generalizadas.² Habitualmente, las primeras manifestaciones se observan entre las 2 semanas y los 3 meses, y los otros síntomas y signos, que caracterizan al síndrome, van apareciendo progresivamente.¹⁻⁵ En un alto porcentaje de *SP-like*, algunos signos y síntomas están presentes desde el primer día de vida.^{12,17}

La edad al diagnóstico varía entre 1.6 y 12.9 años, lo que indica que, si para diagnosticar una enfermedad rara hay que pensar en ella, en el SP se piensa poco.

Etiopatogenia

Los antecedentes obstétricos no se consideran responsables de los SP y *SP-like*, aunque algunos niños han presentado discretas incidencias al nacer, que no justifican la gravedad del síndrome que manifestaron con posterioridad. Dos embarazos se complicaron al final de la gestación por hipertensión ligera y edemas maternos, sin repercusión sobre la motilidad fetal;² 3 con presentación distócica; nacieron 2 por cesárea, operación que se realizó en otros 2; 1 nació a las 37 semanas de gestación; 2 con índice de Apgar bajo necesitaron administración de O₂ por breve tiempo; los 8 restantes presentaron un puntaje de Apgar de 8 a 10.² Otro niño nacido por cesárea, a las 37 semanas, con microcefalia y talla muy inferior a su gemelo sano, manifestó la semiología

Tabla 1. Criterios clínicos para el síndrome PEHO (Somer, 1993)²

Criterios necesarios

1. Hipotonía infantil, generalmente neonatal
2. Trastorno convulsivo que se manifiesta por sacudidas mioclónicas y espasmos infantiles
3. Retraso psicomotor profundo con hipotonía grave; ausencia de los hitos motores y del lenguaje
4. Ausencia o pérdida temprana de la fijación ocular con atrofia de los discos ópticos; electroretinograma normal, potenciales provocados visuales extinguidos
5. Atrofia cerebral progresiva en los estudios de neuroimagen, particularmente de cerebelo y tronco cerebral; leve atrofia supratentorial

Criterios de apoyo

1. Hallazgos sutiles dismórficos con frente estrecha, *epicantus*, nariz corta, boca abierta, mentón huido y dedos afilados
2. Edema de la cara y miembros, especialmente en el niño pequeño
3. Reflejos musculares profundos vivos en el niño pequeño
4. Potenciales provocados auditivos de tronco alterados
5. Potenciales provocados somestésicos con respuesta cortical ausente
6. Velocidades de conducción nerviosas enlentecidas en el niño mayor
7. Imagen de desmielinización en resonancia magnética

Hallazgos contra el síndrome PEHO

1. Microcefalia en el nacimiento
2. Formación giral alterada en estudios neurorradiológicos
3. Predominio de la espasticidad en la infancia
4. Reparación del contacto visual después del cese de los espasmos infantiles
5. Hepato/esplenomegalia o trastornos de depósito en estudios histológicos

Somer M. J Med Genet 14:861-867, 1993.

del SP en las primeras semanas.¹⁷ En ninguno de los niños que han presentado estas circunstancias, se puede asociar con ellas la gravedad del cuadro sufrido con posterioridad y que presenta el fenotipo de SP. En relación con el *SP-like*, las incidencias obstétricas son más frecuentes y plantean serias dudas sobre el papel que han podido desempeñar en la evolución del síndrome, e incluso en su génesis, aun teniendo en cuenta la presencia de las características fenotípicas de aquél. De los 4 casos de Chitty y col.,¹² 2 hermanas afectadas nacieron por cesárea, la primera por presentación distócica, la segunda electiva a las 38 y 37 semanas de gestación, respectivamente; los otros 2 pacientes, niño y niña, con bajo peso discreto para su edad gestacional; en ninguno de ellos estas incidencias justifican la semiología clínica propia del *SP-like*, que se instaura durante el primer mes. Mayores dudas plantean los casos 4 y 5 de Field y col.,¹⁷ gemelas homocigotas nacidas tras embarazo complicado por preclampsia grave a las 34 semanas de gestación, por cesárea urgente, con índice de Apgar muy bajo y con la necesidad de reanimación. Por último, se ha descrito un caso de hidranencefalia²⁵ y semiología compatible con *SP-like*, pero cuyo diagnóstico, a pesar de los rasgos dismórficos, plantea serias dudas por los antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica. De esta revisión se deduce que las incidencias obstétricas en el SP y, sobre todo, en el *SP-like* son más frecuentes que en la población sana. Es difícil discernir si las incidencias son casuales o debidas a la falta de colaboración para nacer de un feto afectado. En la primera opción, no se sabe si las incidencias pueden facilitar o no la eclosión, desarrollo o curso evolutivo de los síndromes. En la segunda, justificaría los problemas planteados en el nacimiento. Sea lo que fuere, la casi totalidad de autores se pronuncia por no darle importancia a lo sucedido durante el parto con relación a los síndromes.

Todos los pacientes han sido objeto de una investigación minuciosa, más o menos exhaustiva, según el autor, para descartar cualquier agente causal, infeccioso o neurometabólico conocido. En sangre se han investigado infecciones prenatales, hemograma, análisis bioquímicos generales, estado ácido-base, aminoácidos, creatininas, lactato, piruvato, amoníaco, ácidos orgánicos, ácidos grasos

de cadena larga, catalasa, plasminógeno, ácido fitánico, 7-dihidrocolesterol, biotinidasa, cobre, ceruloplasmina, enzimas lisosomales en leucocitos, transferrinas, ácido pipercolico, aciltransferasa, transferrinas.^{1,2,4,7,10,17,18,22} En orina, se han analizado aminoácidos, ácidos orgánicos, glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglucanos, arilsulfatasa, ácido orótico, oligosacáridos, ácidos orgánicos.^{1,2,7,10,17,18,22} En líquido cefalorraquídeo (LCR), se han determinado células, proteínas, glucosa, lactato, piruvato, purinas/pirimidinas. En varios pacientes se realizaron biopsias de piel, conjuntiva y rectal¹ para detectar material de depósito que fuera negativo. Una biopsia muscular mostró atrofia de ambos tipos de fibras, preferentemente tipo II. Una biopsia de nervio sural fue normal.⁵ Los cariotipos realizados fueron normales, excepto un caso que mostró mosaicismo,⁴⁶ XY/47 y XXY diagnosticado prenatalmente por amniocentesis efectuada por hidramnios y sospecha de hidrotórax en el feto.¹

Se ha postulado la hipótesis de que la producción de óxido nítrico (NO), implicado en los mecanismos de la actividad crítica y neurodegeneración, está activada en el SP y en el *SP-like*.⁷ Además, se ha estudiado el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), miembro de la familia de genes de la insulina que estimula la proliferación y diferenciación celular durante el desarrollo fetal y posnatal. El gen *IGF-1* ha sido localizado en el cromosoma 12 y el gen para el receptor IGF-1 está en el cromosoma 15. Existen proteínas ligadas a IGF-1 (IGFBP-1) para modificar por formación de complejos la vida media de acción del IGF-1. El estudio en LCR de la concentración de IGF-1 e IGFBP-1 ha demostrado concentraciones de IGF-1 significativamente más bajas en pacientes con SP y otros tipos de degeneraciones cerebelosas que en los grupos de *SP-like* y control. La concentración de IGFBP-1 fue similar en todos los grupos. Estos hallazgos demuestran que el IGF-1 es fundamental para la supervivencia de las células cerebelosas, preferentemente células granulares y de Purkinje.⁵ Se ha inferido que el IGF-1 en el cerebro puede prevenir el daño neuronal mediado por NO, por su importancia en el desarrollo cerebral temprano, la mielinización y la neuroprotección. La determinación de los niveles, en LCR, de IGF-1 están reducidos en SP y los niveles de nitrato/nitrito están considerablemente elevados en SP y *SP-like*, aunque no se relacionan con la edad, ni con la atrofia cerebral. El déficit de producción de IGF-1 posiblemente refleja la neurodegeneración subyacente, en parte selectiva a las células cerebelosas, preferentemente granulares y de Purkinje, que son más susceptibles que otras a la neuroprotección del IGF-1. El incremento de la producción de NO probablemente refleja la actividad crítica o neurodegenerativa. Estas alteraciones en el IGF-1 y el NO pueden ser causa, pero también consecuencia, del proceso neurodegenerativo.⁶⁻⁸

Genética

La presencia de hermanos y otros familiares afectados de ambos sexos en varias series sugieren una herencia autosómica recesiva.^{1,2,10,22} Se ha encontrado consanguinidad parental en 2 familias.^{17,22} Además, en 2 familias tenían parientes muy lejanos;² en una familia, los 4 abuelos del niño afectado nacieron en una comunidad rural casi inhabitada y, en otra, los bisabuelos procedían de una pequeña localidad¹⁷ y es muy probable que hubiera una cierta consanguinidad lejana. Se descarta categóricamente una herencia ligada a X, basándose en, primero, las familias con varones y mujeres afectadas no muestran diferencias con relación a la gravedad de la

enfermedad; segundo, ninguno de los hermanastros maternos de pacientes con SP de diferentes familias estaban afectados.² La uniformidad de los hallazgos clínicos, de neuroimágenes y neuropatológicos sugieren un defecto común, probablemente un gen más común en Finlandia que en otros países.² Los primeros casos de *SP-like* no tenían antecedentes familiares y se sugería un trastorno del desarrollo prenatal² pero, posteriormente, la publicación del caso de 2 hermanas²³ y otros 2 hermanos en una serie de 4¹² aboga también por una herencia autosómica recesiva.

Recientemente, se ha encontrado, en un niño de padres consanguíneos con un posible diagnóstico de SP, una nueva delección 2q14.1-q14.2, aunque la misma delección se ha encontrado en su padre y hermano que tienen fenotipo normal. Se sugiere que la delección coincide en un niño afectado de SP con un trastorno recesivo independiente en familia consanguínea, o que la delección puede enmascarar un alelo recesivo.²⁶

Aspectos clínicos

Son muy amplios y variados. Se revisan los casos descritos de SP y *SP-like* con arreglo a los criterios establecidos en 1993. Los resultados de esta revisión se recogen en la Tabla 2. La secuencia evolutiva de los diferentes signos y síntomas varía de un caso a otro.

Trastornos del tono

Es uno de los criterios obligatorios para el diagnóstico. Una hipotonía discreta se aprecia desde los primeros días de vida, habitualmente entre las 2 semanas y los 3 meses,^{1-4,8-11,13,14,17,18} que es cada vez más notable. Posteriormente, aparece espasticidad en los miembros, con extensión en los inferiores y flexión en los superiores, hiperreflexia muscular profunda, *clonus* aquileo y reflejo plantar en extensión entre los 18 meses y 4 años^{1-3,10,14,18} y, en algunos casos, movimientos involuntarios atetoides.^{2,10,18} La espasticidad de miembros puede estar ya presente desde los 6 meses¹ y coexistir con hipotonía axial que, con posterioridad, cede en muchos y postra al paciente en opistótonos.

En el *SP-like* se observa una evolución similar, a veces más lenta^{3,25} o más rápida.¹²⁻²³

Retraso psicomotor

Muchos de los enfermos con SP son considerados sanos al nacimiento^{1,3} e, incluso, algunos comienzan a sonreír y mantienen contacto visual con la madre, pero muy pronto la mirada se hace errática, el contacto visual se pierde y aparecen movimientos nistagmiformes.¹ La regla es, considerada criterio diagnóstico necesario, que los síntomas que caracterizan el SP comiencen a aparecer durante el primer mes. El desarrollo psicomotor está comprometido desde el principio y claramente manifiesto a los 3 meses.¹⁻³ Son pocos los niños que consiguen el control de la cabeza para perderlo de inmediato. Ninguno logra cumplir los hitos psicomotores del primer año ni conseguir el lenguaje.^{1,4,8-11} Todos ellos terminan postrados con escasos movimientos, sin más comunicación con el entorno que alguna sonrisa a los padres o cuidadores. Algunos permanecen en estado vegetativo⁷ con frecuentes infecciones respiratorias y dificultades de deglución que requieren alimentación por sonda, a veces gastrostomía,^{10,17,23} y atenciones multidisciplinarias hasta el *exitus*. Este sucede entre los 18 meses¹ y la pubertad,^{3,17,19} generalmente por neumonía por aspiración.^{17,19}

Tabla 2. Características del síndrome PEHO y del síndrome similar al PEHO

Criterios necesarios/apoyo	Síndrome PEHO ^{1-3,7,10,11,13,14,17,18,22} 31 casos	Síndrome similar al PEHO ^{2,12,17,23,25} 21 casos
Comienzo (semanas)	Nacimiento-12	Nacimiento-12
Hipotonía	31-29	21-21
Crisis epilépticas	31-31	21-20
EEG alterado	31-31	21-21
Hipsarrítmia	31-28	21-15
Ausencia desarrollo psicomotor	31-31	21-21
Atrofia óptica	31-30	21-7
PPV	25-23	8-2
ERN	7-0 ^{7,22}	3-0 ¹²
PPA	15-13 ^{2,17,22}	9-2 ^{2,23}
PPS	14-7 ^{2,22}	5-1 ²
VCN	9-7 ²	11-1 ²
Rasgos dismórficos/edemas	31-26	21-21
NI (TAC/RMN)	31	21
Atrofia cerebelosa	31-31 ⁺⁺⁺	21-2
Atrofia tronco cerebral	31-28 ⁺⁺	21-1
Atrofia cerebral supratentorial	31-16 ⁺	21-18 ⁺⁺
Trastornos de la mielinización	31-8	21-1 ²³
Trastornos de la giración	31-0	9-5 ^{2,5}
Hipoplasia cuerpo calloso	31-6	21-2 ^{12,23}

Primera cifra: número de casos estudiados; segunda cifra: número de pacientes afectados. +: gravedad

EEG, electroencefalograma; ERN, electrorretinograma; NI, neuroimágenes; PPA, potenciales provocados auditivos; PPS, potenciales provocados somestésicos; PPV, potenciales provocados visuales; RMN, resonancia magnética nuclear; TAC, tomografía computarizada; VCN, velocidad de conducción nerviosa supuestos son iguales en ambos síndromes.

La evolución del desarrollo psicomotor en el *SP-like* es muy similar y el fallecimiento acontece entre las 10 semanas¹² y la pubertad, habitualmente una edad promedio inferior a la del SP.^{12,17}

Crisis epilépticas

Es un criterio obligatorio para el diagnóstico. Comienzan en el 40% al 50% de los pacientes¹⁵ antes de los espasmos infantiles, habitualmente en el primer mes,^{1-3,5} un caso el primer día² con sacudidas de miembros,^{5,6,7} movimientos oculares,⁷ posturas tónicas de miembros, movimientos repetitivos en un miembro, crisis de sobresalto,⁴ crisis generalizadas^{6,17} o focales resistentes a los fármacos antiepilépticos.⁴ Entre los 2 y 11 meses (X: 5 meses),¹⁻³ aparecen los espasmos infantiles, que en todos los pacientes están precedidos por otros síntomas neurológicos. Los espasmos infantiles simétricos,⁴ a veces con desviación de la mirada, en flexión o extensión⁴ aislados²² o en salvas^{1,2,4,10,18,22} y varias salvas en el día, suceden preferentemente al despertar, aunque también durante el sueño.⁴ Los espasmos infantiles son refractarios o presentan una mejoría parcial al nitrazepam o valproato y se observa mejoría transitoria de semanas a meses al tratamiento con ACTH^{4,10,22} y vigabatrín.¹⁸ Los espasmos infantiles desaparecen a los 2 años²² y dejan paso a otro tipo de crisis epilépticas, ausencias atípicas y crisis tónicas, similares a las observadas en el síndrome de Lennox-Gastaut.⁴ A partir de los 3 años, aparecen crisis mioclónicas y, posteriormente, crisis parciales complejas de tipología diversa, crisis de apnea, enrojecimiento de facies, clonías o contracturas faciales, extensión de extremidades, etc. Las crisis son habitualmente refractarias a los fármacos antiepilépticos, al tratamiento hormonal, la biotina y la piridoxina, aunque algunas tienen períodos de remisiones transitorias⁴ y muy pocas se controlan en la pubertad.¹⁰

Los mismos tipos de crisis y refractariedad se observan en el *SP-like*.^{2,12,23}

Alteraciones oculares

Son muy precoces y muy variables en su edad de comienzo. Desde el primer mes de vida, se observan con frecuencia

oscilaciones oculares hacia los lados o hacia arriba con estrabismo ocasional,¹ y es imposible la fijación ocular.^{1-4,7,22,27} La palidez de papila se aprecia a partir de los 6 a 8 meses de edad^{10,17} y la atrofia óptica entre los 10 meses y 3 a 4 años.^{1-3,7,10,17,18}

En el *SP-like*, la variabilidad en la edad de aparición es incluso mayor. En un caso fue comunicada la atrofia óptica al nacimiento¹² y, en otro, a los 6 años.¹⁷

Rasgos dismórficos

Presentes desde el nacimiento o poco después, son muy característicos, pero no específicos. A pesar de ser uno de los hallazgos reseñados como característicos en la descripción inicial del síndrome,¹ en los criterios diagnósticos se inscribe entre los criterios de apoyo,² por no estar presente o haber pasado inadvertido en todos los casos.^{1,2} El fenotipo que presenta es bastante característico. La cara es alargada, con frente estrecha, aplanamiento lateral, *epicantus*, nariz corta con narinas en anteversión, boca abierta,

hipertrofia gingival,¹⁻³ mandíbula inferior caída y mentón huido.^{1-4,7,18,22} El edema facial se traduce por mejillas anchas y lóbulos de las orejas prominentes. Todos estos rasgos le dan a la cara un aspecto muy característico en forma de pera.^{1,2} Muchos de ellos se asocian con flacidez, edema y aparición de microcefalia.² El tronco y preferentemente las extremidades, manos y pies, están hinchados durante los primeros años de vida.^{1-3,11,13,14,17} En algunos pacientes, los edemas permanecen y, en otros, desaparecen primero de la cara y después de los miembros.² La desaparición se ha relacionado en algunos casos con la supresión del tratamiento de ACTH² recomendado para los espasmos infantiles. En la evolución, las extremidades adelgazan pero, con frecuencia, permanece la blandura del tejido subcutáneo. Los dedos aparecen puntiagudos, no sólo por el edema de las falanges proximales sino también por el estrechamiento de las falanges distales, que se acentúan más con la edad. La cara también se estrecha progresivamente mientras permanecen protroyentes los lóbulos de las orejas. La boca permanece abierta y, por debajo del labio superior delgado y arqueado, sobresalen los caninos.¹ Se sugiere que el mecanismo de producción de los edemas permanece desconocido,^{1,17} aunque pensamos que puede deberse a una disfunción autonómica.

El peso y la talla al nacer eran normales, así como el perímetro craneal, excepto en 2 que tenían microcefalia.^{2,17} La talla y el perímetro craneal desaceleran su crecimiento para estar por debajo de 2.5 desviaciones estándar a los 2 años o antes.^{2,5,8,18} Los pacientes también adelgazan sensiblemente.

Los hallazgos faciales y los edemas en las extremidades de los pacientes con *SP-like* son muy similares a los del SP, quizá con mayor variabilidad temporal en la aparición de los síntomas. En algunos casos, la microcefalia es muy precoz^{2,12,23} y puede estar presente ya desde el nacimiento,² mientras que en otros puede ser más tardía.^{12,17}

Estudios neurofisiológicos

Electroencefalograma

Poco son los casos que presentan un electroencefalograma (EEG) normal en las primeras semanas o meses.^{4,15} La mayoría

muestra anomalías desde las primeras semanas, que varían desde una actividad de base irregular y lenta de gran amplitud con ocasionales grafoelementos paroxísticos¹ hasta las más diversas anomalías. Un EEG realizado a las 3 semanas de vida mostraba un trazado interrumpido y un paroxismo generalizado durante el sueño,⁴ pero ningún paciente presentó un patrón de paroxismos-supresión en vigilia en el período neonatal.^{8,15} Entre los 3 y 11 meses (X: 5.8 meses) se observa un registro hipsarrítmico típico o variante^{4,5,9,18,22} que, en algunos casos, era sustituido por complejos punta-onda lentos para reaparecer la hipsarritmia meses más tarde y desaparecer definitivamente con posterioridad.⁴ En el 50% aproximadamente de los pacientes, la hipsarritmia evoluciona, entre los 1.5 y 5.6 años, a paroxismos de complejo punta-onda lentos como los observados en el síndrome de Lennox-Gastaut. Otras veces evoluciona hacia actividad paroxística multifocal.²² Excepcionalmente, la hipsarritmia recurre en la segunda infancia.⁴ Una actividad crítica se ha registrado ocasionalmente y consiste en ondas lentas o complejos onda aguda y onda lenta generalizados, con atenuación de la actividad de base o sin ésta.⁴

Los hallazgos en el *SP-like* son similares,²³ pero un caso presentó un patrón de paroxismos-supresión.²

Potenciales provocados visuales. Están afectados desde edades muy tempranas¹ con aumento de las latencias y disminución de las ondas hasta la extinción, entre los 5 meses y los 2 años.^{1-3,6,17,18,20} La evolución en el *SP-like* es más lenta²⁴ y puede sobrevenir el *exitus* antes de que se observe el compromiso.

Potenciales provocados auditivos. La audición parece normal en los estados tempranos de la enfermedad, pero comienza a alterarse hacia el final del primer año, con ciertas excepciones; preferentemente, las ondas 3 y 4,² hasta la extinción entre los 2.5⁷ y 9 años¹⁰ en 13 de 15 pacientes evaluados. En el *SP-like*, 2 de los 9 enfermos evaluados presentaron compromiso.

Potenciales provocados somestésicos. Estuvieron alterados en 7 de 14 pacientes,^{2,22} con ausencia de las respuestas corticales.² El mismo hallazgo se encontró en 1 de 5 *SP-like* evaluados. El electroretinograma, cuando fue realizado, se presentó normal.

Velocidad de conducción nerviosa motora. Obtenida en los nervios mediano, peroneo y tibial, estaba disminuida^{4,10} en la mayoría de los casos en que fue explorada en el SP y en 1 de 5 del *SP-like*. En los pacientes jóvenes, siempre fue normal y comienza a lentificarse a partir de los 2 años. La lentificación se hace cada vez mayor con la edad.² La velocidad de conducción nerviosa sensitiva del nervio mediano fue normal.⁴

Llama la atención que la hipsarritmia, signo definitorio en la descripción inicial del SP,¹ no figura entre los criterios de Somer.² Entre los otros estudios neurofisiológicos, algunos se consideran criterios necesarios –potenciales provocados visuales y electroretinograma– y otros –potenciales provocados auditivos y potenciales provocados somestésicos– de apoyo. Los hallazgos neurofisiológicos demuestran que, además de la afectación cerebral, existe afectación periférica, nervios y cordones, al menos en algunos casos. Quizá el porcentaje de hallazgos positivos hubiera aumentado si los exámenes se hubieran repetido. También, es probable que el compromiso periférico sea más tardío que el central y que, en algunos casos, por fallecimiento precoz, no se recojan. Lo lógico es, por los datos objetivos obtenidos, que el proceso neurodegenerativo vaya más allá de la afectación cerebelosa o cerebral.

Neuroimagen. Incluidos entre los criterios necesarios, los hallazgos neurorradiológicos, preferentemente de resonancia magnética nuclear (RMN), han sido ampliamente descritos, y hubo uniformidad, con ligeros matices, en los casos publicados.^{1-3,9-11,13,15-22} El signo más relevante es una atrofia progresiva de cerebelo y tronco cerebral. Al nacimiento, sin embargo, la tomografía computarizada (TAC) y la RMN craneales son habitualmente normales y los estudios seriados^{1-3,9} muestran que el inicio y el proceso evolutivo de la enfermedad son posnatales, lo que no excluye categóricamente un comienzo prenatal.⁵ Los hallazgos más prematuros han sido una incipiente atrofia cerebelosa, en TAC, con clara conexión entre el cuarto ventrículo, y una cisterna magna ensanchada, a la edad de 4 meses,^{3,5} y discreta atrofia de cerebelo y tronco cerebral, en RMN, a la edad de 5 meses.¹⁸ Se estima que estos hallazgos son ya ostensibles en todos los pacientes al final del primer año, se hacen moderados a los 3 años y graves, a los 5 años. En estudios seriados,^{1-3,9} se ha observado cómo la afección se inicia en el cerebelo, preferentemente en el vermis inferior,¹⁻³ y compromete, posteriormente, el tronco cerebral. En muchos casos se observa atrofia supratentorial ligera a moderada, de aparición más tardía que la infratentorial, aparentemente no progresiva^{2,10,15-17} o lentamente progresiva,³ como en el caso de Huisman y col.,²⁰ en el que la dilatación de los ventrículos es cada vez mayor para compensar la pérdida de tejido cerebral. El patrón giral siempre ha sido normal.³ Se ha observado también hipoplasia del cuerpo caloso^{3,7,16,17,19,20} y, en la evolución, trastornos en la mielinización.^{3,18,20} Los estudios *post mortem* confirman los hallazgos radiológicos establecidos en los criterios clínicos³ (Figuras 1 y 2).

Somer y col.³ encontraron en 9 pacientes, ninguno de ellos con familiares afectados, que la atrofia cerebral, preferentemente supratentorial, era más grave que la atrofia cerebelosa, de comienzo más tardío y curso menos progresivo. Se observan anomalías en los patrones girales y no se encuentran trastornos de la mielinización en ninguno de los 3 casos en que se ha considerado.³ Los hallazgos en este síndrome son menos uniformes, tanto en gravedad como en el tipo de anomalías. Se observó, además de la atrofia supratentorial, que algunos pacientes tienen trastornos de la mielinización^{12,23} y engrosamiento²³ o adelgazamiento del cuerpo caloso¹² sin atrofia cerebelosa^{12,23} y sin atrofia²³ o con atrofia del tronco cerebral,¹² y atrofia cortical preferentemente frontal,²³ que puede confundirse con anoxia prenatal.²³ Estos hallazgos son los habituales en el *SP-like*.

En 2 casos^{19,20} se han obtenido imágenes de tensor de difusión que mostraba edema citotóxico en corteza cerebral y núcleos basales. El análisis cuantitativo de los valores del cociente de difusión presentaba una grave disminución en las cortezas frontal, parietal y temporal próxima a la cápsula interna y el putamen, respetando el lóbulo occipital. Los valores de la sustancia blanca frontal estaban moderadamente disminuidos y los de la sustancia blanca parietal y temporal eran normales.

En un caso²⁰ se realizó una RMN espectroscópica que mostró una concentración de N-acetilaspártato (NAA) significativamente disminuida en la sustancia blanca de lóbulo parietal y disminución menor en los ganglios basales que mostraban un doble máximo de lactato. Las concentraciones de colina y creatina eran normales en ambas zonas estudiadas. La identificación de una difusión restringida en la

corteza, la sustancia blanca y los núcleos basales combinada con la disminución de NAA (marcador neuronal) de las correspondientes áreas cerebrales y la identificación de lactato indica agresión cerebral aguda. En la evolución, la agresión cerebral se confirma por la correspondiente atrofia.^{19,20}

Neuropatología

En 1993, Haltia y Somer⁵ describieron la uniformidad de los hallazgos encontrados en la autopsia realizada a 8 casos, 3 pacientes del grupo original de Salonen y col.¹ y 5 recogidos de un trabajo posterior de Somer.² De los 8 pacientes, 2 eran hermanas y otros 2 tenían casos familiares, uno con gemelo y otro con 2 hermanos afectados por el síndrome, diagnosticados siguiendo los criterios de inclusión del SP.²

Macroscópicamente, se observaba reducción progresiva del peso de la cabeza desde el año y medio hasta los 12 años. El patrón giral cerebral era normal, excepto un caso con giros frontales gruesos, corteza delgada, cuerpo calloso generalmente delgado, ventrículos laterales ligera o moderadamente dilatados, atrofia del tronco cerebral con olivas prominentes y con considerable atrofia cerebelosa, especialmente del vermis, con el árbol de la vida muy destacado y el nervio óptico delgado.

Microscópicamente, muchos pacientes presentaban alteraciones mínimas de la citoarquitectura cortical cerebral sin pérdida neuronal ni gliosis. Los hallazgos histopatológicos más relevantes concernían a la corteza cerebelosa con pérdida neuronal grave de la capa granular interna y la capa molecular estrecha con proliferación de la glía de Bergman.¹ Las células de Purkinje, relativamente preservadas en número, eran de menor tamaño que el habitual, deformadas, con deficiente organización lineal, las dendritas orientadas horizontalmente y los axones proximales que contenían abundantes botones. La sustancia blanca cerebelosa mostraba moderada pérdida de mielina y gliosis ligera o moderada. En la médula espinal, una ligera degeneración de los cordones ventrales y laterales era notable. Las células ganglionares de la retina eran atróficas y los nervios ópticos presentaban grados variables de pérdida de mielina y gliosis. Un nervio sural examinado mostraba una moderada neuropatía axonal. No se observaron anomalías en órganos internos –riñones, hígado, bazo o suprarrenales–, pero en muestras de músculo se observó una moderada atrofia por desnervación.

La microscopía electrónica no reveló hallazgo estructural alguno. En la inmunohistoquímica, se ha encontrado una expresión aberrante de la inmunorreactividad para el neurofilamento polipéptido 200 kDa en el pericarion de las células de Purkinje que justifica la desorganización del citoesqueleto de estas células.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del SP se basa en los criterios clínicos y paraclínicos –neuroimagen y estudios oftalmológicos– establecidos.² El diagnóstico diferencial se plantea con síndromes que cursan con algunos de los signos o síntomas incluidos en aquéllos.

Síndrome de West sintomático

Preferentemente, los debidos a infecciones prenatales –toxoplasmosis, citomegalovirus–, enfermedades metabólicas –gangliosidosis, aminoacidopatías–, enfermedades degenerativas, etc. Todas difieren esencialmente del SP por la patología óptica y los estudios de neuroimagen, características de éste.



Figura 1. Paciente a la edad de 5 meses. Resonancia magnética (RMN) (TR/TE: 460/16) secuencia corta sagital T1. Atrofia de cerebelo y tronco cerebral.

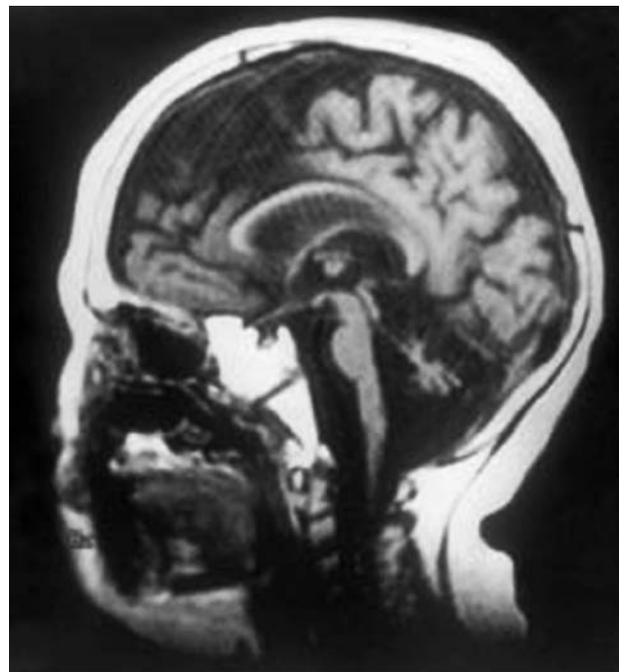


Figura 2. Paciente a la edad de 34 meses. RMN (TR/TE: 460/16) secuencia corta sagital T1. Progresión notoria de la atrofia de cerebelo y tronco cerebral.

Síndrome de Aicardi²⁷

Se observa en mujeres, casi exclusivamente, y cursa con espasmos infantiles, hipsarritmia fragmentaria alternante, agenesia del cuerpo calloso y lagunas coriorretinianas. Difiere del SP por los hallazgos oftalmológicos y de neuroimagen.

SP-like

Se ha señalado que las diferencias existentes en las series iniciales^{2,3,6} entre el SP y el SP-like eran los hallazgos de neuroimagen y la ausencia de atrofia óptica y de antecedentes

familiares. Los trabajos posteriores han demostrado que en el *SP-like* la atrofia óptica puede estar presente,^{12,23} como los hallazgos de neuroimagen, infratentoriales^{12,23} y la existencia de familiares afectados,^{12,23} que tendrían también una herencia autosómica recesiva.^{12,13} Quizá la diferencia más significativa entre el SP y el *SP-like* está en la considerable disminución de IGF-1 en LCR en el primero.

Degeneración primaria de la capa granular del cerebelo²⁸

Los hallazgos neuropatológicos son similares a los del SP, pero la clínica difiere completamente al no estar presente la atrofia óptica, ni las crisis epilépticas y al ser menos grave la deficiencia mental.

Comentarios finales

Los límites del SP y *SP-like* no están tan bien delimitados como sugirió Somer.² Se ha comprobado que los 3 rasgos diferenciales principales, atrofia cerebelosa, atrofia óptica y ausencia de familiares, no siempre se cumple, y la atrofia cerebelosa es la más confiable. En ambos existe: primero, compromiso cerebral, preferentemente infratentorial en el SP y preferentemente supratentorial en el *SP-like*, como se observa en estudios de neuroimágenes, que justifica las crisis epilépticas, los trastornos tónico-posturales y la no obtención de logros psicomotores; segundo, compromiso de nervios, preferentemente pares craneales –óptico y auditivo– y periféricos, puesto de manifiesto por los potenciales provocados y la velocidad de conducción nerviosa. La frecuencia de esta afección está en relación con la edad en que se realiza la exploración y es más prevalente en el SP que en el *SP-like*; tercero probable disfunción autonómica, que está presente en los edemas y disfunción del aparato digestivo; cuarto, progresividad muy rápida y grave, aunque variable en la aparición de signos y síntomas, logrando en pocos casos algún avance psicomotor, con regresión posterior, y ausencia de ellos en la mayoría, con muerte temprana o permanencia en estado semivegetativo o vegetativo, que persiste durante años, hasta el *exitus*; quinto probable herencia autosómica recesiva, por la presencia de casos familiares y consanguinidad en otros; sexto estos síndromes deben ser considerados en los niños con una encefalopatía epiléptica, preferentemente con espasmos infantiles e hipsarritmia (Figura 3), con deterioro del desarrollo psicomotor grave y precoz, rasgos dismórficos y sin causa que lo justifique.

Hay autores que postulan que existe un “verdadero SP”⁶⁻⁸ y un *SP-like*, que constituye un grupo heterogéneo de etiología subyacente no común, y otros autores que consideran el SP y el *SP-like* variantes de un mismo síndrome.¹⁷ Nosotros, basándonos en los datos comentados, creemos que el SP y el *SP-like* forman parte de un *continuum neurobiologicum* que cursa con encefalopatía, neuropatía, disfunción autonómica y epilepsia progresiva con compromiso preferente infratentorial o síndrome de Salonen-Somer, como ha sugerido Caraballo y col.²² o compromiso preferente supratentorial o síndrome de Somer. Es difícil discernir si se trata de dos enfermedades o dos variantes de un mismo proceso. Sólo el hallazgo de un marcador molecular o bioquímico podrá delimitarlo.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

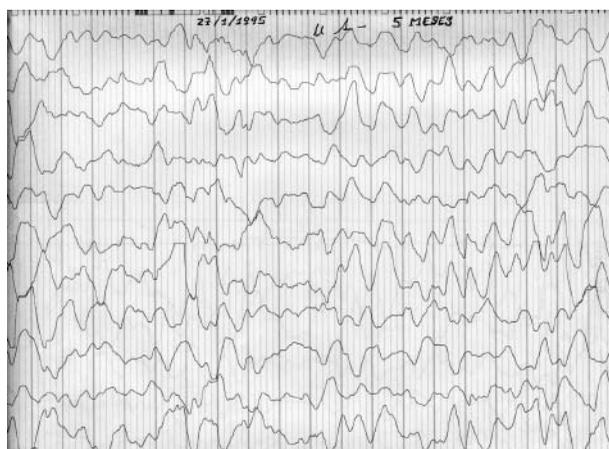


Figura 3. Electroencefalograma. Hipsarritmia. Niño de la Figura 1, con edad de 5 meses.



Figura 4. Fondo de ojos. Atrofia óptica. Niño de la Figura 2, con edad de 34 meses.

Comentario

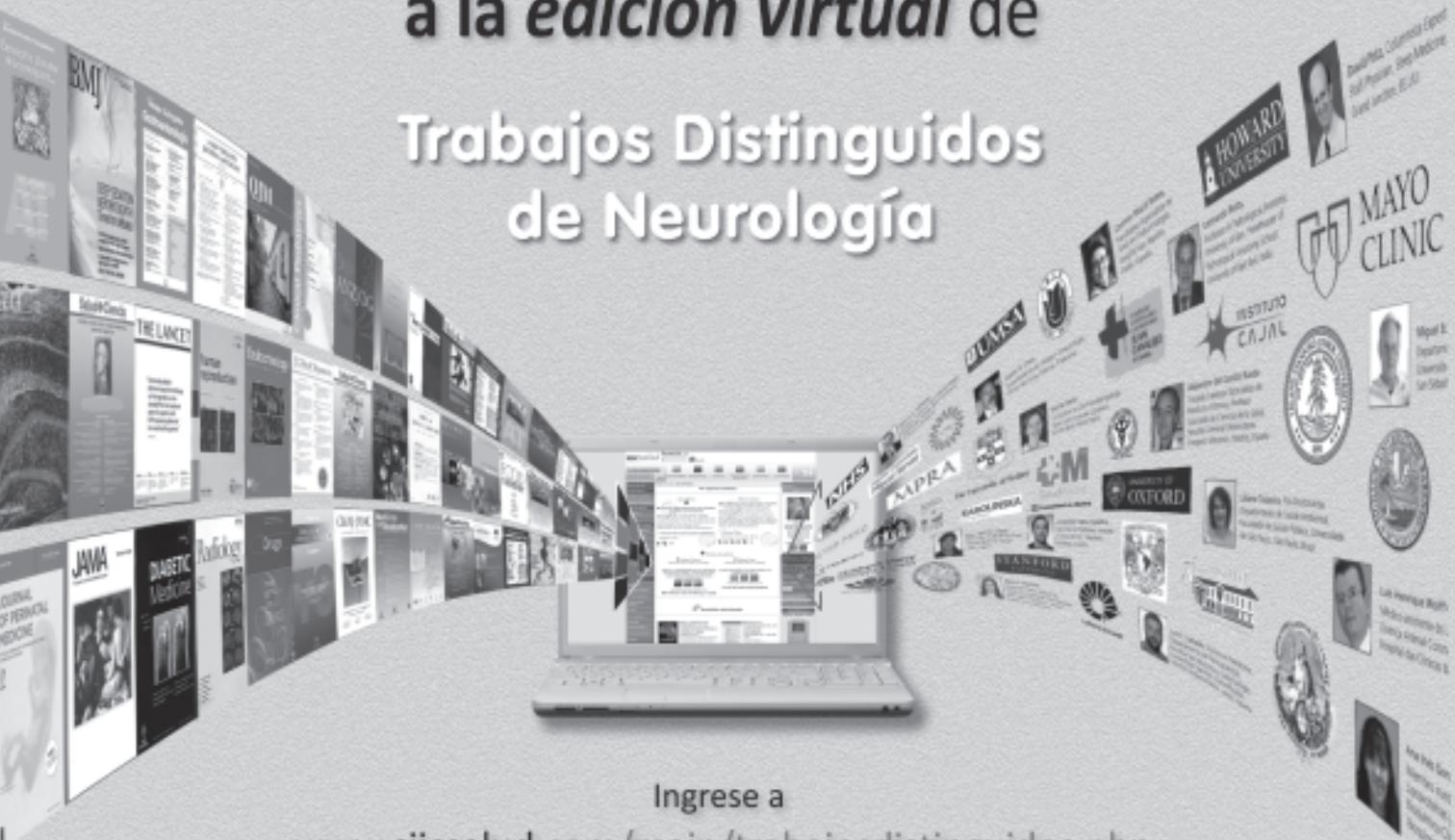
Este trabajo constituye una buena actualización, tanto clínica, fisiopatológica y diagnóstica del síndrome PEHO, una patología poco frecuente, de cual se cuenta con poca información dada su baja incidencia. Es una guía de mucha utilidad para los neuropediatras, dada la edad de presentación, ante un paciente con encefalopatía epiléptica rápidamente evolutiva y sin causa aparente, para efectuar un diagnóstico correcto.

Dra. Berenice Silva

Instituto Argentino de Investigación Neurológica (IADIN)
Clínica de Esclerosis Múltiple y Enfermedades
Desmielinizantes-División Neurología, Hospital JM Ramos Mejía
Fundación Lucha contra las Enfermedades Neurológicas
de la infancia (FLENI)

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Informes seleccionados

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

Reseñas seleccionadas

1 - Asociación entre el Alelo Epsilon 4 de la Apolipoproteína E y el Compromiso Cognitivo en los Pacientes con Epilepsia e Interacción con la Monoterapia con Fenitoína

Palanisamy A, Rajendran N, Narmadha M, Gamesvaran R

Swamy Vivekanandha College of Pharmacy, Tiruchengode, India

[Association of Apolipoprotein E ε4 Allele with Cognitive Impairment in Patients with Epilepsy and Interaction with Phenytoin Monotherapy]

Epilepsy & Behavior 26(2):165-169, Feb 2013

Los resultados del estudio sugieren que los pacientes con epilepsia, portadores del alelo epsilon 4 del gen de la apolipoproteína E son más susceptibles a presentar deterioro cognitivo, el cual se agrava aún más con la monoterapia con fenitoína.

La fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico son los fármacos antiepilépticos de primera generación más utilizados en los pacientes con epilepsia; sin embargo, todos ellos se asocian con efectos adversos considerables, especialmente con reacciones de hipersensibilidad y con manifestaciones secundarias en el sistema nervioso central (SNC); los trastornos cognitivos son los efectos adversos neurológicos más comunes en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas de primera generación. Según los resultados de un estudio, la gravedad del compromiso cognitivo parece depender de la duración del tratamiento con fármacos antiepilépticos y, en menor medida, del control de la epilepsia y de la dosis de estos medicamentos antiepilépticos.

La fenitoína es una de las drogas antiepilépticas de primera generación utilizada con mayor frecuencia en todos los tipos de trastornos convulsivos. No obstante, los trastornos cognitivos asociados con la fenitoína afectan considerablemente la calidad de vida. Empero, en muchos enfermos es difícil determinar si las alteraciones cognitivas obedecen al tratamiento, a las convulsiones o a las alteraciones neuropatológicas involucradas en la enfermedad. Aun así, al menos 2 estudios sugirieron el papel de la fenitoína en este contexto, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud.

Diversos trabajos previos sugirieron que los niveles plasmáticos de la homocisteína y el alelo epsilon 4 de la apolipoproteína E (ApoE) influyen en el compromiso cognitivo. Por el contrario, otros grupos no confirmaron estas conexiones.

Cada vez se dispone de más indicios que señalan que los trastornos cognitivos representan un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad de Alzheimer (EA); 2 trabajos previos confirmaron el riesgo de EA en los sujetos con epilepsia tratados únicamente con fenitoína.

El alelo epsilon 4 de la ApoE se vincula con mayor vulnerabilidad neurológica, en tanto que los niveles plasmáticos más altos de homocisteína se asocian con muerte celular neuronal. En un trabajo previo en pacientes con EA leve a moderada, los portadores del alelo epsilon 4 de la ApoE presentaron trastornos más graves de la memoria. Por el momento, sin embargo, no se dispone de información suficiente en relación con el genotipo y el riesgo de compromiso cognitivo en los enfermos con epilepsia, tratados exclusivamente con fenitoína.

El perfil de lípidos es otro factor que determina los niveles plasmáticos de la ApoE y de la homocisteína; este aspecto, sin embargo, tampoco ha sido estudiado en detalle en dichos pacientes.

El objetivo de la presente investigación fue precisamente evaluar la interacción entre el genotipo, los niveles séricos de la homocisteína y el perfil de lípidos y el riesgo de compromiso cognitivo en asociación con la monoterapia con fenitoína, en pacientes con epilepsia.

Pacientes y métodos

La investigación se llevó a cabo entre 2008 y 2012 en el *Shri Preethe Neurology Hospital* de la India. Se evaluaron 123 pacientes de 19 a 50 años (93 de ellos de sexo masculino). Sesenta y tres enfermos tenían epilepsia tónico-clónica generalizada de reciente diagnóstico, con antecedentes de 2 episodios convulsivos o más en la semana previa al ensayo y sin tratamiento anterior con drogas antiepilépticas (controles). Estos pacientes tenían alteraciones características en el electroencefalograma (EEG) y tomografía computarizada (TAC) normal.

Los 60 sujetos con epilepsia tratados con fenitoína desde al menos un año antes de la investigación representaron los casos; presentaban niveles séricos del fármaco en el espectro de la normalidad y tenían EEG y TAC normales. No debían haber presentado convulsiones en los 3 meses anteriores a la investigación.

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de homocisteína, lípidos y fenitoína y para el estudio genético. El gen de la ApoE se amplificó con reacción en cadena de la polimerasa.

Todos los participantes completaron la *Mini Mental State Examination*; los puntajes normales son de 25 o más. Los valores de 21 a 24, 10 a 20 y 9 puntos o menos indican trastorno cognitivo leve, moderado y grave, respectivamente. La concentración de la homocisteína se determinó mediante inmunoensayo competitivo (valores normales < 15 µmol/l). La hiperhomocisteinemia se clasificó en leve (valores de homocisteína de 15 a 30 µmol/l), intermedia (30 a 100 µmol/l) y grave (> 100 µmol/l). El perfil normal de lípidos incluyó niveles de colesterol total < 200 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (HDL) > 40 mg/dl, lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 100 mg/dl y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) < 30 mg/dl.

Para los análisis estadísticos, los participantes se clasificaron en dos grupos: portadores del alelo epsilon 4 (epsilon 2/epsilon 4, epsilon 4/epsilon 4 y epsilon 3/epsilon 4) y no portadores



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

del alelo épsilon 4. Las características demográficas de ambos grupos se analizaron con pruebas de χ^2 . Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con pruebas de la *t* y de Mann-Whitney.

Resultados

El 40% de los casos y el 20.63% de los controles fueron portadores del alelo épsilon 4 de la ApoE ($n = 24$ y $n = 13$, respectivamente).

No se observaron diferencias significativas entre los portadores y los no portadores del alelo en relación con el sexo ($\chi^2 = 0.456$; $p = 0.499$), la edad ($\chi^2 = 1.031$; $p = 0.310$) y el nivel educativo ($\chi^2 = 0.7260$; $p = 0.394$).

Se encontraron diferencias importantes en el estado cognitivo entre los portadores y los no portadores del alelo épsilon 4 de la ApoE ($p < 0.05$), tanto entre los enfermos como en los controles. Sin embargo, los niveles plasmáticos de la homocisteína, triglicéridos, colesterol total, HDL y VLDL fueron semejantes en los casos y controles, portadores y no portadores del alelo. Se comprobaron diferencias sustanciales en el nivel cognitivo entre los sujetos no portadores del alelo épsilon 4 y los pacientes portadores ($p < 0.05$). También se registraron diferencias importantes entre los casos y los controles en los niveles de la homocisteína, colesterol total, triglicéridos, HDL y VLDL.

Las concentraciones de homocisteína, colesterol total, triglicéridos, HDL y VLDL en los sujetos portadores y no portadores del alelo épsilon 4 aumentaron significativamente luego del tratamiento con fenitoína; en cambio, no se encontraron diferencias en las LDL en los casos y controles, en relación con el genotipo. Aun así, los portadores del alelo épsilon 4 tratados con fenitoína presentaron un incremento no significativo de los niveles de LDL ($p > 0.05$).

Discusión

El presente estudio indicó que los sujetos portadores del alelo épsilon 4 de la ApoE, tanto en los enfermos con epilepsia no tratados como también en los pacientes que reciben fenitoína (controles y casos, respectivamente) son más vulnerables a presentar deterioro cognitivo, el cual se agrava aún más con la terapia con fenitoína.

La influencia del fármaco sobre el rendimiento cognitivo sigue siendo tema de debate; algunos grupos no encontraron asociación, mientras que otros han sugerido una relación indudable.

Los niveles séricos de la homocisteína, el perfil de lípidos y el alelo épsilon 4 de la ApoE son los principales factores involucrados en la modulación de los trastornos cognitivos; sin embargo, el papel de cada uno de ellos todavía no se conoce con precisión. El presente estudio tuvo por finalidad determinar la influencia del alelo épsilon 4 de la ApoE sobre el rendimiento cognitivo y analizar las interacciones entre el genotipo, los niveles de la homocisteína y el perfil de lípidos. No se encontraron diferencias, según el genotipo, en la edad, el sexo y el nivel educativo.

En 2 estudios previos en sujetos con EA, los sujetos portadores del alelo épsilon 4 de la ApoE tuvieron mayor compromiso de la memoria y presentaron una evolución más rápida de la demencia; en cambio, para los pacientes con epilepsia, la influencia del alelo épsilon 4 de la ApoE es mucho menos conocida.

En el presente estudio se comprobó un compromiso cognitivo en los controles portadores del alelo épsilon 4 de la ApoE con epilepsia, en tanto que los controles no portadores del alelo tuvieron función cognitiva normal, de modo tal que el genotipo representaría un factor predictivo de riesgo de deterioro cognitivo, independientemente del tratamiento con fenitoína. Sin embargo, también se observó

compromiso cognitivo en los enfermos tratados con fenitoína, independientemente del genotipo. Por ende, los hallazgos en conjunto sugieren que la susceptibilidad para los trastornos cognitivos, asociada con la presencia del alelo épsilon 4 de la ApoE, se incrementa aun más en los pacientes que reciben fenitoína.

La homocisteína es un factor predictivo de deterioro cognitivo y de riesgo cardiovascular; en los pacientes con EA, la hiperhomocisteinemia se asocia con mayor declinación cognitiva. La monoterapia con fenitoína incrementa los niveles de homocisteína y disminuye la concentración de ácido fólico, motivos por los cuales se recomiendan los suplementos. En el presente estudio, también se comprobaron niveles más altos de homocisteína en los pacientes tratados con fenitoína, independientemente del genotipo. De hecho, no se confirmó una interacción entre el estado de portador del alelo épsilon 4 de la ApoE y la concentración de la homocisteína.

En esta ocasión no se encontraron diferencias importantes en los niveles del colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y VLDL en relación con el genotipo, en ninguno de los dos grupos de enfermos. El tratamiento con fenitoína se asoció con aumento de la concentración del colesterol total, triglicéridos, HDL y VLDL, en tanto que los niveles de las LDL no se modificaron en forma significativa.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio revelaron una asociación entre el alelo épsilon 4 de la ApoE y el compromiso cognitivo en los pacientes con epilepsia. Por lo tanto, concluyen los autores, en estos enfermos sería apropiado el estudio genético antes de comenzar el tratamiento con fenitoína, ya que de esta forma se podrían identificar aquellos sujetos que son más susceptibles a presentar deterioro cognitivo en asociación con la monoterapia con fenitoína.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/135701

2 - Seguimiento de los Procesos Fisiopatológicos en la Enfermedad de Alzheimer: un Modelo Hipotético Actualizado de Biomarcadores Dinámicos

Jack C, Knopman D, Trojanowski J y colaboradores

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Tracking Pathophysiological Processes in Alzheimer's Disease: An Updated Hypothetical Model of Dynamic Biomarkers]

Lancet Neurology 12(2):207-216, Feb 2013

Se describe una actualización del modelo de progresión de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, en función de los datos reunidos en estudios recientes.

Se ha propuesto un modelo de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) para la estadificación de la afección. Este modelo se fundamenta en marcadores definidos de la EA, divididos en las categorías de variables asociadas con los depósitos cerebrales de beta-amiloide (betaA) o bien con la neurodegeneración (pérdida progresiva de las neuronas o sus procesos). Los depósitos cerebrales de betaA se estiman mediante las imágenes de esta sustancia en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) o por la determinación de su concentración en forma de betaA-42 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Entre los marcadores de

neurodegeneración se destacan la mayor concentración de proteína *tau* total y fosforilada en el LCR, así como un menor metabolismo de la fosfodesoxiglucosa en la PET y la atrofia estructural en las imágenes por resonancia magnética (IRM).

En la presente actualización del modelo propuesto en la *International Conference on Alzheimer's Disease*, se propuso la revisión de la información originada en forma posterior a su publicación inicial.

Modelo original

Los modelos de biomarcadores en EA se fundamentan en el concepto de que estos parámetros se vinculan con procesos fisiopatológicos específicos, basados en estudios de correlación entre los niveles de estos marcadores y los resultados de las autopsias.

En el modelo original de biomarcadores para EA se incorporaron ciertas premisas en función de los datos disponibles. Se postuló que los biomarcadores se alteraban en una secuencia cronológica, con la modificación inicial de los niveles de betaA-42 en LCR y de betaA en la PET, sucedidos de las variaciones en la proteína *tau* en LCR y en la prueba de metabolismo en la PET, las IRM y las manifestaciones clínicas. En este modelo, se postuló que las alteraciones máximas se desplazaban de un tipo de marcador a otro; la progresión de la EA se asociaría con la tendencia a la alteración simultánea de todos estos parámetros, con tasas variables y en un modo ordenado.

Asimismo, la desregulación del betaA con formación de placas parece constituir un proceso necesario pero insuficiente para la aparición de EA. Si bien el deterioro cognitivo no se asocia en forma definida con el nivel de betaA en la PET o el LCR, la magnitud y la tasa de variación de los marcadores de neurodegeneración se correlaciona con la alteración de la cognición en las formas típicas y atípicas de EA. Además, las variaciones de los biomarcadores no siguen una secuencia lineal, sino que parecen describir una curva sigmoidea en función del tiempo. Asimismo, se han reconocido diferencias interpersonales en los biomarcadores para la fisiopatología de la EA y la aparición del deterioro cognitivo, que se atribuyen a la resiliencia cerebral individual o reserva cognitiva.

La evaluación empírica de este modelo original puede efectuarse por medio de la definición del orden en el cual los diferentes marcadores se alteran en función del tiempo, o bien mediante la investigación de los cambios en las curvas de estos biomarcadores en relación con la gravedad de la EA o el tiempo.

Orden temporal de las alteraciones

En un ensayo de seguimiento de 137 individuos durante una media de 9.2 años, se demostró que los niveles de betaA-42 en el LCR estaban alterados en todos los casos entre 5 y 10 años antes del diagnóstico clínico de demencia; como contrapartida, la concentración de proteína *tau* total o fosforilada eran progresivamente más anómala en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico. Del mismo modo, en un protocolo con 401 participantes ancianos, se demostró una mayor probabilidad de reconocer niveles alterados de betaA-42 en el LCR en comparación con otros marcadores (proteína *tau* total en LCR, volumetría del hipocampo), tanto en sujetos con demencia como en caso de función cognitiva normal o con deterioro leve.

Además, en la *Dominantly Inherited Alzheimer's Network* (DIAN) y otros protocolos similares se propuso la existencia de un período preclínico durante el cual los marcadores se

alteraban incluso en sujetos sin anomalías clínicas. En el ensayo DIAN se señaló la presencia de niveles alterados de betaA-42 en el LCR antes del reconocimiento de cambios en el betaA en la PET. En el mismo modelo, se demostró que la proteína *tau* alcanzaba concentraciones anómalas en el LCR antes de la aparición de cambios metabólicos o estructurales en la PET y en las IRM.

Por consiguiente, desde la publicación del modelo original, se han obtenido nuevos datos que fundamentan la existencia de un orden temporal en el cual los biomarcadores de EA se modifican en forma progresiva, con alteración inicial de los parámetros de betaA, sucedida de los marcadores de neurodegeneración y de las manifestaciones clínicas.

Cambios en las curvas de biomarcadores

En el modelo original, se propuso que las curvas de evolución de los biomarcadores adoptaban una morfología sigmoidea en función del tiempo, con aceleración inicial seguida de posterior desaceleración. Esta modalidad se fundamentó en los datos disponibles en ese entonces en términos de los estudios por imágenes y de los líquidos biológicos, así como de los resultados de autopsias. A partir de ese momento, se han llevado a cabo diversos ensayos en distintos grupos poblacionales.

En un protocolo en el que se incluyen datos de 576 participantes del estudio *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, se informó que los valores iniciales del volumen del hipocampo y de los niveles de betaA-42 y proteína *tau* del LCR se definían mediante curvas sigmoideas, en función del deterioro cognitivo. En coincidencia, la evolución de estos parámetros y de los estudios por PET e IRM se examinó en una cohorte de 897 sujetos; se demostró una morfología sigmoidea para la progresión del volumen del hipocampo y los datos estructurales y metabólicos de la PET en al menos uno de los diversos modelos analizados.

En función de estos resultados y de la formación de otros estudios similares, se señala que los biomarcadores de betaA siguen una curva de forma sigmoidea que alcanza una meseta. Del mismo modo, se dispone de datos que permiten señalar que los estudios funcionales de la PET y algunos marcadores de atrofia en las IRM evolucionan con una morfología similar. Para estos parámetros, la pendiente de la curva no es paralela a la descrita para los marcadores de betaA, sino que continúa presentando variaciones relevantes durante la fase de demencia clínica.

Discusiones

El modelo hipotético de evolución de los biomarcadores fue elaborado para casos de EA pura. Sin embargo, otras alteraciones similares presentan semejanzas con la EA, como la mayor prevalencia en ancianos y la coexistencia con otras comorbilidades, entre las que se encuentra la propia EA. Una propuesta para evitar el factor de confusión originado en síndromes demenciales diferentes de la EA en las cohortes de ancianos consiste en el análisis de los subgrupos de enfermos con biomarcadores positivos. Esa modalidad requiere de diferentes umbrales para definir un marcador como positivo, incluidos umbrales menos restrictivos para los individuos en las primeras etapas de la EA y otros más estrictos para el diagnóstico clínico.

Se admite que, en el presente modelo, tanto las abscisas (progresión de la enfermedad) como las ordenadas constituyen ejes con parámetros cuantificables. Si bien cada individuo que presenta EA se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo, el ordenamiento en el eje de abscisas en función del estadio clínico o de los parámetros de función cognitiva parece inexacto. Se agrega que algunos cambios fisiopatológicos en estos enfermos se describen en la etapa preclínica, la cual



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

comprende la mitad de la duración total de la EA. Asimismo, las variaciones interpersonales de la reserva cognitiva no facilitan la comprensión de la relación entre el desempeño de la cognición y la gravedad fisiopatológica de la afección. Para modificar este diseño, se requeriría una evaluación de todos los biomarcadores reunidos a lo largo del tiempo en un período de varias décadas. Por consiguiente, los modelos deben construirse a partir de datos de individuos con EA en distintos estadios de la enfermedad, en un orden apropiado y relacionado con las alteraciones fisiopatológicas.

Revisión del modelo

El formato actualizado del modelo presenta numerosas similitudes y algunas diferencias con las versiones precedentes. En el nuevo formato, el eje de abscisas expresa tiempo en lugar de estadios clínicos, con posibles criterios de valoración cognitiva en función de la respuesta individual a los cambios fisiopatológicos de la EA. Así, aquellos individuos con deterioro cognitivo acentuado presentarían una curva desviada a la izquierda. En cambio, los enfermos de bajo riesgo con mejor perfil genético, elevada reserva cognitiva y ausencia de alteraciones cerebrales comórbidas pueden presentar importantes anomalías fisiopatológicas con preservación de la funcionalidad cognitiva. Todos los biomarcadores conservan una progresión sigmoidea, si bien la morfología de cada curva difiere en términos de la pendiente.

Mientras que en distintos estudios independientes se ha informado de la existencia de una secuencia progresiva de los biomarcadores, en otros se ha postulado que las alteraciones de la proteína *tau* podrían preceder a las anomalías en los niveles de betaA. Un modo de conciliar estos datos aparentemente contradictorios es un modelo en el cual las variaciones de ambos parámetros resulten independientes. En este modelo integrado, las alteraciones subcorticales de la proteína *tau* constituyen el primer evento fisiopatológico detectado en muchos individuos; estas anomalías sólo serían reconocibles por métodos de inmunomarcación. Sin embargo, esta alteración por sí misma no induce EA. Por mecanismos que no han sido definidos, los cambios en el betaA generan cambios cualitativos y aceleran las alteraciones de la proteína *tau*, con diseminación cortical de los ovillos neurofibrilares.

En sujetos ancianos, la existencia de alteraciones fisiopatológicas en la proteína *tau* y el betaA en forma independiente y con un factor causal en común es congruente con el concepto de una alteración general para la depuración de las proteínas no plegadas asociada con el envejecimiento. De todos modos, la superproducción de betaA de origen genético induce EA, mientras que las alteraciones de la proteína *tau* de causa genética no desencadenan el mismo resultado, por lo cual se presume la participación del betaA en la patogenia de la EA de origen precoz.

Biomarcadores que preceden al betaA

Se ha informado que la detección de hipometabolismo en la PET podría producirse en forma precoz en los portadores de la mutación épsilon 4 del gen *APOE*. Si bien estos cambios podrían suceder en forma previa a los depósitos de betaA, en modelos recientes se ha advertido que estas anomalías metabólicas resultan tardías en comparación con los cambios en el betaA en la PET o el LCR. Se destaca que las alteraciones en la resonancia magnética funcional en reposo podrían preceder a los cambios en los biomarcadores de betaA. Estas anomalías se originarían en el marco de una relación causal entre la actividad sináptica a lo largo de la vida y los depósitos de betaA. No obstante, esta asociación parece modularse en función de las variaciones interpersonales de la reserva cognitiva y del sustrato genético.

Conclusiones

Se hace énfasis en la necesidad de nuevos biomarcadores para comprobar las hipótesis y los modelos teóricos. Entre los parámetros propuestos se señalan algunos componentes del LCR, los ligandos sensibles a las alteraciones de la proteína *tau* y la detección de esclerosis y microinfartos en el hipocampo. La ausencia de marcadores plasmáticos confiables constituye un obstáculo relevante para la pesquisa de la población.

Además del reconocimiento de nuevos marcadores, se destaca la importancia de la evaluación de cohortes apropiadas para definir la evolución de estos parámetros. Entre las limitaciones de los estudios longitudinales de cohortes, sobresalen la dificultad para detectar las anomalías en la mediana edad, la exclusión de los sujetos con demencia avanzada y la ausencia de datos de seguimiento a largo plazo. Se concluye en la necesidad de estudios prospectivos, de observación y multimodales de décadas de duración para confirmar la secuencia temporal y los cambios funcionales de los biomarcadores de la EA.



Información adicional en

www.sicsalud.com/dato/resic.php/135700

3- Cambios Importantes en N-Acetilaspártato y los Metabolitos de la Colina en los Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Deterioro Cognitivo Leve

Nie K, Zhang Y, Wang L y colaboradores

Southern Medical University, Guangzhou, China

[Marked N-Acetylaspartate and Choline Metabolite Changes in Parkinson's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment]

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):329-334, Mar 2013

Los sujetos con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve presentan cambios metabólicos importantes en el lóbulo occipital (disminución del cociente N-acetilaspártato/creatina) y en la corteza cingular posterior (aumento del cociente colina/creatina) en la espectroscopia protónica por resonancia magnética nuclear.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) suelen presentar, además de los síntomas motores, deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo leve en estos enfermos representaría la fase inicial de la disfunción cognitiva que evoluciona a la demencia. De hecho, un grupo reveló que el 62% de los pacientes con EP y deterioro cognitivo leve presenta demencia en algún momento de la enfermedad. Otros estudios sugirieron que el deterioro cognitivo leve y la demencia son enfermedades heterogéneas en términos de las características neuropsicológicas, clínicas y del metabolismo cerebral. Por lo tanto, la identificación temprana del deterioro cognitivo leve en los pacientes con EP es fundamental en términos evolutivos.

La espectroscopia protónica por resonancia magnética nuclear (¹H-MRS) es un estudio particularmente útil para conocer el metabolismo cerebral, ya que permite determinar los cuatro metabolitos principales: N-acetilaspártato (NAA), colina, creatina y mioinositol. El NAA es el marcador interno de las neuronas, en tanto que la colina está presente en las neuronas y en las células de la glía. La creatina se utiliza como un control interno debido a su relativa estabilidad en diversas situaciones fisiopatológicas y el mioinositol es un marcador de las células de la glía que se genera durante la degeneración de la mielina. Por su parte, el mioinositol es el regulador más

importante de la presión osmótica y del volumen cerebral. Los cocientes NAA/creatina, colina/creatina y mioinositol/creatina reflejan bien los cambios en el contenido de NAA, colina y mioinositol, respectivamente.

La ¹H-MRS permite distinguir los pacientes con EP de aquellos con atrofia multisistémica; además, en diversos estudios fue útil para detectar la disminución de NAA en el hipocampo y en la corteza cerebral de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve. Sin embargo, los cambios metabólicos cerebrales en los sujetos con EP todavía se conocen muy poco.

En el presente estudio se identificaron los posibles marcadores para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve, mediante el análisis de los cambios metabólicos en distintas regiones cerebrales y se los correlacionaron con los síntomas clínicos y el rendimiento neuropsicológico. Para ello se evaluaron en particular la sustancia *nigra* y los ganglios basales, regiones específicamente vinculadas con la EP, como también el lóbulo occipital y la corteza cingular posterior, cuyo metabolismo se compromete en los pacientes con EP y en los enfermos con demencia con cuerpos de Lewy.

Pacientes y métodos

Durante 2009 y 2011 se reclutaron 136 pacientes ambulatorios con EP: 66 presentaban deterioro cognitivo leve, en tanto que los 70 enfermos restantes no tenían deterioro cognitivo leve. El diagnóstico se basó en los criterios del *UK Brain Bank*. El grupo control estuvo integrado por 74 adultos sanos, sin trastornos neurológicos ni psiquiátricos; en todos ellos, el puntaje de la *Mini Mental State Examination* (MMSE) fue superior a 26. Los tres grupos fueron similares en términos del sexo y la edad.

Las manifestaciones motoras de la EP se evaluaron con la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), en tanto que la gravedad se determinó con la escala de Hoehn y Yahr. La depresión y los trastornos psiquiátricos se conocieron con la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) y el *Neuropsychiatric Inventory*, respectivamente. Los participantes completaron la *Activities of Daily Living Scale*.

La función cognitiva también se evaluó con la *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA); otras pruebas aplicadas fueron la *Verbal Paired Associates* y la *Visual Reproduction and Logical Memory* de la *Wechsler Memory Scale*. El diagnóstico de deterioro cognitivo leve se estableció según los criterios de Petersen y col.: ≥ 1.5 desviación estándar por debajo del promedio en al menos un dominio en las pruebas cognitivas, declinación cognitiva referida por el enfermo y capacidad conservada para la realización de las actividades cotidianas. El diagnóstico de demencia se basó en la escala de la *Movement Disorder Society*.

Se consideraron los hallazgos de la ¹H-MRS en el lóbulo occipital, la corteza cingular posterior, la sustancia *nigra* y los ganglios basales. Los cocientes NAA/creatina y colina/creatina permitieron minimizar la influencia de la atrofia tisular estructural.

Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de χ^2 y ANOVA. Mediante modelos de análisis univariado y multivariado se establecieron las correlaciones entre los marcadores y las características clínicas y demográficas.

Resultados

El deterioro cognitivo leve, en los pacientes con EP sin demencia, fue clínicamente muy heterogéneo, ya que involucró las funciones ejecutoras, la memoria, las capacidades

visuales y de atención, entre otras. Los pacientes con deterioro cognitivo leve y sin deterioro cognitivo leve representaron el 48.5% y el 51.5% de la cohorte, respectivamente.

Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en términos de la edad ($p < 0.01$); los enfermos con deterioro cognitivo leve difirieron de los pacientes sin deterioro cognitivo leve ($p < 0.01$) y de los controles ($p < 0.01$); en cambio, los pacientes sin deterioro cognitivo leve no fueron distintos de los controles ($p > 0.05$). También se encontraron diferencias importantes en la distribución por sexo, entre los grupos ($p < 0.05$); el nivel educativo, la duración de la enfermedad y los puntajes de la HAM-D fueron similares en los tres grupos. Los pacientes con deterioro cognitivo leve y sin deterioro cognitivo leve difirieron sustancialmente en términos de los puntajes de la UPDRS-III, la MMSE, la MOCA y todas las subescalas de las pruebas cognitivas ($p < 0.05$ en todos los casos).

La ¹H-MRS del lóbulo occipital reveló diferencias importantes en el NAA/creatina entre los tres grupos ($p < 0.01$). Respecto de los controles, los enfermos con deterioro cognitivo leve tuvieron una disminución de 10.5% en el NAA/creatina ($p < 0.001$) en tanto que los pacientes sin deterioro cognitivo leve tuvieron una reducción del cociente de 6.1% ($p < 0.05$). En cambio, no se registraron diferencias entre los dos grupos de enfermos.

Los valores del cociente NAA/creatina en el lóbulo occipital fueron de 1.68, 1.62 y 1.57 en los controles, en los pacientes sin deterioro cognitivo leve y en los enfermos con deterioro cognitivo leve, respectivamente. El cociente colina/creatina fue semejante en todos los grupos.

No se encontraron diferencias sustanciales en el cociente NAA/creatina en la corteza cingular posterior, entre los tres grupos; sin embargo, el cociente colina/creatina difirió significativamente ($p < 0.05$). Se comprobó un leve incremento del cociente colina/creatina ($p < 0.05$) en los pacientes con deterioro cognitivo leve en comparación con los controles (0.67, 0.66 y 0.71 en los controles, en los enfermos sin deterioro cognitivo leve y en los pacientes con deterioro cognitivo leve, respectivamente).

Los cocientes NAA/creatina y colina/creatina en los ganglios basales (o en la sustancia *nigra*) fueron similares en los grupos. El cociente mioinositol/creatina tampoco difirió entre los grupos, en ninguna de las regiones cerebrales analizadas.

Los análisis de regresión mostraron que la disminución del cociente NAA/creatina en la corteza del lóbulo occipital se asoció con la ausencia de deterioro cognitivo leve ($p < 0.05$) y con la presencia de deterioro cognitivo leve en los pacientes con EP ($p < 0.0001$). Por su parte, el aumento del cociente colina/creatina en la corteza cingular posterior identificó bien a los enfermos con deterioro cognitivo leve ($p \leq 0.01$), respecto de los pacientes sin deterioro cognitivo leve y los controles. En cambio, no se observaron asociaciones entre los cocientes NAA/creatina en la corteza cingular posterior y los ganglios basales y la presencia o ausencia de deterioro cognitivo leve.

Discusión

En el presente estudio, mediante ¹H-MRS, se compararon diversos biomarcadores neuronales en pacientes con EP con deterioro cognitivo leve y sin deterioro cognitivo leve y controles con el propósito de identificar aquellos cambios metabólicos que reflejan tempranamente el deterioro cognitivo leve, en las personas con EP.

Tal como lo han referido otros grupos, los trastornos cognitivos fueron clínicamente muy heterogéneos e involucraron distintas funciones neurológicas. El presente trabajo también confirmó que muchos enfermos con EP de diagnóstico reciente tienen deterioro cognitivo leve.



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

El cociente NAA/creatina en el lóbulo occipital difirió significativamente entre los tres grupos; también fue considerablemente más bajo en los pacientes con EP y deterioro cognitivo leve así como en los enfermos sin deterioro cognitivo leve, respecto de los controles. En cambio, fue similar en los dos grupos de pacientes. En coincidencia, un estudio anterior con sujetos con EP y demencia demostró menor captación de la glucosa, menor flujo circulatorio cerebral y atrofia de la corteza del lóbulo occipital. A diferencia de otros estudios, en la presente investigación no se encontraron diferencias en los cocientes colina/creatina y mioinositol/creatina entre los tres grupos.

En ensayos previos, la disminución del NAA en la corteza cingulada posterior se asoció con mayor riesgo de demencia. En el presente estudio, se comprobó mayor cociente colina/creatina en la corteza cingular posterior en los pacientes con deterioro cognitivo leve. Los autores consideran que este hallazgo podría obedecer a la liberación de colina, por parte de las neuronas colinérgicas en degeneración.

Aunque los enfermos con deterioro cognitivo leve y sin deterioro cognitivo leve difirieron considerablemente en los puntajes de los síntomas motores, el cociente NAA/creatina en el lóbulo occipital y en la corteza cingular posterior no se asoció con las manifestaciones motoras, de modo tal que las variaciones en los dos cocientes (NAA/creatina y colina/creatina) reflejarían los cambios cognitivos tempranos que tienen lugar en los pacientes con EP; por lo tanto, su evaluación sería particularmente útil para establecer el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo leve en estos enfermos.

En conclusión, las primeras etapas del deterioro cognitivo leve en los pacientes con EP se caracterizan por cambios metabólicos importantes en el lóbulo occipital y en la corteza cingular posterior; la ¹H-MRS representa una excelente herramienta diagnóstica para la detección temprana del compromiso cognitivo. En el futuro, este estudio por imágenes podrá utilizarse para detectar posibles diferencias metabólicas entre los pacientes con EP y deterioro cognitivo leve, los pacientes con EP y demencia y los sujetos con deterioro cognitivo leve asociado con otras etiologías, concluyen los expertos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135722

4 - Validación de la *Modified Fatigue Impact Scale* en la Enfermedad de Parkinson

Schiehser D, Avers C, Filoteo J y colaboradores

Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, EE.UU.

[Validation of the *Modified Fatigue Impact Scale* in Parkinson's Disease]

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):335-338, Mar 2013

La Modified Fatigue Impact Scale es una herramienta de múltiples dominios, útil para conocer las consecuencias cognitivas, físicas y sociales de la fatiga en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia.

La prevalencia de fatiga entre los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) es de 33% a 70%. Aunque no existe una definición unánime para la fatiga, en general se acepta que es una forma de cansancio excesivo y de falta de energía, distinta del cansancio normal, en términos cuantitativos y cualitativos. También se acepta que la fatiga está integrada por los componentes cognitivo y físico.

Por lo general, la fatiga se valora mediante instrumentos especiales de medición; sin embargo, la *International Movement Disorders Society* (IMDS) ha realizado recientemente una revisión de las escalas disponibles y ha recomendado la aplicación de sólo dos de ellas para la evaluación de la gravedad de la fatiga en los sujetos con EP: la *Fatigue Severity Scale* (FSS) y el *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI). La FSS es una escala de 9 secciones que no valora especialmente la fatiga cognitiva. El MFI, si bien incluye diversos dominios que permiten conocer la fatiga mental, no es apto para determinar las consecuencias de la fatiga sobre el desempeño. Además, añaden los expertos, el MFI determina dominios asociados con la fatiga pero que puede reflejar otras enfermedades etiológicas. Por ejemplo, permite conocer las dificultades del paciente para la concentración, un trastorno que puede atribuirse tanto a la fatiga *per se* como a la disfunción cognitiva. La IMDS también reconoció la necesidad de evaluar escalas alternativas de medición, ya que para muchas de ellas no existen datos suficientes.

La *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS) es uno de los instrumentos que todavía no ha sido estudiado en los pacientes con EP. La MFIS es una escala de 21 secciones, derivada de la *Fatigue Impact Scale* de 40 dominios. Al menos un estudio demostró la utilidad de la MFIS para la evaluación de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. A diferencia de la FSS y del MFI, la MFIS también permite conocer las consecuencias de la fatiga sobre el desempeño físico, cognitivo y psicológico. Incluye, además, 6 dominios adicionales en las subescalas de funcionalidad mental y física, motivo por el cual podría ser particularmente útil. En el presente estudio, los autores determinaron la validez de la MFIS en los sujetos con EP sin demencia, en términos de la coherencia (concordancia) interna y la validez convergente y divergente.

Pacientes y métodos

La investigación abarcó 100 pacientes con EP según los criterios del *UK Brain Bank*. La ausencia de demencia se determinó con los parámetros de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; además, los enfermos debían presentar 124 puntos o más en la *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS). Para 99 pacientes se dispuso de información acerca del tratamiento; con excepción de 8 enfermos (8%), los restantes sujetos recibían al menos un fármaco por los síntomas asociados con la EP. La mayoría de los pacientes utilizaba 2 agentes o más.

Todos los enfermos completaron la MFIS como parte del estudio neurológico completo; las puntuaciones de las 21 secciones reflejan la influencia de la fatiga sobre el desempeño. Los puntajes globales posibles son de 0 a 84; las puntuaciones más altas sugieren consecuencias más importantes asociadas con la fatiga. Las 3 subescalas –física, cognitiva y psicosocial– están integradas por 9, 10 y 2 secciones, respectivamente.

La validez convergente de la MFIS se determinó mediante la comparación con la subescala de fatiga del *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS-X) que incluye 4 términos relacionados con la fatiga (cansancio, pereza, somnolencia y sedación). Los enfermos refieren estos síntomas en escalas de 1 (ausencia) a 5 puntos (intensidad importante).

La validez divergente se analizó mediante la comparación con distintas mediciones de funcionamiento psicológico: la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), la *Geriatric Depression Scale* (GDS), el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) y la *Apathy Scale* (AS). Asimismo, se determinó la relación entre el puntaje total de la MFIS y los síntomas relacionados con la EP, el estadio de la enfermedad, la función motora y la función cognitiva global. Las manifestaciones motoras se evaluaron con la *Movement Disorder Society Revision* de la

tercera parte de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS). El estadio de la enfermedad se estableció con la escala de Hoehn y Yahr modificada, en tanto que la función cognitiva global se conoció con la MDRS. Los equivalentes de levodopa se calcularon con los criterios de Hobson y col.

Los puntajes individuales de las subescalas de la MFIS fueron evaluados con análisis de componentes principales (ACP) con rotación varimax. La coherencia interna se determinó con coeficientes alfa de Cronbach, en tanto que para la validez convergente y divergente se utilizaron correlaciones de Spearman con la subescala de fatiga PANAS-X, HAM-D, GDS, STAI y AS. Los puntajes superiores a 0.5 indicaron una fuerte correlación, aquellos entre 0.3 y 0.5 sugirieron una correlación moderada, en tanto que los valores inferiores a 0.3 indicaron una correlación escasa. Las diferencias en la MFIS en relación con el sexo se analizaron con pruebas de la *t*.

Resultados

No se encontraron correlaciones significativas entre el puntaje total de la MFIS y la edad ($r_s = -0.153$; $p = 0.13$), el nivel educativo ($r_s = -0.126$, $p = 0.21$) o la duración de la enfermedad ($r_s = 0.040$; $p = 0.69$). Los puntajes globales fueron semejantes en hombres y mujeres ($t [98] = -0.585$; $p = 0.56$).

El ACP identificó dos factores con valores específicos > 1.0 . Mediante el procedimiento de rotación varimax, dichos factores se categorizaron como "factor cognitivo" y "factor físico y psicosocial". Con excepción del estado de alerta (con influencia de 0.592 en el factor cognitivo y de 0.561 en el factor físico y social), los restantes factores se adaptaron con exactitud a alguno de los dos dominios. La escasa diferencia para el estado de conciencia no permitió la inclusión única en ninguna de las dos secciones.

Los coeficientes alfa de Cronbach sugirieron una elevada coherencia interna para las 21 secciones y los dos dominios identificados con el ACP; los valores fueron de 0.96 para las 21 secciones, de 0.95 para 10 dominios (con inclusión del estado de conciencia) de la subescala cognitiva y de 0.95 para las 11 variables de la subescala física y social. Ningún parámetro se asoció con puntajes más altos que los correspondientes al valor global de alfa. En los modelos en los cuales se excluyó el "estado de alerta" se obtuvieron prácticamente los mismos resultados, con alfa global de 0.96 y alfa en la subescala cognitiva de 0.95.

La validez convergente, evaluada mediante la correlación entre el puntaje total de la MFIS y el de la subescala de fatiga de la PANAS-X, fue importante, con $r_s = 0.585$ ($p < 0.001$; $n = 93$). Por otra parte, las correlaciones entre la MFIS y las restantes mediciones de funcionamiento psicológico fueron moderadas a fuertes: STAI ($r_s = 0.518$; $p < 0.001$); HAM-D ($r_s = 0.497$; $p < 0.001$); DGS ($r_s = 0.599$; $p < 0.001$) y AS ($r_s = 0.564$; $p < 0.001$). Por el contrario, las correlaciones entre la MFIS y la parte III de la UPDRS, la escala Hoehn & Yahr y la MDRS no fueron significativas ($r_s = 0.155$, $p = 0.12$; $r_s = 0.176$, $p = 0.08$ y $r_s = -0.124$; $p = 0.22$, respectivamente). Los niveles más altos de fatiga (puntajes más elevados en la MFIS) se asociaron en forma significativa con los equivalentes diarios de levodopa ($r_s = 0.228$; $p = 0.024$, $n = 99$).

Discusión

Los resultados del presente estudio indicaron que la MFIS podría ser una herramienta particularmente útil para conocer las consecuencias de la fatiga, en los pacientes

con EP. Veinte de las 21 secciones que integran la escala se adaptaron correctamente al factor cognitivo o al factor físico y psicosocial; el único parámetro con cierta ambigüedad en este sentido fue el "estado de alerta", para el cual la escasa diferencia no permitió su asignación a ninguno de los factores en particular. A diferencia de la escala original y de los resultados obtenidos en el estudio de Kos y col., no se identificó un tercer factor "psicológico", aunque sí un dominio psicosocial. Por ende, se confirmó la validez de la subescala cognitiva y la física/social con 9 y 11 secciones, respectivamente, en los pacientes con EP.

La validez convergente se analizó con la subescala de fatiga de la PANAS-X, en tanto que la validez divergente fue variable, en función de las escalas de comparación de funcionamiento psicológico (depresión, ansiedad y apatía). Sin embargo, la validez divergente fue adecuada, cuando el MFIS se comparó con las variables relacionadas con la enfermedad (síntomas motores y estadio de la EP) y la función cognitiva global. En cambio, la MFIS no se correlacionó con la edad, el nivel educativo, la duración de la enfermedad, la presencia de síntomas motores, la gravedad del deterioro cognitivo o el sexo. Se encontró una correlación leve pero significativa entre los niveles séricos de levodopa y la fatiga, una asociación que merece mayor estudio.

Los autores advierten que los enfermos evaluados en la presente ocasión tenían EP temprana (menos de 6 años desde el diagnóstico), motivo por el cual los resultados podrían no ser aplicables a los sujetos con EP avanzada.

Por primera vez se analizó la validez de la MFIS en pacientes con EP; globalmente, los resultados indicaron que el instrumento se correlaciona bien con otras escalas utilizadas para valorar la fatiga y con las escalas que permiten evaluar los síntomas asociados con la enfermedad y la función cognitiva. Los resultados también ponen de manifiesto dos subescalas relevantes, la de fatiga cognitiva y la de fatiga física y social. Por lo tanto, señalan por último los autores, la MFIS es una escala útil para conocer los aspectos cognitivos, físicos y sociales de la fatiga en los pacientes con EP sin demencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135723

5 - El Papel del Sistema Inmunitario en la Génesis del Dolor Neuropático

Calvo M, Dawes J, Bennett D

Kings College London, Londres, Reino Unido

[*The Role of the Immune System in the Generation of Neuropathic Pain*]

Lancet Neurology 11(7):629-642, Jul 2012

Los modelos con animales de dolor neuropático indican la participación de la respuesta inmunitaria en su aparición y persistencia. Esto justificaría la investigación del uso de agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores en su tratamiento.

El dolor neuropático afecta hasta al 5% de la población, provoca discapacidad importante y su tratamiento suele ser poco satisfactorio. Se asocia con alteraciones sensitivas como dolor continuo y parestesias y una alteración de la relación estímulo-respuesta, como alodinia, hiperalgesia y pérdida de sensibilidad localizadas. La *International Association for the Study of Pain* destaca, en su definición de dolor neuropático,

la etiología "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial".

En algunos casos, el sistema inmunitario es el actor principal en la aparición de la lesión neuronal y el dolor neuropático, como en el síndrome de Guillán-Barré; en otros casos, como el síndrome de dolor regional complejo (SDRC), el papel del sistema inmunitario es discutible. En general, las lesiones son de otro origen: traumáticas, infecciosas, tóxicas o metabólicas; estas lesiones, a su vez, se asocian con respuestas inmunitarias en prácticamente todo el sistema nervioso somatosensorial. La señalización entre los sistemas nervioso e inmunitario es bidireccional; las neuronas lesionadas y las células gliales asociadas liberan factores que activan las células inmunitarias locales y reclutan más células circulantes. Entonces, las citoquinas y quimioquinas liberadas por las células inmunitarias afectan directamente la traducción y transmisión de información nociceptiva por las neuronas sensitivas, los troncos nerviosos, los cuerpos neuronales y el ganglio de la raíz dorsal (GRD), así como las terminaciones sinápticas dentro del asta posterior de la médula espinal.

Esta revisión se refiere a los nuevos conocimientos sobre la respuesta inmunitaria a la lesión nerviosa en modelos con animales, investigó las pruebas del posible papel de una respuesta inmunitaria aberrante en el dolor neuropático y destaca algunas falencias de conocimiento. Por último, se discute el tratamiento con inmunomoduladores en la práctica.

Modelos con animales de dolor neuropático

Las lesiones periféricas nerviosas traumáticas suelen estudiarse en roedores, lo que permite evaluar conductas reproducibles relacionadas con el dolor en un período definido.

La lesión nerviosa traumática es una causa rara de dolor neuropático en los seres humanos, por lo que se elaboraron modelos que representan mejor la diversidad de condiciones clínicas asociadas con el dolor neuropático. Los ejemplos incluyen tratamiento con fármacos como quimioterápicos y antirretrovirales, el modelo de estreptozocina para la neuropatía diabética dolorosa y lesiones del sistema nervioso central, por ejemplo, a nivel de la médula espinal.

Una crítica a los modelos con animales es que el dolor continuo (independiente del estímulo) no puede evaluarse adecuadamente. Por ello se están elaborando métodos distintos de la investigación de los reflejos y la conducta innata del roedor, así como las respuestas inmunitarias en diversos modelos de dolor neuropático. El desarrollo de estos modelos es un gran avance y demostró que la señalización neuroinmunitaria difiere en función de la lesión del sistema nervioso a nivel sensitivo.

Interacciones neuroinmunológicas en la piel después de una lesión neurológica

La piel es la zona de mayor concentración de nociceptores aferentes primarios y la lesión neurológica suele derivar en que en una región de la piel se encuentren axones primarios en degeneración entremezclados con aferentes no indemes. Los axones sensitivos aferentes están cercanos a células responsables de la respuesta inmunitaria innata, como las células de Langerhans, los queratinocitos y los mastocitos. Las células de Langerhans son células dendríticas que se ubican en la epidermis, participan en la presentación de antígenos y desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria innata. Al activarse secretan citoquinas proinflamatorias y óxido nítrico, el cual sensibiliza los nociceptores terminales, y aumentan la expresión de marcadores histoquímicos que pueden usarse para su identificación; en la neuropatía de fibras pequeñas asociada con la diabetes, la cantidad de células de Langerhans

aumenta, aunque todavía no se comprobó fehacientemente que estas células contribuyan a la aparición del dolor.

Los queratinocitos son las células más abundantes en la epidermis; no son células inmunitarias, pero pueden secretar mediadores inflamatorios como ATP, citoquinas, factores de crecimiento y opiáceos endógenos. La expresión de los canales dependientes de sodio y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina aumenta en los queratinocitos de pacientes con SDRC tipo 1 o neuralgia postherpética. Los estudios *in vitro* demostraron que los neuropéptidos liberados en esta enfermedad pueden aumentar la producción y liberación de interleuquina-1beta (IL-1beta) por parte de los queratinocitos. Estos pacientes tienen mayores concentraciones cutáneas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL y quimioquinas; aquellos con neuropatía de las fibras pequeñas dependiente de la longitud, tienen cantidades mayores de IL-6 e IL-8. Por ende, existen pruebas de un estado funcional alterado de las células inmunitarias locales (de Langerhans) y una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias en distintas clases de dolor neuropático.

Respuesta del nervio periférico a la lesión

Luego de una transección axonal tiene lugar la degeneración walleriana. Los axones distales se regeneran, las células de Schwann no se diferencian y los leucocitos (especialmente los residentes y los macrófagos infiltrantes) se acumulan en el nervio en degeneración y participan en la eliminación de los restos. Esta respuesta inflamatoria contribuye a la hipersensibilidad al dolor: los ratones con degeneración walleriana enlentecida también mostraron hipersensibilidad retrasada al dolor o menor después de una lesión neurológica periférica. Los cambios de la degeneración walleriana son más notorios después de lesiones traumáticas, en las cuales muchos axones se degeneran simultáneamente. Se describió el reclutamiento de células inflamatorias y la expresión de citoquinas en biopsias de nervios de seres humanos y la gravedad de la respuesta se correlacionó con el grado de dolor neuropático. Ejemplo de respuestas notables son las neuropatías vasculíticas, desmielinizantes o el síndrome de Guillán-Barré.

Los receptores tipo *toll* son proteínas transmembrana presentes en las células del sistema inmunitario innato y se activan mediante motivos estructurales de patógenos, denominados patrones moleculares asociados con patógenos, y mediante patrones moleculares asociados con daño, productos de la lesión tisular. Las células de Schwann expresan varios de estos receptores. Los estudios con ratones que no los expresan demuestran que se necesita su activación posterior a la lesión traumática para que produzcan mediadores proinflamatorios (TNF-alfa, IL-1beta, óxido nítrico inducible, ligando de quimioquina 2 [CCL2], IL-6 y factor inhibitorio de leucemia), necesarios para el reclutamiento de células inmunitarias (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B). La secreción de metaloproteasas de la matriz y mediadores vasoactivos por parte de los macrófagos, las células de Schwann y los axones lesionados provoca la destrucción de la barrera entre la sangre y el nervio y el reclutamiento celular desde la circulación. Los mastocitos son células inmunitarias residentes que contienen gránulos ricos en factores proinflamatorios. En los modelos con animales, la inhibición de su desgranulación reduce la infiltración de neutrófilos y macrófagos y la aparición de hiperalgesia. El reclutamiento de neutrófilos depende de IL-1beta y TNF-alfa, y participan en la sensibilización temprana de las neuronas sensitivas.

Después de la lesión neurológica proliferan los macrófagos y se reclutan monocitos circulantes. En modelos con animales, la depleción sistémica de macrófagos reduce la hipersensibilidad

mecánica posterior a la lesión del nervio periférico, lo que demuestra su participación en la aparición del dolor neuropático. Los macrófagos secretan diversos mediadores proinflamatorios (citoquinas, interferones, IL, prostanoïdes, factores de crecimiento y óxido nítrico) que sensibilizan los axones sensitivos aferentes. También son reclutados linfocitos; las ratas atímicas sin linfocitos T maduros tienen una hipersensibilidad mecánica y térmica posterior a la lesión del nervio periférico menor, que puede ser revertida mediante la inyección intraperitoneal de linfocitos T *helper* tipo 1, lo que sugiere una exacerbación del dolor mediada por citoquinas proinflamatorias. En cambio, la inyección de linfocitos T *helper* tipo 2, que secretan citoquinas antiinflamatorias, redujo la hipersensibilidad en animales salvajes. Estos datos sugieren que la modulación del fenotipo de los linfocitos T podría ser una forma de tratamiento del dolor neuropático.

Muchas de las citoquinas y quimioquinas liberadas en relación con la respuesta inmunitaria a la lesión neurológica pueden afectar las propiedades de traducción de los axones nociceptores aferentes y provocar una activación sostenida, tanto en los axones mielinizados como no mielinizados. La actividad ectópica en las neuronas sensitivas con axones transeccionados y en axones cercanos contribuye a la aparición y el mantenimiento del dolor neuropático, ya que expresan receptores para citoquinas. Un ejemplo es el TNF-alfa, que aumenta sus niveles ante lesiones neurológicas, y cuya inhibición reduce el dolor mediado por hipersensibilidad mecánica en modelos animales; por esto se han elaborado estudios en seres humanos con agentes anti-TNF-alfa. El desafío terapéutico consiste en regular la respuesta inflamatoria para disminuir la persistencia del dolor sin afectar los procesos de reparación.

La exacerbación de la sensibilidad del GRD por mediadores proinflamatorios

En los cuerpos neuronales de las neuronas sensitivas lesionadas y no lesionadas tiene lugar una amplificación del proceso inflamatorio después de la lesión periférica. Las células satélites que rodean los cuerpos neuronales del GRD proliferan, se reclutan neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, y aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias y sus receptores. Estos mediadores inflamatorios aumentan la excitabilidad de las neuronas del GRD mediante distintos mecanismos.

Interacciones neuroinmunitarias en el sistema nervioso central después del daño neurológico periférico

La microglía se compone de macrófagos localizados dentro del sistema nervioso central (SNC) que controlan su microambiente. Cuando éste es alterado por algún factor (como las lesiones), cambian rápidamente su morfología, la expresión de sus proteínas de superficie y de genes y aumentan su cantidad por proliferación y migración al sitio de la lesión. Esta respuesta se denomina "microgliosis". Incluso las lesiones de los nervios periféricos pueden desencadenar una respuesta a nivel central. En modelos experimentales, esta respuesta se produce en el GRD, donde arriban los axones aferentes sensitivos y dentro de la raíz ventral en casos de lesiones de nervios motores. La microgliosis puede tener lugar incluso más lejos, como el tálamo, el hipotálamo, la médula rostral ventromedial y la sustancia gris periacueductal.

Las señales nociceptivas de los aferentes lesionados y no lesionados y distintos mediadores inducen el reclutamiento de la microglía y su transformación de un estado quiescente a uno proinflamatorio. Muchos productos de la lesión tisular pueden estimular la microglía. Las citoquinas liberadas por la microglía activada inducirían una sensibilización central. El bloqueo de esta activación evita y revierte la hipersensibilidad

inducida por el daño en modelos de dolor neuropático con animales. Un ejemplo de esto es el gabapentín.

La microglía también participa en el reclutamiento de los linfocitos T para la respuesta inmunitaria adaptativa. Estos linfocitos intervienen en el mantenimiento del dolor neuropático mediante la secreción de mediadores proinflamatorios y la activación de los astrocitos.

Los astrocitos, aunque no son células inmunitarias, sufren cambios morfológicos después de una lesión del sistema nervioso, con aumento de la fosforilación de las quinasas de MAP y de la expresión de moléculas inflamatorias como IL-1beta, ciclooxigenasa-2 y CCL2. La respuesta de los astrocitos es más lenta y sostenida que la microglial, lo que sugiere que sería más importante en el mantenimiento que en la aparición del dolor neuropático.

No todos los modelos de dolor neuropático periférico muestran una respuesta inmunitaria tan amplia en el SNC. Por ejemplo, los modelos de neuropatía inducida por quimioterápicos y agentes metabólicos, el dolor neuropático aparece sin una respuesta de la microglía. La magnitud de la inflamación en el SNC que se produce a raíz de una lesión neurológica periférica no se comprende cabalmente.

Interacciones neuroinmunitarias en el SNC y el dolor neuropático periférico

El dolor neuropático central aparece en un grupo de enfermedades con dolor crónico como accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal. En todos estos casos existen pruebas de una respuesta inmunitaria. En los modelos de lesión medular con animales se observa hipersensibilidad mecánica y térmica y conductas supraespinales complejas relacionadas con el dolor. En las primeras 24 horas se verifica invasión de neutrófilos en la zona de la lesión y a los 3 a 7 días se suman los macrófagos y la microglía residente que secreta citoquinas proinflamatorias, astrocitos que aumentan la expresión de la proteína fibrilar ácida, y luego los linfocitos T. La microglía libera prostaglandina E2, que aumenta la excitabilidad neuronal. El aumento de la expresión de las citoquinas y quimioquinas después de la lesión medular estimularía la hipersensibilidad de las neuronas del GRD. Los macrófagos y linfocitos T infiltran el GRD por debajo del nivel de la lesión y existen indicios de un aumento espontáneo de las neuronas del GRD. La respuesta de la microglía se da en sitios remotos como el tálamo y se asocia con aumentos en la concentración de citoquinas proinflamatorias que pueden afectar la plasticidad sináptica en estas regiones. En modelos con animales, el tratamiento dirigido contra las células inmunitarias (como minociclina) o las citoquinas proinflamatorias (como etanercept) atenuó las conductas relacionadas con el dolor. Esto parecería una estrategia adecuada para tratar el dolor neuropático central inducido por una lesión medular, aunque la activación de la microglía colabora en la eliminación de los desechos de mielina.

El dolor neuropático central se observa en alrededor de un tercio de los pacientes con esclerosis múltiple. En el modelo animal de esta enfermedad hay una asociación entre la inflamación y la desmielinización. Al inicio de la enfermedad, hay numerosos linfocitos T, células de la microglía, macrófagos y astrocitos en el asta dorsal superficial. La cantidad de células de la microglía y de macrófagos se mantiene elevada en los estadios crónicos y se asocia con la aparición de la hipersensibilidad relacionada con el dolor. El tratamiento con IL-10 (citoquina antiinflamatoria) evita la aparición de alodinia e inhibe la activación de la glía del SNC. En un estudio con pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria, la administración de interferón beta-1a mejoró los puntajes de dolor y la calidad de vida.

Autoanticuerpos y dolor neuropático

Existen indicios de la participación de autoanticuerpos en la aparición del dolor neuropático. En el caso del SDRC se propuso una etiología inmunológica, con anticuerpos dirigidos a antígenos localizados en el sistema nervioso autónomo (receptores muscarínicos y beta-2), que podrían actuar como agonistas. Aún se desconoce si estos autoanticuerpos participan en la aparición del SDRC o sólo son un epifenómeno.

Los autoanticuerpos dirigidos a una proteína de los canales de potasio dependientes de voltaje se asocian con diversas enfermedades autoinmunitarias como la encefalitis límbica, la neuromiotonía y el síndrome de Morvan, y aumentarían la excitabilidad neuronal.

Resolución de la inflamación

La inflamación neurológica está limitada por una compleja red de mecanismos reguladores, cuya alteración participaría en la aparición del dolor neuropático crónico. Entre los componentes de esa red se incluyen citoquinas antiinflamatorias, promotores de la resolución, endocannabinoides e inhibidores de las vías proinflamatorias. A su vez, la microglía produce también citoquinas antiinflamatorias que atenuarían la hiperalgesia mecánica inducida por la lesión neurológica periférica producida por paclitaxel.

La resolovina (otra citoquina antiinflamatoria) inhibe el reclutamiento de leucocitos y puede afectar la traducción sensitiva y la plasticidad sináptica a nivel del GRD.

Los endocannabinoides regularían la percepción del dolor. Su interacción con el receptor CB1R en el SNC provoca efectos psicotrópicos, lo que limita su utilidad terapéutica. Los receptores CB2R se encuentran principalmente en la periferia, y en el SNC en la microglía, las células perivasculares y los astrocitos. Las concentraciones de los endocannabinoides aumentan ante una lesión neurológica periférica, probablemente secretados por la microglía, y favorecen un fenotipo antiinflamatorio. En modelos de lesiones neurológicas periféricas, la sobreexpresión o sobreestimulación de los CB2R reduciría la microgliosis y la hipersensibilidad.

Tratamiento del dolor neuropático con inmunomoduladores

Si bien existen pruebas preclínicas sólidas para esta estrategia, hay poca experiencia clínica. El diseño de estudios adecuados para analizarla presenta algunas dificultades; en modelos con animales, estas intervenciones son más eficaces en el momento de la lesión, que no es el escenario más frecuente en la práctica. Por otro lado, es difícil identificar los pacientes que más se beneficiarían de ellas, aunque existen ciertos factores de riesgo para la aparición de dolor crónico, como el tamaño de la lesión, los rasgos de la personalidad, los umbrales previos de sensibilidad y los factores genéticos.

Corticoides

Son agentes que suprimen la expresión de citoquinas proinflamatorias y la inmunidad celular; su papel en la prevención y tratamiento del dolor neuropático aún es discutible.

Inmunoglobulina por vía intravenosa

Es útil en el tratamiento de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos y tendría diversos mecanismos de acción. En un estudio pequeño con pacientes con SDRC, su uso en dosis bajas resultó aceptable.

Agentes dirigidos contra citoquinas

El uso de agentes dirigidos contra citoquinas individuales en pacientes con dolor neuropático es reciente y hay pocos

estudios en este sentido, referidos a agentes contra el TNF-alfa y etanercept.

Agentes dirigidos contra eventos de señalización en células inmunitarias y gliales

En estudios preclínicos se usó minociclina y propentoxifilina. Esta última es un inhibidor de la metilxantina-fosfodiesterasa y reduciría la producción de radicales libres y la activación de la microglía. No demostró su eficacia en el tratamiento de la neuralgia postherpética; se postula que la diferencia en los resultados respecto de los animales radica en que la microglía de los roedores difiere de la de los seres humanos.

Otros agentes dirigidos contra el metabolismo de la microglía son metotrexato y fluorocitrato, ambos eficaces en estudios preclínicos. Otros objetivos terapéuticos posibles son P2X4, P2X7 y p38MAPK.

Conclusión

Los modelos de dolor neuropático con animales demuestran la participación de una respuesta inmunitaria de mala adaptación que contribuiría a la persistencia del dolor. El descubrimiento de autoanticuerpos en los pacientes con SDRC parece importante para comprender la etiopatogenia de esta enfermedad, aunque su papel aún no está definido. Existen pocas pruebas de alta calidad a favor del uso de agentes antiinflamatorios o inmunosupresores y, en cuanto a los agentes dirigidos contra nuevos objetivos terapéuticos son promisorios, pero deben contemplarse las posibles diferencias entre las células inmunitarias de roedores y seres humanos.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/132017

6 - Consecuencias Adversas para las Personas que Cuidan a los Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Demencia en Comparación con los Sujetos con Enfermedad de Alzheimer en Corea

Shin H, Youn J, Cho J y colaboradores

Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seúl, Corea

[Caregiver Burden in Parkinson Disease with Dementia Compared to Alzheimer Disease in Korea]

Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 25(4):222-226, Dic 2012

Los resultados del estudio muestran consecuencias adversas más importantes en las personas que cuidan a los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia en comparación con aquellas que asisten a los sujetos con enfermedad de Alzheimer. Además, los factores que predicen las repercusiones en los familiares difieren en cada caso.

La rigidez, la bradicinesia y el temblor en reposo son las manifestaciones clínicas que caracterizan la enfermedad de Parkinson (EP), el trastorno neurodegenerativo más frecuente luego de la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, las alteraciones cognitivas también son comunes en los sujetos con EP. La prevalencia estimada de demencia en los pacientes con EP es cercana al 30% y la incidencia es 4 a 6 veces más alta que la correspondiente para la población general. Además, la prevalencia acumulada de demencia en la EP (DEP) es de hasta 75% en los pacientes que sobreviven más de 10 años.

La EP ocasiona consecuencias emocionales muy adversas para los familiares o las personas que cuidan a los enfermos (familiares). Este aspecto, sin embargo, ha sido mucho más estudiado en la EA. En este último caso, el compromiso cognitivo y las limitaciones para la realización de las actividades cotidianas en los enfermos, como también la gravedad de la depresión en los familiares, predicen la "carga" en las personas que están a cargo del enfermo (CB [*caregiver burden*]).

En el presente estudio, los autores analizaron la intensidad de la CB y los factores predictivos en los familiares de pacientes con DEP bajo la hipótesis de que la CB sería más importante en comparación con la referida por los familiares de los sujetos con EA.

Pacientes y métodos

En el estudio se incluyeron 42 pacientes con DEP, 109 enfermos con EA y sus familiares. Estos enfermos debían estar al cuidado del enfermo al menos 8 horas por día, tres veces por semana. La muestra abarcó pacientes con EP probable o posible según los criterios diagnósticos establecidos por la *Movement Disorder Society Task Force*; el diagnóstico de EA se basó en las recomendaciones del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y los criterios de la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*.

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo y el nivel educativo de los enfermos. Las escalas aplicadas fueron la *Barthel ADLs* (BADL), la versión coreana de la *Mini-Mental State Examination* (K-MMSE) y la *Clinical Dementia Rating* (CDR). Los trastornos del movimiento en los enfermos con DEP se valoraron con la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) y la escala de *Hoehn and Yahr*. La UPDRS incluye 4 subescalas: la primera permite evaluar la memoria, las alucinaciones, la depresión y la voluntad; la segunda valora la capacidad para la realización de las actividades cotidianas; la tercera refleja la gravedad de los trastornos motores y la última sección se refiere a las complicaciones asociadas con el tratamiento.

La CB se conoció con la *Burden Interview* (BI), una escala de 22 dominios; los puntajes más altos indican mayor angustia. Los síntomas depresivos en los familiares se valoraron con la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D); las puntuaciones más altas reflejan un mayor estado depresivo. Por último, la calidad de vida se determinó con el *EuroQoL* (EQ-5D) en su versión coreana; los puntajes más bajos sugieren menor calidad de vida.

Las variables clínicas de ambos grupos de pacientes se compararon con pruebas ANCOVA; la edad, el sexo y los años de educación fueron factores de ajuste en los modelos de regresión que permitieron identificar los parámetros predictivos de la CB.

Resultados

La edad promedio de los participantes con EA y con DEP fue de 79.9 años y 75.2 años, respectivamente. Los pacientes con DEP tenían más años de educación, de modo tal que en los modelos se realizaron los controles según la edad y el nivel educativo.

No se registraron diferencias significativas en los factores demográficos de los familiares de los sujetos con EA o con DEP. El puntaje promedio en la K-MMSE fue de 14.1 puntos en los enfermos con EA y de 16.3 puntos en los pacientes con DEP. Los puntajes de la BADL fueron más altos en los

sujetos con EA (14.8 en comparación con 10.2 puntos en los pacientes con DEP). La CES-D fue más alta en los familiares de los individuos con DEP (26.9 puntos en promedio en comparación 20.1 puntos en los familiares que asistían a los sujetos con EA). El puntaje de la BI fue más alto en el grupo de DEP (47.9 puntos en comparación con 36.3 puntos en el grupo de EA). Los puntajes del cuestionario de calidad de vida EQ-5D en los familiares de los enfermos con DEP fueron levemente más bajos en comparación con los de los familiares a cargo de los pacientes con EA (62.5 puntos y 69.1 puntos, respectivamente), sin diferencias significativas entre los grupos.

El sexo, la edad y el nivel educativo de los enfermos y familiares de ambos grupos no predijeron el puntaje de la BI. En el grupo de EA, los puntajes más bajos de la K-MMSE y de la BADL predijeron una mayor CB, un fenómeno que no se produjo en el grupo de DEP. En los dos grupos, los puntajes de la CES-D de los familiares predijeron fuertemente la CB. Asimismo, los resultados del EQ-5D predijeron la CB en las personas que cuidaban a los enfermos con EA en tanto que la parte I de la UPDRS predijo la CB en el grupo de DEP.

Discusión

En el presente estudio, los investigadores analizaron la CB asociada con la DEP. Los resultados indicaron que las repercusiones son, en este contexto, más importantes que las referidas por los familiares de los pacientes con EA. De hecho, los puntajes de la BI fueron mayores en los familiares de los pacientes con DEP en comparación con los familiares de sujetos con EA. En este último grupo, la función cognitiva y las limitaciones en las actividades cotidianas en los enfermos y los síntomas depresivos y la calidad de vida en los familiares predijeron la BI. En cambio, en el grupo de DEP, la parte I del UPDRS en los enfermos y los síntomas depresivos de los familiares predijeron la CB. De hecho, los pacientes con EP y demencia suelen tener deficiencias funcionales y trastornos del comportamiento más graves que comprometen sustancialmente la calidad de vida de los familiares.

Diversos trabajos revelaron que la calidad de vida de los familiares se correlaciona significativamente con la gravedad de los síntomas motores y con la capacidad de los enfermos para la realización de las actividades cotidianas. En el presente estudio, los puntajes de la BADL fueron más bajos en los sujetos con DEP respecto de los pacientes con EA, probablemente como consecuencia del mayor compromiso motor en los primeros.

Además, añaden los autores, la DEP es de tipo subcortical, con afección de los ganglios basales y del tronco encefálico y trastornos cognitivos y del comportamiento graves, en tanto que la EA se asocia con el síndrome de demencia cortical, caracterizado fundamentalmente por amnesia. A diferencia de lo referido con anterioridad por otros grupos, en el presente estudio, la parte III del UPDRS no predijo la BI. La información en conjunto sugiere que la CB está determinada por factores distintos, según el tipo de demencia.

Conclusiones

La CB es mayor en los pacientes con DEP en comparación con los pacientes con EA; los puntajes de la MMSE y de la BADL en los enfermos predijeron la CB en la EA pero no en la DEP; en este último grupo, la parte I del UPDRS anticipó la CB. La depresión de los familiares predijo fuertemente la magnitud de la CB, tanto en el grupo de EA como en el grupo de DEP. El estado funcional de los enfermos con EA y los problemas neuropsiquiátricos en los sujetos con DEP fueron los principales factores predictivos de la CB.



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



Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/134333

7 - Factores Predictivos de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud y de la Calidad de Vida Global en Adultos Jóvenes con Epilepsia de Difícil Control y Discapacidad Intelectual Leve

Endermann M

Psychosozialer Dienst Bethel, Bielefeld, Alemania

[Predictors of Health-Related and Global Quality of Life among Young Adults with Difficult-to-Treat Epilepsy and Mild Intellectual Disability]

Epilepsy & Behavior 26(2):188-195, Feb 2013

La angustia psicológica es el factor que más fuertemente predice la calidad de vida en los enfermos con epilepsia de difícil tratamiento y discapacidad intelectual leve. Por lo tanto, las intervenciones psicológicas específicas serían de mucha importancia para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Recientemente, diversos grupos de investigadores evaluaron los factores asociados con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en diferentes grupos de enfermos con epilepsia. En su mayoría, estos estudios indicaron que las variables psicológicas, tales como la depresión y la ansiedad, son los factores que mejor predicen la CVRS. Por su parte, tanto la frecuencia de las convulsiones como su control, aunque ejercen menos influencia sobre la CVRS son, en este sentido, las variables más importantes relacionadas con la enfermedad.

Sólo unos pocos estudios han analizado separadamente la CVRS y la calidad de vida global (CVG) en enfermos con epilepsia. Por ejemplo, en un estudio realizado en el *Bethel Institute*, el estado emocional y la frecuencia de las convulsiones predijeron significativamente la CVRS en los pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual leve, residentes en instituciones.

El objetivo principal del presente trabajo fue determinar los factores predictivos de la CVRS y de la CVG en una cohorte bien seleccionada de adultos jóvenes con epilepsia. El autor intentó responder varios interrogantes, entre ellos, la correlación entre la CVRS y la CVG, la influencia de otras variables de la enfermedad sobre la CVG y los factores particulares que anticipan la CVRS y la CVG.

Pacientes y métodos

La muestra para el análisis abarcó 142 enfermos jóvenes (de 23.4 años en promedio) con epilepsia y discapacidad intelectual leve. Todos los pacientes presentaban epilepsia de difícil control y dificultades para la realización de las tareas cotidianas, para vivir en forma independiente y para conseguir empleo.

Treinta participantes completaron la *Wechsler Intelligence Scale*; el puntaje promedio fue de 77.33. Fueron enrolados los pacientes internados en el *Bethel Institute* de Alemania, entre 1999 y 2011. En el servicio, los enfermos permanecen internados alrededor de 3 años, período durante el cual participan en un programa de rehabilitación para que aprendan a realizar diversas tareas diarias y ocupacionales con el propósito que, al ser dados de alta, puedan vivir en forma independiente y con la menor demanda posible de asistencia profesional. Las características sociodemográficas y los aspectos clínicos se conocieron a partir de las historias clínicas.

Los enfermos completaron la *Performance, Sociodemographic Aspects, Subjective Evaluation/Estimation* (PESOS), un instrumento destinado a conocer la CVRS en los enfermos con epilepsia, creado y validado en el *Epilepsy Center Bethel*. Los problemas vinculados con la enfermedad

se captaron en 4 subescalas, útiles para la valoración de sujetos residentes en instituciones: la de las limitaciones para la realización de las actividades cotidianas (11 secciones), la de adaptación emocional a la epilepsia (6 dominios), la de la percepción de la estigmatización (3 secciones) y la del temor vinculado con la epilepsia (12 dominios). A diferencia de otras escalas, los puntajes más altos en la PESOS reflejan problemas más importantes y mayor compromiso de la calidad de vida.

La CVG se evaluó con una única sección, habitualmente utilizada en los estudios científicos sociales; los puntajes posibles van de 0 (no podría ser peor) a 10 puntos (no podría ser mejor). Este dominio también se incorporó en la CVGIE-31, la escala más comúnmente utilizada para valorar la CVRS en los pacientes con epilepsia. Mediante 8 preguntas se conocieron diversos aspectos de la vida cotidiana y aquellos relacionados con las interacciones sociales; en un estudio previo se confirmó la utilidad de este instrumento en los pacientes con compromiso intelectual. Los puntajes más altos denotan mejor calidad de vida y mayor nivel de satisfacción.

La angustia psicológica se determinó con la versión alemana estandarizada de la *Symptom Checklist 90-R* (SCL-90-R), una herramienta que permite identificar los síntomas generales de psicopatología en 9 dominios: somatización, conducta obsesiva compulsiva, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, enojo y hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo. Las puntuaciones del cuestionario se convierten en puntajes T.

También se aplicó el *Global Severity Index* (GSI), el cual se correlaciona bien con la CVRS en los enfermos con epilepsia. De hecho, se ha comprobado que los trastornos del estado de ánimo, la depresión y la angustia psicológica son factores predictivos de la calidad de vida en los enfermos con epilepsia, independientemente de la frecuencia y el control de las convulsiones. El GSI se consideró el puntaje más importante del SCL-90-R. El autor advierte que en el estudio se encontró una fuerte correlación entre el GSI y las subescalas de depresión y ansiedad del SCL-90-R. Sin embargo, añade, los resultados también se expresan en forma separada porque diversos trabajos mostraron que la depresión y la ansiedad, individualmente, son determinantes de la CVRS.

La PESOS brinda información sobre las variables sociodemográficas y de la enfermedad. Todos los cuestionarios fueron completados en presencia de un psicólogo de la unidad; en general, sin embargo, fueron respondidos sin mayores dificultades. Las entrevistas se prolongaron por 60 a 90 minutos. La coherencia interna de las mediciones se valoró con puntajes alfa de Cronbach. Con excepción del dominio de satisfacción con la vida diaria, globalmente, los puntajes fueron apropiados: restricciones cotidianas, alfa = 0.80; estigmatización, alfa = 0.73; adaptación emocional a la epilepsia, alfa = 0.74; temor relacionado con la epilepsia, alfa = 0.90; satisfacción con la vida diaria, alfa = 0.63 y angustia psicológica [SCL-90-R], alfa = 0.94. Mediante análisis de regresión se identificaron los factores predictivos de la calidad de vida, agrupados en tres secciones: sociodemográficos, relacionados con la epilepsia y psicológicos.

Resultados

Las puntuaciones de las escalas PESOS, con excepción de la subescala de estigmatización, fueron sustancialmente más bajas en los adultos jóvenes con epilepsia y discapacidad intelectual leve en comparación con los enfermos con epilepsia en general, asistidos en un centro de Alemania. Por lo tanto, sugieren una CVRS relativamente alta. Los puntajes promedio de la CVG y de la satisfacción con la vida diaria fueron de

6.14 y 76.69, respectivamente. Las 2 variables de la CVG (coeficiente de correlación $Rho = 0.37$) y las 5 variables de la CVRS (Rho entre 0.40 y 0.60) se correlacionaron moderadamente entre sí, en tanto que la CVG y la CVRS se correlacionaron poco (Rho entre -0.08 y -0.29). El puntaje promedio del GSI sólo estuvo levemente por encima del promedio; la distribución de los puntajes del SCL-90-R fue de 37.3% con puntajes T de 63 o más altos. Se encontraron correlaciones importantes entre el puntaje global del GSI y los puntajes de las subescalas de ansiedad y depresión. Las correlaciones entre los puntajes del SCL-90-R y de la CVG fueron moderadas.

Las variables relacionadas con la enfermedad y las variables psicológicas influyeron por igual en la variabilidad de la CVRS. Las primeras explicaron desde el 7% (estigmatización) hasta el 26% (restricciones atribuibles a la epilepsia) de la variación de la CVRS. La angustia psicológica fue responsable del 11% (estigmatización) hasta el 21% (temor asociado con la epilepsia) de la variabilidad de la CVRS. En los análisis de variables únicas no se encontraron asociaciones relevantes entre los parámetros sociodemográficos y las variables de la CVRS.

Los aspectos sociodemográficos y los relacionados con la enfermedad explicaron menos del 10% en la variabilidad global de la CVG; la angustia psicológica, en cambio, explicó entre el 17% y el 25% de la variación. En los modelos en los cuales se utilizaron las subescalas del SCL-90-R de depresión, ansiedad y ansiedad fóbica, en vez de los puntajes del GSI, se obtuvieron prácticamente los mismos resultados. La influencia fue del 12% al 21% y explicaron el 14% de la variabilidad de la CVG y el 26% de la variación en la subescala de satisfacción con la vida diaria.

El único factor que predijo en forma significativa todas las mediciones de la CVG fue la angustia psicológica; la frecuencia de las convulsiones fue un parámetro predictivo de 4 mediciones de CVRS, en tanto que el tiempo de recuperación > 1 , luego de un episodio convulsivo, se asoció con 3 mediciones de la CVRS. La duración de la epilepsia y las convulsiones psicogénicas no epilépticas predijeron 2 dimensiones de la CVRS, mientras que el tipo de convulsiones, las epilepsias focales y las convulsiones relacionadas con los patrones de sueño y vigilia predijeron una única dimensión de la CVRS, en cada caso. La edad de los pacientes y los trastornos motores predijeron fuertemente la CVG.

Tres variables que anticiparon una baja CVG en los primeros análisis dejaron de ser predictivas en los modelos finales; ellas fueron la mayor edad al inicio de la enfermedad, los antecedentes de trastornos psiquiátricos y la escasa tolerabilidad a los fármacos antiepilépticos.

En los modelos que consideraron la depresión y la ansiedad, en vez del GSI, se observaron los mismos efectos: restricciones asociadas con la epilepsia: 36%; restricción general asociada con la enfermedad: 20%; estigmatización: 20%; adaptación emocional a la epilepsia: 26%; temor relacionado con la epilepsia: 30%, CVG: 19% y satisfacción con la vida diaria: 33%. La subescala de ansiedad del SCL-90-R permaneció como un factor predictivo de la estigmatización ($\beta = 0.41$) y del temor asociado con la epilepsia ($\beta = 0.37$). La ansiedad fóbica predijo las restricciones atribuibles a la epilepsia ($\beta = 0.33$) y la restricción global asociada con la epilepsia ($\beta = 0.30$). Por su parte, la depresión permaneció como un parámetro psicológico predictivo de la adaptación emocional a la epilepsia ($\beta = 0.36$), de la CVG ($\beta = -0.33$) y de la satisfacción con la vida diaria ($\beta = -0.54$).

Discusión

Los resultados del presente estudio indicaron que la angustia psicológica y la frecuencia de las convulsiones son los

aspectos que más influyen en la CVG en los pacientes jóvenes con epilepsia y discapacidad intelectual leve. Más aún, la angustia psicológica ejerció consecuencias más adversas que la frecuencia de los episodios convulsivos, ya que influyó en todas las mediciones de la CVRS y en las variables de la CVG. En cambio, la frecuencia de las convulsiones sólo influyó en 4 de las 5 variables de la CVRS. La angustia psicológica, por su parte, fue la que se asoció con los puntajes beta más altos.

Las subescalas del SCL-90-R de depresión y ansiedad tuvieron el mismo efecto que la angustia psicológica sobre las variables de CVG. La ansiedad comprometió más la CVRS mientras que la depresión afectó especialmente en la CVG.

Los hallazgos en relación con la PESOS, sin embargo, difieren de los observados en estudios previos, ya que no se encontró una menor CVRS en los pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual leve.

Los puntajes de la CVRS y de la CVG se correlacionaron poco en esta población de enfermos, tal como lo sugirieron otros grupos. En opinión del experto, el fenómeno podría obedecer a que los enfermos con epilepsia de difícil control se adaptan a la situación que, por ende, pasa a comprometer menos la calidad de vida.

Entre las variables asociadas con la enfermedad, la frecuencia de las convulsiones fue la que más se asoció con la CVRS; el resto de los parámetros ejercieron una influencia mucho menor. Por su parte, la edad fue el único factor demográfico que influyó sobre la CVG.

Los resultados, sin embargo, no son generalizables a pacientes con epilepsia con otras características. En conclusión, las intervenciones específicas destinadas a reducir la angustia psicológica podrían ser particularmente útiles para mejorar la calidad de vida en los sujetos jóvenes con epilepsia de difícil control.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135703



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

Novedades seleccionadas

8 - Reconocen las Limitaciones de los Biomarcadores para el Diagnóstico y la Progresión de la Enfermedad de Alzheimer

Frisoni G, Blennow K

Lancet Neurology 12(2):126-128, Feb 2013

Se ha propuesto un modelo hipotético en el cual se señala que los biomarcadores fundamentales de la enfermedad de Alzheimer (EA) describen una curva sigmoidea durante la progresión desde la salud hacia la demencia. Este formato dinámico ha motivado la elaboración de criterios diagnósticos para la EA, basados en estos marcadores que puedan modificarse incluso en las primeras etapas de la afección. Un modelo de estas características requeriría de actualización permanente.

Este interés en los biomarcadores de la EA adquiere importancia en el contexto de los resultados de los recientes estudios de fase III, en los que la inmunización pasiva con solanezumab parece asociarse con eficacia parcial en términos de la modificación de esta afección. En estos 2 ensayos clínicos con más de 2 000 participantes, que fueron controlados durante 72 semanas, se propusieron como criterios principales de valoración, el deterioro cognitivo y funcional estimado por medio de pruebas psicométricas, por un lado, y una escala de discapacidad, por el otro.

Se advierte que los estudios previos acerca de potenciales fármacos modificadores de la enfermedad en estos pacientes tuvieron un diseño similar, en el cual el diagnóstico de la EA se realizó en función de criterios clínicos. Sin embargo, el riesgo de diagnóstico incorrecto podría reducir la posibilidad de identificar beneficios clínicos de la terapia.

La aplicación de biomarcadores apropiados, como la volumetría del hipocampo en la resonancia magnética o la presencia de imágenes de amiloide en la tomografía por emisión de positrones, podrían mejorar la selección de los pacientes, con inclusión de aquellos con deterioro cognitivo leve en las primeras etapas de la EA.

En el modelo hipotético de curva sigmoidea, los biomarcadores de amiloidosis se alteran en una primera fase, sucedidos por los marcadores de neurodegeneración (pérdida progresiva de neuronas, axones y dendritas) y luego por las manifestaciones clínicas. Por consiguiente, los sujetos con niveles similares de alteraciones patológicas cerebrales pueden caracterizarse por diferencias acentuadas en el desempeño cognitivo. Esta discrepancia se debe a la denominada reserva cognitiva, que se considera un constructo equivalente a la proporción de lesiones cerebrales que pueden mantenerse antes de alcanzar un umbral de expresión clínica. La reserva cognitiva podría explicarse por la presencia de redes cerebrales redundantes a nivel estructural o funcional que modifican ese umbral en cada individuo.

Asimismo, la presencia de proteína *tau* con fosforilación alterada puede observarse en los núcleos noradrenérgicos de sujetos sanos en las primeras décadas de la vida, por lo cual estas anomalías pueden preceder a la patología amiloide. Así, se postula la necesidad de disponer de biomarcadores de la reserva cognitiva y de la patología de la proteína *tau*, en un modelo que pueda ser actualizado en forma permanente.

La interpretación de los biomarcadores, por otra parte, puede depender de su utilidad para definir el estado (tasas de progresión) o el estadio (magnitud del proceso degenerativo) de la enfermedad. Finalmente, la validación definitiva de estos

modelos podría fundamentarse en los resultados de estudios prospectivos para el seguimiento a largo plazo de la evolución de estos biomarcadores.

En el ensayo disponible de mayor duración al respecto se ha demostrado la estabilidad de la concentración de estos productos en el líquido cefalorraquídeo en individuos con deterioro cognitivo leve. En este contexto, se aguardan los resultados de estudios en los cuales participaron individuos ancianos sanos, seguidos durante en período prolongado, con el fin de reconocer casos espontáneos de EA que permitan verificar cambios en estos biomarcadores.



+ Información adicional en

www.sicisalud.com/dato/insiiic.php/135699

9 - Presentan una Validación de la Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale

Crossley J, Jacoby A, Baker G

Epilepsy & Behavior 26(2):175-181, Feb 2013

La *Impact of Epilepsy Scale* ha sido utilizada en estudios de pacientes con epilepsia para estimar la repercusión de la enfermedad sobre diversos aspectos de la vida diaria. La escala original contemplaba 8 dominios (relación con la pareja, relación con otros miembros próximos de la familia, actividades y vida social, trabajo, salud, relación con amigos, sentimientos sobre sí mismo, planificación y ambiciones para el futuro). Cada dominio era evaluado mediante una escala de Likert de 4 puntos. No obstante, la versión inicial de la *Impact of Epilepsy Scale* no incluía variables como la independencia o la capacidad para conducir, al tiempo que sólo parecía considerar los aspectos negativos de la enfermedad. En consecuencia, la escala fue revisada para dar lugar a la *Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale*, en la cual se incluyeron 12 dominios definidos mediante escalas de Likert de 5 puntos, con la posibilidad de responder de modo afirmativo o negativo.

Esta variación de la escala se aplicó como parte de la valoración de la calidad de vida en el ensayo británico *Standard and New Antiepileptic Drugs* (SANAD). Este estudio consistió en un protocolo aleatorizado, de grupos paralelos en el cual se comparó la eficacia clínica y la rentabilidad de los fármacos antiepilépticos convencionales y de nuevas drogas, en una cohorte de 2 347 participantes de al menos 5 años.

En el presente análisis, se obtuvieron los datos de los 1 534 pacientes epilépticos que completaron tanto la versión revisada de la escala como otros cuestionarios sobre la calidad de vida en el marco del estudio SANAD. La media de edad de estos enfermos fue de 40.0 ± 16.5 años; se observó un predominio de casos de epilepsia parcial (71.6%) y se advirtió que la mayor parte de los pacientes no había recibido tratamiento previo (81.5%). Un subgrupo de 1 286 participantes respondió los 12 dominios de la *Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale*. La mayor parte de los pacientes señaló que la epilepsia no provocaba una repercusión negativa sobre su relación con otras personas; sin embargo, una proporción mayoritaria manifestó que la enfermedad se asociaba con un impacto negativo sobre su independencia (57%), la capacidad para conducir (56.5%), la salud en forma general (53%) y los sentimientos hacia sí mismos (51.9%). Se reconoció una congruencia interna de

la escala de 0.65 al considerar la totalidad de los dominios, con un incremento a 0.84 tras la remoción de las variables relacionadas con la conducción de vehículos.

En este sentido, tanto el efecto techo como el efecto suelo se consideraron muy reducidos, con un 0.1% de los participantes que manifestaron repercusiones positivas de la epilepsia en todas las áreas de su vida, por un lado, y un 11.2% de los participantes que señalaron ausencia de impacto de la epilepsia en su vida diaria. Por otra parte, la *Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale* se destacó en esta cohorte por niveles moderados de correlación con otras escalas de calidad de vida.

De este modo, se verificó que la *Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale* se vinculó con una adecuada congruencia interna y con validación aceptable. Se describió una relación lineal entre el promedio del puntaje y la cantidad de convulsiones, por lo cual se postula que esta escala es sensible a las repercusiones de los eventos convulsivos sobre la vida cotidiana de los pacientes, incluso en los primeros estadios de la enfermedad. En este contexto, se hace énfasis en que la *Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale* representa una herramienta confiable y validada para la evaluación de la repercusión de la epilepsia en individuos con diagnóstico reciente de esta afección, con la posibilidad de informar los impactos positivos y negativos de la enfermedad.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/135702

10 - La Ubiquitina Carboxiterminal Hidrolasa L1 es un Marcador de Lesión Neuronal en Pacientes Epilépticos

Li Y, Wang Z, Zhang S y colaboradores

Epilepsy Research 103(2):205-210, Feb 2013

La ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1 (UCH-L1) es una de las proteínas más abundantes en el cerebro, que se localiza en forma exclusiva en las neuronas y, en consecuencia, se la utiliza como marcador histológico. Las alteraciones en la actividad de esta proteína se han vinculado con diversas afecciones neurodegenerativas y se ha informado que la UCH-L1 podría representar un biomarcador de lesiones cerebrales.

Por otra parte, la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas de mayor prevalencia y se caracteriza por convulsiones recurrentes. El estado epiléptico se ha asociado con lesiones neuronales, en especial en el hipocampo. No obstante, se desconoce la existencia de variaciones en los niveles de UCH-L1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en forma posterior a las convulsiones en personas con epilepsia.

En este contexto, se describen los resultados de un estudio clínico en el cual participaron 33 individuos epilépticos de 17 a 60 años que fueron internados por una convulsión. Se excluyeron los sujetos con causas secundarias de eventos convulsivos y aquellos que no aceptaron la realización de una punción lumbar. Veinticuatro horas después de la convulsión se obtuvieron muestras de LCR. Se eligió como grupo control una cohorte de 25 individuos en los cuales se había efectuado una punción lumbar para descartar afecciones neurológicas (enfermedades del sistema nervioso periférico, cefalea aguda, hipotensión intracraneal, radiculopatía compresiva, demencia, entre otras).

En el grupo de estudio, se identificaron 25 pacientes con convulsiones tónico clónicas secundariamente generalizadas,

2 sujetos con convulsiones parciales simples y 6 individuos con convulsiones parciales complejas. No se advirtieron diferencias significativas entre ambos grupos de participantes en relación con la edad o la distribución por sexos. Del mismo modo, no se reconocieron alteraciones patológicas en las características del LCR entre las dos cohortes. Sin embargo, las concentraciones de UCH-L1 resultaron significativamente más elevadas entre los individuos que habían tenido una convulsión en comparación con los integrantes del grupo control (promedio de 44.8 ± 14.7 ng/ml contra 13.6 ± 5.8 ng/ml, en ese orden; $p < 0.001$). Asimismo, en un análisis de subgrupos, se verificó que la UCH-L1 en el LCR presentaba niveles significativamente mayores al comparar los pacientes con convulsiones generalizadas con aquellos con convulsiones parciales, o bien los sujetos con eventos convulsivos repetidos en relación con aquellos con una única convulsión tónico clónica. No se advirtieron diferencias de significación estadística en términos de la concentración de UCH-L1 en el LCR entre los individuos que no recibían antiepilépticos o aquellos que se encontraban en tratamiento. Se destaca que los niveles de UCH-L1 en el LCR se correlacionaron en forma directa tanto con la gravedad de las convulsiones definida mediante la *National Hospital Seizure Scale* ($r = 0.56$; $p = 0.0007$) como con la duración de estos episodios ($r = 0.77$; $p < 0.0001$).

Se reconoce que un biomarcador de lesión tisular cerebral podría resultar útil para definir la presencia y la progresión de estas lesiones en individuos con afecciones neurológicas. Se acota que las convulsiones pueden desencadenar muerte y desintegración neuronal, con liberación de proteínas específicas en el LCR. En este modelo, se presume que las neuronas liberarían UCH-L1 tras un episodio convulsivo. De este modo, la correlación entre la gravedad y la duración de las convulsiones y el nivel de UCH-L1 en el LCR permite la consideración de esta proteína como un marcador sensible y específico de lesión neuronal.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/135705

11 - Estudian el Desarrollo Neurocognitivo de los Niños Expuestos a Antiepilépticos en la Vida Intrauterina

Lindhout D

Lancet Neurology 12(3):219-220, Mar 2013

En general se recomienda a las embarazadas continuar los tratamientos indicados para la epilepsia, en función de la presunción de que los beneficios maternos y fetales de esta terapia son superiores al riesgo de teratogénesis. En diversos estudios, las distintas malformaciones congénitas graves se han asociado con las alteraciones del crecimiento y el retardo intelectual con ciertos antiepilépticos o sus combinaciones. Sin embargo, no se ha definido con precisión el desarrollo cognitivo de los descendientes de madres que recibieron estos fármacos durante el embarazo.

En un estudio reciente se informaron los resultados de un análisis de observación del desarrollo cognitivo de niños de hasta 6 años que habían sido expuestos durante la gestación a valproato, lamotrigina, carbamazepina o fenitoína. Si bien no se incluyó un grupo control (en virtud de que la interrupción del tratamiento no se consideró una alternativa válida), se evaluó la participación de factores de confusión, como el cociente intelectual (CI) materno, las características de la

epilepsia, la exposición simultánea a otros fármacos y el uso de folato en forma previa a la concepción. En ese ensayo se verificó que la media del CI de los descendientes expuestos *in utero* al valproato fue significativamente inferior al valor informado para los antiepilépticos restantes. Se advirtió una relación definida entre la dosis de valproato y el efecto en términos de la reducción del CI de los niños. En los pacientes pediátricos expuestos al valproato durante el embarazo también se comprobó mayor compromiso de la capacidad verbal en comparación con el desempeño no verbal. Asimismo, se demostró menor incidencia de lateralidad derecha; este efecto, compartido con la lamotrigina, permite postular una probable acción de estos antiepilépticos sobre la lateralización de las funciones cerebrales y su papel en la evolución cognitiva de los niños expuestos.

Estos datos parecen confirmar los resultados de estudios previos en los cuales la exposición al valproato se correlacionó con las alteraciones del neurodesarrollo. Sin embargo, se describió una asociación significativa entre el uso de folato en forma previa a la concepción y el CI de los niños en todos los grupos. Esta relación fue menos acentuada para el valproato. Aunque estos resultados fueron similares a los descritos para otros estudios en los que se evaluaron los descendientes de madres sin epilepsia, se requiere una interpretación cuidadosa antes de la elaboración de normativas para el uso de ácido fólico con este objetivo. Se advierte que esta profilaxis fue menos eficaz en los niños expuestos al valproato, por lo cual el uso de folato no parece actuar como un antídoto de los efectos teratogénicos de este antiepiléptico. Por otra parte, el metabolismo del folato es complejo y puede modificarse en función de numerosos factores genéticos y no genéticos. Suele prescribirse la utilización de dosis bajas de este suplemento (0.1 a 0.4 mg/día) en forma previa a la concepción en la población general y no se dispone de información para excluir a las mujeres epilépticas de esta recomendación. Como contrapartida, la indicación de dosis elevadas (4 mg a 5 mg diarios) como prevención de los efectos teratogénicos de los antiepilépticos carece de sustento científico y podría ser potencialmente deletérea. Los registros poblacionales prospectivos de embarazadas y los servicios ambulatorios de consulta, previos a la concepción, podrían constituir una fuente de información adecuada para el análisis de la evolución neurocognitiva a largo plazo.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/135706

12 - Comentan la Función de la *European Dementia Prevention Initiative*

Dehnel T

Lancet Neurology 12(3):227-228, Mar 2013

En un consenso de los *National Institutes of Health* efectuado en 2010, se manifestó que las terapias nutricionales y farmacológicas disponibles para el tratamiento de la demencia no parecían eficaces. Del mismo modo, se admitió que no se comprendía con certeza la repercusión de los factores modificables de riesgo. En este sentido, se verificó que los ensayos de tratamiento farmacológico de las formas clínicas más frecuentes de demencia no ofrecían resultados satisfactorios. Por consiguiente, se advirtió un cambio de enfoque de los ensayos clínicos, dirigido a la prevención o a la demora en la aparición del deterioro cognitivo. En modelos epidemiológicos, se ha señalado que el ejercicio y las medidas

de prevención cardiovascular podrían reducir la incidencia de demencia. No obstante, se reconocen las dificultades para el diseño de estudios aleatorizados para la evaluación de estas intervenciones, dada la necesidad de seguimiento prolongado y de implementación temprana de estas estrategias.

En este contexto, la *European Dementia Prevention Initiative* (EDPI) se reunió inicialmente con el fin de discutir las dificultades relacionadas con 3 ensayos clínicos de prevención de la demencia que se encuentran en curso: el *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care* (PREDIVA), en el que participan 3 534 sujetos de edad avanzada, sin demencia, divididos para recibir cuidados cardiovasculares convencionales o una estrategia de ejercicio, dieta y terapia farmacológica para los factores de riesgo; el *Multidomain Alzheimer Prevention Trial* (MAPT), en el cual una cohorte de 1 680 ancianos sin demencia fue dividida de modo aleatorio para recibir placebo o ácidos grasos omega-3 con cambios en el estilo de vida o sin ellos, y el *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER), en el cual participan sujetos de entre 60 y 77 años con alto riesgo de progresión a la demencia, divididos para recibir ya sea una intervención multifactorial o bien seguimiento clínico convencional.

Se destaca que en los 3 estudios se propuso la aplicación de intervenciones en múltiples dominios, incluidos el asesoramiento nutricional, el ejercicio, el entrenamiento cognitivo y el control intensificado de los factores de riesgo vascular. Se propuso, como en otros protocolos de diseño adecuado para el tratamiento de la demencia, la participación de cohortes numerosas, con seguimiento prolongado, escasos criterios de exclusión e intervenciones pragmáticas y de fácil aplicación a gran escala.

En el marco de las reuniones de la EDPI, se planificó la realización del nuevo ensayo, el *Healthy Aging Through Internet Counselling in the Elderly* (HATICE), para definir la utilidad de las estrategias preventivas en términos de la reducción de la incidencia de demencia y el pronóstico cardiovascular. Mientras que en los ensayos en curso el 80% de los participantes supera los 70 años, la EDPI advirtió que el grupo etario de sujetos de entre 50 y 70 años constituye el más adecuado para la realización de intervenciones. De todos modos, se reconoce que una de las mayores dificultades del enfoque preventivo consiste en la motivación para realizar acciones en sujetos sin síntomas. Los integrantes de la EDPI aseguran que, si bien las metas parecen ambiciosas, se espera disponer de datos que demuestren un progreso acentuado en la prevención de las demencias hacia 2025, dado que esta afección alcanza proporciones epidémicas a nivel mundial.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/135707

13 - Comparan las Escalas de Evaluación de las Actividades de la Vida Diaria en el Diagnóstico de la Demencia Asociada con la Enfermedad de Parkinson

Christ J, Fruhmann Berger M, Liepelt-Scarfone I y colaboradores

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):371-374, Mar 2013

La demencia asociada con la enfermedad de Parkinson (DEP) se considera un factor predictivo relevante en términos de la mortalidad y del riesgo de internación en hogares de ancianos. Por consiguiente, la disponibilidad de escalas con alta precisión diagnóstica para la DEP adquiere gran importancia, dado que

las intervenciones terapéuticas podrían demorar el deterioro cognitivo. Se admite que la DEP se caracteriza por disfunción en la cognición que afecta la vida diaria. Sin embargo, estas alteraciones de las actividades de la vida diaria (AVD) en los sujetos con enfermedad de Parkinson pueden atribuirse a diversos componentes, como las deficiencias motrices, cognitivas o de la función autonómica. Como consecuencia, las alteraciones en las AVD se detectan incluso en los estadios tempranos de la enfermedad, en los cuales la prevalencia de DEP es reducida. La diferenciación entre las anomalías de las AVD debidas a la DEP y la disfunción motora de la enfermedad de Parkinson puede ser difícil; asimismo, las escalas para evaluar las AVD podrían valorar, al menos en parte, la discapacidad motriz.

Sobre la base de estos datos, se presentan los resultados de un análisis de la precisión diagnóstica de las escalas de valoración de las AVD en sujetos con DEP que habían formado parte de un protocolo anterior. Participaron pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, de más de 50 años, cuyas manifestaciones de demencia se habían iniciado al menos 2 años después del diagnóstico de la enfermedad de base. Se verificó la presencia de DEP en función de las recomendaciones de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, mediante un examen neuropsicológico completo con reconocimiento de deterioro cognitivo en al menos 2 dominios, uno de los cuales correspondía a disfunciones de la memoria. La función motora se definió por medio de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (UPDRS-III) y la escala de Hoehn y Yahr. Se implementaron tanto estos modelos como la *Schwab and England Activities of Daily Living Scale* (S&E), el *Pill Questionnaire*, el *Lawton Instrumental Activities of Daily Living* (Lawton-IADL), el *Nuernberger-Altters-Inventar Beobachtungsskala* (NAB-AIDL) y las subescalas IADL y ADL de la *Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients* (NOSGER).

De los 106 participantes con enfermedad de Parkinson del estudio original, se identificaron 21 sujetos con DEP. En este subgrupo los individuos eran significativamente más ancianos, con menor nivel educativo, mayor deterioro motriz y con una prevalencia más elevada de manifestaciones depresivas. Si bien en el *Pill Questionnaire* los enfermos con DEP tendieron a ser definidos como más dependientes para la utilización de su medicación en comparación con aquellos sujetos sin demencia, no se reconocieron diferencias entre ambos contextos en otras variables de las AVD para las escalas UPDRS-III y S&E. Aunque la DEP se asoció con mayor disfunción de las AVD en las escalas Lawton-IADL, NOSGER-IADL y NAB-IADL, no se verificaron diferencias en relación con el sistema NOSGER-ADL. Al considerar todos los sistemas de valoración, se estimó una especificidad global superior a 75.3%, con un valor predictivo negativo por encima de 88.9%. Con la excepción del *Pill Questionnaire*, el valor predictivo positivo de estas estrategias de evaluación fue inferior al 57.1%. Esta herramienta semicuantitativa presentó una precisión diagnóstica mayor que los cuestionarios restantes para definir las repercusiones sobre las AVD.

En estudios empíricos se informó que las AVD se modifican en forma deletérea en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer. En los sujetos con enfermedad de Parkinson, el deterioro cognitivo leve parece asociarse con mayor riesgo de DEP. Se estima que las anomalías tempranas de las AVD en relación con el deterioro cognitivo podrían ser factores predictivos de evolución a la DEP. En este sentido, se destaca la necesidad de verificar los resultados obtenidos para definir la utilidad de las escalas estandarizadas de valoración de las AVD en el diagnóstico de la DEP.

14 - Verifican Patrones Familiares en la Velocidad de Progresión del Temblor Esencial

Louis E, Hernandez N, Clark L y colaboradores

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):363-366, Mar 2013

El temblor esencial es una enfermedad progresiva con elevada tendencia familiar. Sin embargo, no se ha definido si los parámetros clínicos de esta afección que están presentes en un sujeto permiten estimar la evolución del temblor esencial en otros miembros del mismo grupo familiar. Asimismo, se desconoce si algunas familias presentan una tendencia más acelerada o más lenta en la progresión de la enfermedad.

Con esta finalidad, se analizaron los datos del *Family Study of Essential Tremor* (FASET), un protocolo transversal en el cual participaron individuos con diagnóstico de temblor esencial y sus familiares de primero y segundo grado con manifestaciones clínicas. Se incluyeron aquellos individuos con inicio del temblor antes de los 40 años (luego se modificó el umbral a los 50 años para favorecer la participación), sin distonía o enfermedad de Parkinson. Se efectuaron pruebas de espirales de Arquímedes con ambas manos tanto en los pacientes como sus familiares. Asimismo, se efectuaron cuestionarios y evaluaciones clínicas para valorar la presencia de temblor de reposo, intencional, asociado con los movimientos o postural. La gravedad de estas manifestaciones fue evaluada por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento mediante 12 parámetros con escalas de Likert de 3 puntos.

Se llevó a cabo el análisis final sobre los datos de 78 sujetos (23 pacientes y 55 familiares). En esta cohorte, la media de la tasa de progresión se estimó en 15.4 ± 6.5 puntos (mediana: 14.4 puntos). La tasa de progresión se correlacionó con la duración de la enfermedad, el puntaje total de temblor y la edad de comienzo ($p < 0.001$ para todos los casos). Esta tasa de progresión no se asoció significativamente con el sexo, la raza blanca, el uso de medicación para el temblor esencial, la presencia o ausencia de temblor cefálico o el tipo de participantes (paciente o familiar). En un modelo de análisis de varianza se comprobó entre las distintas familias un nivel significativo de heterogeneidad en el logaritmo de las tasas de progresión. En este modelo, se estimó que más de la mitad de la varianza total de este parámetro era atribuible a la agrupación familiar. El ajuste estadístico posterior por la edad de comienzo no se asoció con cambios en los resultados.

De este modo, los miembros de un mismo grupo familiar parecían presentar un patrón similar de evolución. La exclusión de los participantes que recibían tratamiento contra el temblor esencial o de los individuos con un menor tiempo de evolución de la enfermedad no provocó cambios en el nivel de significación de esta asociación. En esta cohorte de grupos familiares afectados por temblor esencial, se reconocieron diferencias de hasta 4 veces en la media de la tasa de progresión de la enfermedad entre distintas familias. Por consiguiente, la pertenencia a un grupo familiar parece representar un factor predictivo relevante en la evolución de esta afección. Estos datos podrían permitir el asesoramiento médico a los pacientes con temblor esencial, dado que se reconocen familias con una tendencia más acelerada hacia la progresión, en comparación con otros grupos familiares con una evolución más lenta de este patrón. Se destaca la necesidad de futuros estudios acerca de estos factores familiares.

Contacto directo con expertos

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

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

.....

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

.....

Firma

.....

Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Revisión del síndrome de PEHO o semiología...	● Dr. M. Nieto-Barrera. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, 41013, Sevilla, España
1	Asociación entre el Alelo Épsilon 4...	● Dr. A. Palanisamy. Department of Pharmacy, Swamy Vivekanandha College of Pharmacy, Tiruchengode, Tamilnadu, India
2	Seguimiento de los Procesos Fisiopatológicos...	● Dr. C. R. Jack. Department of Radiology, Mayo Clinic, MN 55905, Rochester, Minesota, EE.UU.
3	Cambios Importantes en el N-Acetilaspártato...	● Dr. K. Nie. Southern Medical University, 510515, Guangzhou, China
4	Validación de la <i>Modified Fatigue Impact</i> ...	● Dr. D. M. Schiehser. Research Service, VA San Diego Healthcare System, San Diego, California, EE.UU.
5	El Papel del Sistema Inmunitario en la Génesis...	● Dr. M. Calvo. Department of Neurorestoration, Wolfson CARD, Kings College London, Londres, Reino Unido
6	Consecuencias Adversas para las Personas...	● Dr. H. Shin. Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seúl, Corea
7	Factores Predictivos de la Calidad de Vida...	● Dr. M. Endermann. Von Bodelschwingsche, Psychosozialer Dienst Bethel Regional, 33617, Bielefeld, Alemania
8	Reconocen las Limitaciones...	● Dr. G. B. Frisoni. IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Laboratory of Epidemiology, Neuroimaging and Telemedicina, 25125, Brescia, Italia
9	Presentan una Validación de la <i>Revised</i> ...	● Dra. J. Crossley. University of Liverpool, Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Liverpool, Reino Unido
10	La Ubiquitina Carboxiterminal Hidrolasa L1...	● Dr. Y. Li. Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Department of Neurology, 710077, Xi'an, China
11	Estudian el Desarrollo Neurocognitivo...	● Dr. D. Lindhout. Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, NL-3508, Utrecht, Países Bajos
12	Comentan la Función de la European...	● Dr. T. Dehnel. Lancet London, Londres, Reino Unido
13	Comparan las Escalas de Evaluación...	● Dr. J. B. Christ. Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegeneration, University of Tuebingen, Tuebingen, Alemania
14	Verifican Patrones Familiares en la Velocidad...	● Dr. E. D. Louis. GH Sergievsky Center College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el efecto adverso de la fenitoína en los pacientes con epilepsia, portadores del alelo épsilon 4 del gen de la apolipoproteína E?	A) Se asocia con un incremento significativo de los niveles séricos de la homocisteína. B) Se asocia con un incremento significativo de los niveles séricos de las lipoproteínas de baja densidad. C) Se asocia con un incremento significativo de los niveles séricos de las lipoproteínas de muy baja densidad. D) Se asocia con mayor riesgo de deterioro cognitivo.
2	¿Cuál de estas características se señala en la evolución de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer?	A) Adoptan una morfología sigmoidea. B) Guardan una relación lineal con el deterioro cognitivo. C) Sólo son útiles en las formas esporádicas de la enfermedad. D) No se han validado en la mayor parte de los pacientes.
3	¿Cuáles son los trastornos cerebrales metabólicos, característicos de los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve?	A) La disminución del cociente N-acetilaspártato/creatina en el lóbulo occipital. B) El aumento del cociente colina/creatina en la corteza cingular posterior. C) Ambos. D) Depende de la duración de la enfermedad.
4	¿Cuál de las siguientes escalas sería particularmente útil para conocer las consecuencias de la fatiga en los pacientes con enfermedad de Parkinson, sin demencia?	A) La <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> . B) El <i>Positive and Negative Affect Schedule</i> . C) La <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> . D) La <i>Geriatric Depression Scale</i> .
5	¿Cuál de los siguientes componentes participa en la limitación de la respuesta inflamatoria secundaria a una lesión neurológica periférica o central?	A) Los endocannabinoides. B) La interleuquina 10. C) La resolvína. D) Todas son correctas.
6	¿Cuál es el factor que mejor predice las consecuencias desfavorables en las personas que cuidan a los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia?	A) Los trastornos motores. B) Los problemas neuropsiquiátricos. C) El nivel educativo de los enfermos. D) El nivel educativo de los familiares.
7	¿Cuál de las siguientes variables predice significativamente el compromiso de la calidad de vida en los enfermos con epilepsia de difícil control?	A) La angustia psicológica. B) La edad al momento del inicio de la enfermedad. C) El sexo de los enfermos. D) La tolerancia al tratamiento antiepiléptico.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Se asocia con mayor riesgo de deterioro cognitivo.	Los pacientes con epilepsia, portadores del alelo épsilon 4 en el gen de la apolipoproteína E, son más susceptibles a presentar deterioro cognitivo en relación con la monoterapia con fenitoína.	D
2	Adoptan una morfología sigmoidea.	Las curvas de evolución de los biomarcadores adoptaban una morfología sigmoidea en función del tiempo, con aceleración inicial sucedida de posterior desaceleración. Esta modalidad se fundamentó en los datos disponibles en ese entonces en términos de los estudios por imágenes y de los líquidos biológicos, así como de los resultados de autopsias.	A
3	Ambos.	En un estudio reciente en sujetos con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, la espectroscopía por resonancia magnética nuclear reveló cambios metabólicos importantes en el lóbulo occipital (disminución del cociente N-acetilaspártato/creatina) y en la corteza cingular posterior (aumento del cociente colina/creatina).	C
4	La <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> .	La <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> es una herramienta que permite conocer la influencia de la fatiga en los aspectos cognitivo, físico y social en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia.	A
5	Todas son correctas.	Inflamatoria secundaria a una lesión neurológica periférica o central. Los endocannabinoides regularían la percepción del dolor y la interleuquina 10 y la resolvína es una citoquina antiinflamatoria.	D
6	Los problemas neuropsiquiátricos.	En un estudio reciente de Corea, los trastornos neuropsiquiátricos fueron el factor que mejor predijo las consecuencias desfavorables en los familiares a cargo de los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.	B
7	La angustia psicológica.	En un estudio reciente, la angustia psicológica fue el factor que mejor predijo la calidad de vida global y la calidad de vida relacionada con la salud, en pacientes con epilepsia de difícil control.	A