

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

Volumen 3, Número 2, Julio 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Manifestaciones clínicas de los infartos lacunares
Adrià Arboix Damunt, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Diversos Objetivos Terapéuticos y Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer y Demencias Relacionadas: Informe de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation 2012 International Conference on Alzheimer's Drug Discovery
Lane R, Dacks P, Shineman D, Fillit H
Alzheimer's Research & Therapy, Feb 2013..... 12

2 - Dolor en la Enfermedad de Parkinson: Una Revisión de la Literatura
Fil A, Cano de la Cuerda R, Fernández de las Peñas C y col.
Parkinsonism & Related Disorders 19(3):285-294, Mar 2013 13

3 - Estudio Aleatorizado sobre el Empleo de Pregabalina en Pacientes con Dolor Neuropático Debido a Lesión de la Médula Espinal
Cardenas D, Nieshoff E, Knapp L y col.
Neurology 80(6):533-539, Feb 2013 15

4 - Heterogeneidad Clínica, por Imágenes y Patológica del Síndrome de Enfermedad de Alzheimer
Lam B, Maselis M, Black S y col.
Alzheimer's Research & Therapy, Ene 2013..... 17

5 - Incidencia, Curso y Predictores de Apatía en la Enfermedad de Huntington. Estudio Prospectivo a Dos Años
Reedeker N, Bowens J, Van der Mast R y col.
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 23(4):434-441, 2011..... 18

6 - Evaluación de las Estrategias de Afrontamiento en Individuos con Epilepsia
Bautista R, Rundle-Gonzalez V, Erwin P y col.
Epilepsy & Behavior 27(2):286-291, May 2013 20

7 - Desempeño en Doble Tarea en la Enfermedad de Parkinson: Un Factor Predictivo Sensible de Deterioro e Incapacidad
Fuller R, Van Winkle E, Shulman L y col.
Parkinsonism & Related Disorders 19(3):325-328, Mar 2013 21

Novedades seleccionadas

8 - Analizan la Exposición Fetal a las Drogas Antiepilépticas y los Resultados Cognitivos a los 6 años de Edad
Meador KM, Baker GA, Browning N y col.
Lancet Neurol 12:244-52, 2013 23

9 - Prevalencia de Distoria en Pacientes con Temblor Esencial
Louis F, Hernandez N, Clark L y col.
Parkinsonism & Related Disorders 19(3):359-362, Mar 2013..... 24

10 - Beneficios de la Continuidad del Tratamiento con Donepecilo en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer
Howard R, McShane R, Phillips P y col.
New England Journal of Medicine 366(10):893-903, Mar 2012 24

11 - Estudian la Persistencia del Dolor y de los Trastornos Sensitivos a Largo Plazo en Mujeres Sometidas a Tratamiento por Cáncer de Mama
Mejdahl M, Andersen K, Kehlet H y col.
BMJ 346(1865) Abr 2013 26

Más Novedades seleccionadas..... 27

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica 4
Anestesiología 2, 3, 11
Atención Primaria 5, 9, 11
Cirugía 11
Diagnóstico por Imágenes 4
Endocrinología y Metabolismo 8
Epidemiología A, 6, 8, 11
Farmacología 1, 3, 8, 10, 11
Genética Humana 9
Geriatría A, 1, 2, 4, 7, 10-12
Medicina Familiar 8, 9, 11
Medicina Farmacéutica 1, 3, 8, 10
Medicina Interna A, 2, 4, 10, 11
Obstetricia y Ginecología 8, 11
Oncología 11
Pediatría 8
Salud Mental A, 1, 4-8, 12





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

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

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

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


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Director científico

Roberto Rey

Fuentes científicas

Academic Radiology	European	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 Pediatria	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 Journal of Neurosurgery: Pediatrics	Salud(i)Ciencia
Clinical Pediatrics	Journal of Neurosurgery: Spine	Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
CNS Drug Reviews	Journal of Neurovirology	Scandinavian Journal of Rheumatology
CNS Drugs	Journal of Paediatrics and Child Health	Sleep Medicine Reviews
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Journal of Pain and Symptom Management	Stroke
European Journal of Neurology	Journal of Pediatric Neurology	Thrombosis Journal
European Journal of Pain	Journal of Pediatric Neurosciences	Thrombosis Research
European Journal of Pain Supplements		Topics in Pain Management
		Trabajos Distinguidos serie Neuroendocrinología
		Trabajos Distinguidos serie Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Manifestaciones clínicas de los infartos lacunares *Clinical manifestations of lacunar infarcts*



Adrià Arboix Damunt

Neurólogo Consultor; Coordinador Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales; Profesor Asociado de Neurología de la Universitat de Barcelona; División de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología; Hospital Universitari del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 24/6/2012 - Aprobación: 30/6/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 1/7/2013
Enviar correspondencia a: Adrià Arboix Damunt, División de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Viladomat 288, E-08029, Barcelona, España
aarboix@hscor.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Lacunar infarcts (small subcortical infarcts) result from occlusion of a single penetrating artery and account for one fourth of cerebral infarctions. Patients with lacunar infarct usually present: pure motor hemiparesis, pure sensory syndrome, sensorimotor stroke, ataxic hemiparesis, or dysarthria-clumsy hand, and less frequently, an atypical lacunar syndrome. Hypertension and diabetes mellitus are major risk factors for lacunar infarcts. Lacunar infarcts show a paradoxical clinical course with a favorable prognosis in the short term, characterized by a low in-hospital mortality and reduced functional disability on hospital discharge, but with an increased risk of death, stroke recurrence and dementia in the mid and long term. Asymptomatic progression of the small vessel disease is a typical feature of the disease. For this reason, lacunar infarction should be regarded as a potentially severe condition rather than a relatively benign disorder and, therefore, lacunar stroke patients require adequate and rigorous management and follow-up. Antiplatelet drugs, careful blood pressure control, statins and modification of lifestyle risk factors are key elements in secondary prevention after lacunar stroke.

Key words: lacunar infarct, lacunar syndromes, risk factors, arterial hypertension, pure motor stroke

Resumen

Los infartos lacunares son infartos de pequeños vasos cerebrales y de topografía subcortical secundarios a la oclusión de una arteriola perforante y que clínicamente suelen ocasionar un síndrome lacunar clásico (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia atáxica, o disartria-mano-torpe), y con menor frecuencia un síndrome lacunar atípico. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo. Los infartos lacunares presentan un curso clínico paradójico, con un pronóstico favorable a corto plazo, debido a una baja mortalidad y una discapacidad funcional reducida al alta hospitalaria, pero con un elevado riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular, de demencia e inclusive de muerte, a mediano y a largo plazo. La progresión asintomática de la enfermedad de pequeños vasos es una característica típica de la enfermedad de pequeños vasos cerebral. Por esta razón, el infarto lacunar debe considerarse como una entidad potencialmente grave en lugar de considerarse un trastorno relativamente benigno, que requiere una gestión sanitaria adecuada y de un correcto seguimiento médico. Los fármacos antiagregantes plaquetarios, el control cuidadoso de la presión arterial, el uso de estatinas y la modificación de los factores de riesgo vascular cerebral y del estilo de vida son elementos clave en la prevención secundaria del ictus lacunar.

Palabras clave: infartos lacunares, síndromes lacunares, factores de riesgo, hipertensión arterial, hemiparesia motora pura

De todas las enfermedades cerebrales de pequeños vasos, resultado de angiopatías que afectan la microcirculación, la más frecuente son los infartos cerebrales de tipo lacunar, también llamados infartos lacunares o lagunas cerebrales.^{1,2} Las alteraciones o rarefacción de la sustancia blanca cerebral (leucoencefalopatía o leucoaraiosis) son comunes en los pacientes con lagunas. Dicha asociación de infartos lacunares y cambios en la sustancia blanca apoya el concepto de que la enfermedad de pequeños vasos constituye el mecanismo subyacente de ambas condiciones.³

Las microhemorragias (*microbleeds*, de la literatura anglosajona) silentes clínicamente y visualizadas en la resonancia magnética cerebral en *secuencias de gradiente*

echo serían otra manifestación neurorradiológica de la enfermedad cerebral de pequeños vasos.¹

La microangiopatía cerebral representa una parte importante de los ictus isquémicos, y una parte menor de los hemorrágicos, y también puede ocasionar deterioro cognitivo y demencia. El 20% al 30% de los accidentes cerebrovasculares se deben a la enfermedad cerebral de pequeños vasos.

En la presente revisión analizaremos principalmente las manifestaciones clínicas de los infartos lacunares.

Infarto lacunar

El infarto cerebral de tipo lacunar es un infarto isquémico, de tamaño no superior a 20 mm, localizado en el territorio de distribución de una arteriola perforante cerebral (Figura 1) que da lugar a uno de los cinco síndromes clínicos lacunares habituales o clásicos: hemiparesia motora pura,

Agradecimientos: El autor agradece el magisterio del profesor J. L. Martí-Vilalta en la temática de la enfermedad vascular cerebral de pequeños vasos.

síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motor, disartria-mano torpe y hemiparesia atáxica.^{4,5} Ocasionalmente se manifiesta como un síndrome lacunar no habitual o atípico⁶ (Tabla 1). Los infartos lacunares suelen presentarse en pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus o ambas.

El concepto de síndrome lacunar ha sido introducido en la práctica clínica para referirse a aquellos cuadros clínicos que en la mayoría de las ocasiones, están producidos por un infarto cerebral de tipo lacunar.¹ Marie, Fisher y Mohr son autores que en diferentes períodos han contribuido al conocimiento de la historia natural de los infartos lacunares.

Las arterias cuya alteración da lugar a los infartos lacunares son arteriolas cerebrales profundas o perforantes, de un diámetro entre 100 y 400 micras, se originan directamente en las arterias principales, carecen de ramas colaterales y de anastomosis terminales, y vascularizan los territorios más profundos (Figura 2) y próximos a la línea media de los hemisferios cerebrales y del tronco cerebral.^{7,8}

Los infartos lacunares tienen una gran importancia en la práctica clínica diaria debido a su frecuencia de presentación, puesto que aproximadamente uno de cada cinco pacientes con isquemia cerebral tiene un infarto lacunar. En el *Barcelona Stroke Registry*, 399 (11%) de los 3 577 pacientes con un ictus agudo presentaron un infarto lacunar. En el *Stroke Data Bank Project*, 337 (27%) de los 1 273 pacientes diagnosticados con un infarto tuvieron un síndrome lacunar clásico o típico.¹

Factores de riesgo y etiologías

Analizaremos conjuntamente los factores de riesgo y las etiologías que están relacionados con la aparición de los infartos lacunares.

La mayor parte de pacientes con infarto lacunar tienen edades comprendidas entre 55 y 75 años.^{9,10} Al analizar su frecuencia de presentación en cuatro subgrupos de edad: 85 años o más, entre 75 y 84, entre 65 y 74 y menos de 65, se observó en una serie clínica reciente que los infartos lacunares son el subgrupo de infartos cerebrales más frecuentes en los pacientes de menos de 65 años (29.6%) y en el grupo de 65-74 años de edad (31.7%).

En la mayoría de los estudios la incidencia de infarto lacunar es mayor en el sexo masculino, independientemente de la edad.¹

La hipertensión arterial (HTA) es, simultáneamente, factor de riesgo (aterosclerosis) y etiología (lipohialinosis) de los infartos lacunares. Fue considerada por Fisher como una causa específica de los infartos lacunares, al observarla en el 97% de los casos.⁴ La HTA es un importante factor de riesgo independiente para los ictus en general y es el principal factor de riesgo para los infartos lacunares, puesto que la prevalencia de la HTA es mayor en los infartos lacunares (> 70%) que en los otros subtipos de ictus.^{11,12} Asimismo, la presencia de infartos lacunares múltiples se asocia significativamente con la presencia de HTA.¹³ La HTA se relaciona también con la leucoaraiosis y con la existencia de infarto lacunar silente, así como con la presencia de recurrencias y con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes con infarto lacunar.

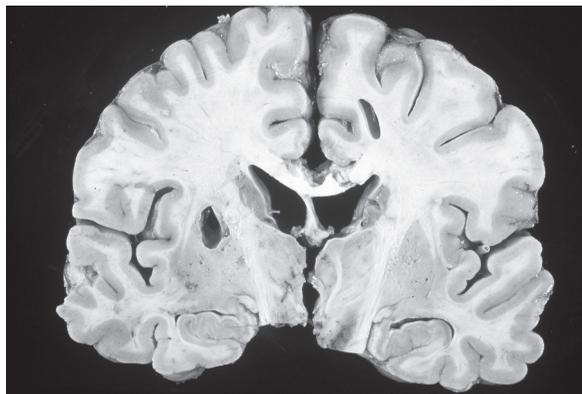


Figura 1. Pieza anatómica que muestra infartos lacunares subcorticales en los núcleos de la base.

Tabla 1. Características demográficas, síndromes lacunares y distribución de la tomografía computarizada cerebral y de la resonancia magnética cerebral en 566 pacientes con un primer infarto lacunar en diferentes períodos evolutivos.¹⁴

Datos	Período de estudio			Valor de p
	1986-1992	1993-1998	1999-2004	
Total pacientes	165 (18.4)	212 (26.6)	189 (26.2)	
Edad, años, media (DE)	71.04 (11.06)	73.48 (9.71)	76.54(10.10)	0.000
Edad, años				0.000
< 65	43 (26.1)	34 (16)	25 (13.6)	
65-74	52 (31.5)	61 (38.2)	42 8 (22.2)	
75-84	56 (33.9)	70 (33.0)	81 (42.9)	
≥ 85	14 (8.5)	27 (12.7)	41 (21.7)	
Sexo				0.334
Masculino	98 (59.4)	121 (57.1)	98 (51.9)	
Femenino	67 (40.6)	91 (42.9)	91 (48.1)	
Síndrome lacunar				0.025
Hemiparesia motora pura	86 (52.1)	92 (43.4)	78 (41.3)	
Síndrome sensitivo puro	24 (14.5)	51 (24.1)	30 (15.9)	
Síndrome sensitivo-motor	21 (12.7)	23 (10.8)	25 (13.2)	
Hemiparesia atáxica	7 (4.2)	10 (4.7)	3 (1.6)	
Disartria-mano torpe	10 (6.1)	15 (7.1)	25 (13.2)	
Síndromes lacunares atípicos	17 (10.3)	21 (9.9)	28 (14.8)	
Tomografía computarizada cerebral	164 (99.4)	208 (98.1)	172 (91.0)	0.000
Resonancia magnética cerebral	48 (29.1)	102 (48.1)	104 (55)	0.000

Los datos están expresados en cifras y porcentajes (entre paréntesis) a menos que se indique lo contrario. DE: desviación estándar.

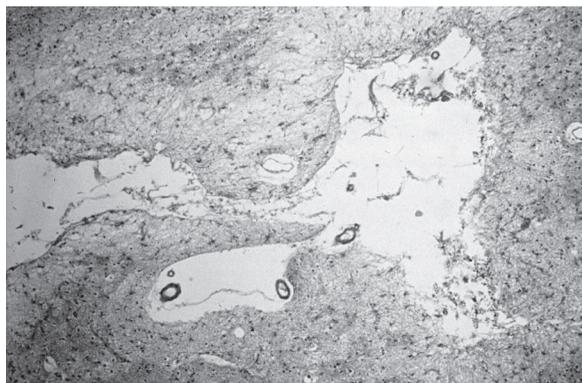


Figura 2. Infarto lacunar en el núcleo estriado (tinción de hematoxilina y eosina).

La diabetes mellitus está presente entre el 11% y el 29% de los casos. Sin embargo, su prevalencia también es mayor en los infartos lacunares que en los otros subtipos de ictus, lo que la confirma como un factor de riesgo independiente para los infartos lacunares, principalmente cuando se presentan en forma de infartos lacunares múltiples. La existencia de diabetes comporta una peor recuperación funcional en los pacientes que presentan un ictus lacunar.^{3,14}

La cardiopatía isquémica es un factor de riesgo vascular cerebral y un indicador de aterosclerosis generalizada,

con una incidencia del 26% en nuestra serie y de entre el 17% y el 39% en otras series de la literatura.^{15,16} La fibrilación auricular, en cambio, es infrecuente en los infartos lacunares. En los pacientes mayores de 85 años se observa una mayor frecuencia de fibrilación auricular (28.2% vs. 8.7%) y una menor prevalencia de HTA (61.5% vs. 77.3%) y diabetes (7.7% vs. 28.4%), lo que sugiere que el cardioembolismo podría ser en los infartos lacunares de este subgrupo etario más frecuente de lo académicamente establecido.¹⁰ Sin embargo, la cardiopatía embolígena como única etiología demostrable es inhabitual y la hemos observado en el 4% de los infartos lacunares.¹⁷

La aterosclerosis carotídea, manifestada en forma de estenosis carotídea, con una reducción de la luz del vaso superior al 50%, ha sido demostrada en el 8% al 13% de los infartos lacunares.³ Puede intervenir como causa de los infartos cerebrales a través de un mecanismo embolígeno arteria-arteria. En un estudio clínico, el 8% de los pacientes con infarto lacunar presentaron claudicación intermitente. En dichos pacientes, la estenosis carotídea > 50% se observó en el 15.4%, frente al 6.5% observado en el resto de pacientes, y constituyó un factor predictivo independiente (*odds ratio* [OR] = 3.17) asociado a los infartos lacunares con claudicación intermitente. En otro estudio, los antecedentes de diabetes (OR = 1.37) y de hiperlipidemia (OR = 1.33) se asociaron de forma independiente con los infartos lacunares en pacientes con estenosis arterial carotídea concomitante.^{1,2}

Los ataques isquémicos transitorios (AIT) se documentan en aproximadamente el 20% de los infartos lacunares.¹⁸ En comparación con los AIT de vasos arteriales de gran calibre, presentan un mayor número de episodios, una duración mayor y una latencia más corta, tanto entre el primero como entre el último AIT y el infarto lacunar definitivo. Existe una correlación positiva entre el número de episodios y el volumen del infarto lacunar.^{1,18}

El tabaco es un factor de riesgo de infarto lacunar con porcentajes de incidencia variables entre el 28% y el 68% de los casos.¹⁹ En dos estudios de casos y controles, el tabaquismo incrementó el riesgo de presentación de un infarto lacunar por 2.3 y por 6.6, respectivamente.^{1,2}

Estudios de casos y controles sugieren que la hipercolesterolemia, el consumo de alcohol, el hematocrito elevado y el uso de anticonceptivos orales no representan un factor de riesgo significativo para los infartos lacunares. En un estudio clínico, los niveles de homocisteína plasmática se asociaron, junto con la edad y un estilo de vida sedentario, con infartos cerebrales lacunares silentes. En otro estudio, las cifras totales de homocisteína plasmática se relacionaron con la presencia de infartos lacunares.¹⁷

En menos del 5% de los casos, los infartos lacunares pueden estar ocasionados por otras etiologías, principalmente enfermedades hematológicas, infecciones o arteritis inflamatorias.^{17,20} Las enfermedades hematológicas asociadas a infarto lacunar son la policitemia vera, la trombocitemia esencial y el síndrome del anticuerpo antifosfolípido primario. Otras etiologías inhabituales son: el embolismo de placa carotídea o asociada a estenosis grave de una arteriola perforante y la angiopatía amiloidea.

La arteritis infecciosa por neurolúes, la neurocisticercosis, la neuroborreliosis y el sida se han asociado también con la presencia de infarto lacunar. En pacientes con un primer ictus, la infección crónica por *Helicobacter pylori* detectada

por la presencia de anticuerpos IgG, estaba asociada con un mayor riesgo de oclusión arterial cerebral de pequeños vasos.

También la arteritis inflamatoria en el lupus eritematoso sistémico o en la angéitís granulomatosa y en la panarteritis nodosa se han relacionado con los infartos lacunares, aunque en esta última entidad el infarto lacunar se debería más a una microangiopatía trombótica que a una vasculitis. El abuso de drogas, principalmente de cocaína, y el seudoxantoma elástico pueden ocasionar también infartos lacunares.²⁰

Manifestaciones clínicas

Los infartos cerebrales de tipo lacunar pueden presentarse de tres formas:¹⁻³ asintomáticos, como episodios de isquemia cerebral transitoria, y en forma de déficit neurológico establecido que se manifiesta como un síndrome clínico lacunar.

Infartos lacunares asintomáticos

Los infartos lacunares asintomáticos suelen observarse en pacientes hipertensos, suelen ser debidos a lipohialinosis y generalmente son múltiples.¹⁻³ Constituyen la forma más frecuente de infarto lacunar. En el 52% de nuestra serie anatomopatológica y en el 77% de la serie de Fisher,¹ los infartos lacunares son clínicamente silentes. Asimismo, en los pacientes con un primer infarto lacunar se observa en la resonancia magnética cerebral la presencia de infartos lacunares silentes en el 42% de los casos. La ausencia de sintomatología focal neurológica podría explicarse por el pequeño tamaño de los infartos lacunares y por su topografía, puesto que únicamente presentan sintomatología clínica cuando se lesionan las vías o haces cerebrales motores o sensitivos correspondientes.

Isquemia cerebral transitoria

Los infartos lacunares pueden manifestarse también en forma de AIT, es decir, con un déficit neurológico focal de menos de una hora de duración.²¹ Si se utiliza la definición antigua de AIT, que se refería a una resolución de los síntomas en menos de 24 horas, los infartos lacunares pueden representar entre el 29% y el 34% de todos los AIT.

Síndromes clínicos lacunares

La forma característica de presentación sintomática de los infartos lacunares es como un déficit neurológico focal no transitorio en forma de un síndrome clínico lacunar. La focalidad neurológica en relación con el ritmo nictemeral suele iniciarse en el sueño nocturno, en una tercera parte de los pacientes, y durante la vigilia, en el resto de los casos. Suele instaurarse de forma ictal en una tercera parte de los enfermos (33.5%) y de forma progresiva en el resto.²²⁻²⁴

Clínicamente, los infartos lacunares presentan en común, características: neurológicas (ausencia de déficit visual y oculomotor; buen nivel de conciencia, ausencia de convulsiones y de rasgos clínicos que localicen la lesión en el tronco del cerebro); neuropsicológicas (ausencia de afasia, apraxia, agnosia, negligencia, trastornos dismnésicos y deterioro de funciones superiores) y clínicas generales (ausencia de vómitos y síntomas vegetativos). La cefalea se observa en el 9% al 23% de casos y suele ser de poca intensidad. La cefalea al inicio de las manifestaciones clínicas es más frecuente en los infartos lacunares

localizados en la sustancia gris profunda cerebral o en el tronco que en las lesiones supratentoriales de la sustancia blanca. En los infartos lacunares de la sustancia gris subcortical o del tronco, la cefalea se relaciona significativamente con un peor pronóstico funcional, puesto que se observa que la recuperación del déficit neurológico es menor en aquellos pacientes en los cuales se presenta cefalea.

Los síndromes clínicos clásicamente producidos por infarto lacunar son, en orden decreciente de frecuencia: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe.^{25,26} En líneas generales, ello coincide con los resultados de un estudio multicéntrico español efectuado en 1989, en el que participaron 15 servicios de neurología, y se analizaron en total 1 194 enfermos con infarto lacunar.

En la Tabla 2 se observan los resultados de un análisis comparativo entre 733 pacientes con infarto lacunar y 146 pacientes con síndromes lacunares que no estaban ocasionados por infartos lacunares. En estos últimos fue más frecuente la presencia de fibrilación auricular y de síndrome sensitivo-motor. En el grupo de infarto lacunar fue más frecuente la diabetes mellitus.

Hemiparesia motora pura. Es el síndrome lacunar de más frecuente presentación (entre la mitad y las dos terceras partes del infarto lacunar, según las series) y representa el 12.7% de casos en una serie reciente de ictus agudos y el 50% de los síndromes lacunares.²⁷ La topografía lesional más habitual se localiza en el brazo posterior de la cápsula interna (Figura 3), en la corona radiata o en la base protuberancial. Excepcionalmente se han descrito también a nivel del mesencéfalo o de la pirámide bulbar. La hemiparesia motora pura fue el primer síndrome lacunar reconocido clínicamente.⁴ Consiste en la paresia o parálisis de un hemicuerpo, habitualmente completa (facio-braquio-crural) aunque a veces puede ser incompleta (faciobraquial o braquiocrural), proporcionada o no, en ausencia de déficit sensitivo, visual, trastorno de conciencia y de alteración de las funciones superiores. Solamente los déficit que afectan el brazo y la cara (distribución braquiofacial) o el brazo y la pierna (distribución braquiocrural) deberían ser aceptados como síndromes lacunares parciales, puesto que déficit más restrictivos (ejemplo: braquiales aislados) son más frecuentemente relacionados con isquemia no lacunar de topografía cortical. En un estudio reciente, 4 de 22 pacientes con una hemiparesia motora pura faciobraquial presentaron un infarto cortical no lacunar en el territorio superficial de la arteria cerebral media. La monoparesia excepcionalmente se debe a un infarto lacunar. Parece ser que los infartos lacunares localizados en la parte más posterior del brazo posterior de la cápsula interna producen un déficit motor de mayor predominio crural. La hemiparesia motora pura que no es debida a un infarto lacunar puede observarse en el 2% al 15% de los casos.²⁸

Tabla 2. Análisis comparativo entre pacientes con infartos lacunares y pacientes con síndromes lacunares no debidos a infartos lacunares.²⁶

Datos	Síndromes lacunares no debidos a infartos lacunares	Infartos lacunares	Valor de p
Total pacientes	146	733	
Sexo masculino	82 (56.2)	423 (57.7)	0.730
Edad, años, media (DS)	72.9 (12.6)	74.1 (10.2)	0.285
Edad ≥ 85 años	26 (17.8)	110 (15.0)	0.393
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	107 (73.3)	525 (71.6)	0.683
Diabetes mellitus	31 (21.2)	218 (29.7)	0.037
Enfermedad cardíaca valvular	10 (6.8)	21 (2.9)	0.017
Cardiopatía isquémica	23 (15.8)	104 (14.2)	0.623
Fibrilación auricular	44 (30.1)	81 (11.1)	0.000
Insuficiencia cardíaca congestiva	4 (2.7)	24 (3.3)	0.737
Ataque isquémico transitorio	12 (8.2)	80 (10.9)	0.331
Infarto cerebral previo	16 (11)	117 (16)	0.123
Traumatismo craneal	6 (4.1)	6 (0.8)	0.006
Enfermedad arterial periférica	17 (11.6)	57 (7.8)	0.124
Obesidad	8 (5.5)	47 (6.4)	0.671
Abuso de alcohol (> 80 g/día)	7 (4.8)	21 (2.9)	0.340
Tabaquismo (> 20 cigarrillos/día)	19 (13)	86 (11.7)	0.663
Hiperlipidemia	29 (19.9)	166 (22.6)	0.460
Rasgos clínicos			
Inicio súbito	78 (53.4)	310 (42.3)	0.013
Cefalea	15 (0.3)	68 (9.3)	0.707
Crisis comiciales tempranas	1 (0.7)	0	0.369
Déficit motor	129 (88.4)	554 (75.6)	0.001
Déficit sensitivo	64 (43.8)	231 (31.5)	0.004
Trastorno del habla	52 (35.6)	311 (42.4)	0.127
Ataxia	8 (5.5)	50 (6.8)	0.551
Parálisis de pares craneales	4 (2.7)	21 (2.9)	1
Síndromes lacunares			
Hemiparesia motora pura	63 (43)	352 (48)	
Síndrome sensitivo puro	14 (9.5)	127 (17.3)	
Síndrome sensitivo-motor	51 (35)	83 (11.3)	
Disartria-mano torpe	4 (2.7)	59 (8)	
Hemiparesia atáxica	5 (3.5)	24 (3.3)	
Síndromes lacunares atípicos	9 (6.2)	881 (12)	
Pronóstico			
Ausencia de síntomas al alta hospitalaria	27 (18.5)	166 (22.6)	0.268
Complicaciones respiratorias	5 (3.4)	17 (2.3)	0.624
Infección urinaria	7 (4.8)	20 (2.7)	0.290
Eventos cardíacos	5 (3.4)	8 (1.1)	0.079
Complicaciones vasculares	1 (0.7)	4 (0.5)	1
Complicaciones infecciosas	7 (4.8)	28 (3.8)	0.582
Estancia hospitalaria, días, media (DE)	18 (11.8)	12 (8.0)	0.002
Mortalidad hospitalaria	1 (0.7)	4 (0.5)	1

Los datos entre paréntesis indican frecuencias. DE: desviación estándar.

Desde la descripción inicial de Fisher y Curry, en 1965,¹ varios artículos han descrito otras etiologías (no vasculares y vasculares) capaces de ocasionar una hemiparesia motora pura, incluyendo un absceso por *Nocardia* en el córtex motor, la isquemia y el edema poscraneotomía en el posoperatorio de un sangrado cerebral, la oclusión de la arteria carótida interna en la región cervical, y el infarto cerebral cortical superficial o el infarto ventromedial pontino por la propagación de la trombosis de una rama de la arteria basilar. También se han descrito algunos casos (Figura 4) por hemorragia cerebral.²⁹

De 222 pacientes consecutivos hospitalizados por una hemiparesia motora pura, los infartos lacunares se encontraron en 218 pacientes (85%), mientras que los infartos no lacunares se observaron en 23 (10.4%) (aterotrombóticos en 12, cardioembólicos en 7, de causa indeterminada en tres, e infartos de causa inusual en uno) y los síndromes lacunares hemorrágicos en 10 (4.5%).²⁸

Síndrome sensitivo puro. Consiste en un trastorno sensitivo deficitario (hipoestesia) o irritativo (parestias) o ambos; global (afecta la sensibilidad superficial y la profunda) o parcial (afecta solamente una de ellas).¹ Habitualmente presenta una distribución facio-braquio-crural, son menos frecuentes la forma queiro-oral (con afección peribucal y de la mano homolateral) y la forma queiro-oro-podal (con

afección peribulbar, y de la mano y del pie homolaterales). En una serie clínica reciente, el síndrome sensitivo completo se observó en 80 de los 99 pacientes y la forma incompleta en 19 (queiro-oral en 12, queiro-oro-podal en 6, oral aislada en uno).³⁰ La topografía lesional habitual se sitúa en el núcleo ventro-pósterio-lateral talámico.³¹ Menos frecuentemente puede estar ocasionado por un infarto lacunar que lesiona la vía sensitiva a nivel del tronco cerebral o a nivel de las proyecciones talamocorticales. De 2 500 pacientes con ictus agudo incluidos en un registro de ictus durante 12 años, los 99 pacientes con un síndrome sensitivo puro representaron el 4.7% de los ictus agudos, el 5.4% de los infartos cerebrales y el 17.4% de los síndromes lacunares.³⁰

Los síndromes sensitivos puros no debidos a infartos lacunares se observan en el 0% al 7% de los casos y pueden ser debidos a infartos no lacunares, hemorragias cerebrales,³² esclerosis múltiple y malformaciones arteriovenosas.

Síndrome sensitivo-motor. Consiste en la presencia de un síndrome piramidal completo (facio-braquio-crural) o incompleto, proporcionado o no, asociado con un déficit sensitivo, global o parcial, del mismo hemicuerpo.³³ Es el síndrome lacunar que más habitualmente suele estar ocasionado por etiologías diferentes de los infartos lacunares (infartos cerebrales extensos, pequeñas hemorragias cerebrales o procesos expansivos). En una serie clínica reciente, el síndrome sensitivo-motor fue debido a un infarto lacunar en el 69.5% de los casos. Sin embargo, otros subtipos de ictus se encontraron en el 30.5% restante, un porcentaje más elevado en comparación con lo observado en los otros síndromes lacunares.^{34,35}

Hemiparesia atáxica. Es debida a una lesión en la vía córtico-ponto-cerebelosa, dentato-rubro-talámico-cortical o de la vía propioceptiva somestésica, con topografía habitual en el brazo posterior de la cápsula interna, o en la protuberancia. También se ha descrito en infartos lacunares de la corona radiata o en infartos lacunares talámicos.¹ Consiste en la aparición simultánea de un síndrome piramidal, habitualmente de predominio crural, asociado a un síndrome atáxico homolateral.¹ En dicho síndrome, la disimetría braquio-crural no está justificada por el grado de paresia. Excepcionalmente puede presentarse como una paresia crural aislada asociada con hemiataxia ipsilateral. En casos aislados, un déficit sensitivo débil o transitorio puede acompañar los síntomas motores, el cuadro clínico se denomina entonces "hemiparesia atáxica hipoestésica". En una serie clínica se observó la ausencia de mortalidad hospitalaria y la presencia en el 39% de los casos de ausencia de limitación al alta hospitalaria en 23 pacientes con hemiparesia atáxica.³⁶ La hemiparesia atáxica no debida a un infarto lacunar puede observarse en el 0% al 7% de los casos, y puede ser debido a infartos no lacunares, hemorragias cerebrales, tumores o infecciones.

Disartria-mano torpe. Constituye un síndrome lacunar infrecuente, y con un excelente pronóstico evolutivo.¹ A partir de 2 500 ictus agudos incluidos en un registro hospitalario durante un período de 12 años, 35 presentaban un síndrome disartria-mano torpe (DMT). La DMT representa el 1.6% de ictus agudos, el 1.9% de los infartos cerebrales y el 6.1% de los síndromes lacunares.³⁷ Consiste en un cuadro clínico en el que predomina una disartria moderada o grave, con paresia facial central, hiperreflexia homolateral con signo de Babinski y lentitud y torpeza motora en la mano, que se pone de manifiesto en la ejecución de tareas manuales que requieren habilidad, como por ejemplo la escritura, sin que

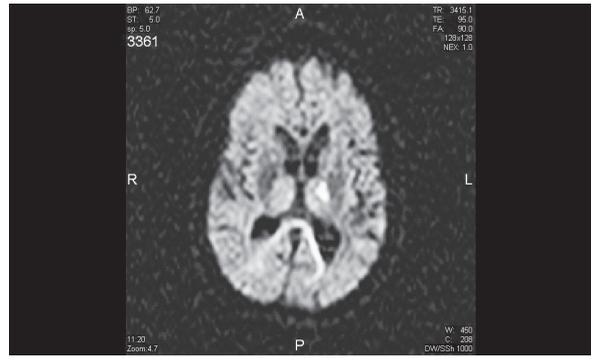


Figura 3. Resonancia magnética cerebral en secuencias de difusión que muestra un infarto lacunar en la rodilla capsular y en la zona más anterior del brazo posterior de la capsula interna.

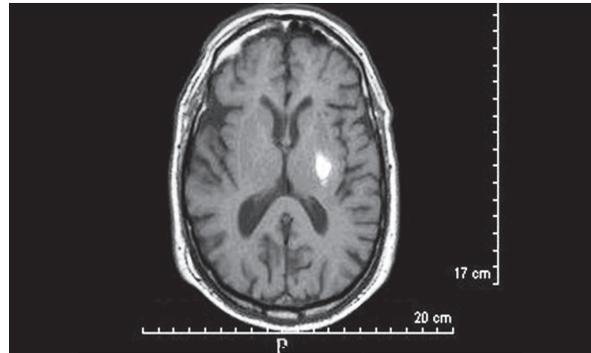


Figura 4. Resonancia magnética cerebral en secuencias de Espín-Eco ponderado en T1, que muestra una lesión hiperdensa en la cápsula interna compatible con una pequeña hemorragia cerebral en un paciente con hemiparesia motora pura.

se demuestre un déficit motor importante asociado. Algunos autores lo consideran una variante de la hemiparesia-atáxica. La topografía lesional habitual se localiza en la cápsula interna (en su brazo anterior, la rodilla o cerca de la rodilla) y en la protuberancia (a nivel rostral paramediano). Aunque también se ha descrito en el infarto lacunar de topografía en el pedúnculo cerebeloso o en la corona radiata. La ausencia de focalidad neurológica al alta hospitalaria en el 46% de pacientes con DMT lo confirman como el síndrome lacunar clásico con un mejor pronóstico funcional a corto plazo.¹ La DMT no debida a un infarto lacunar puede observarse en el 0% al 7% de los casos, y puede ser debido a infartos no lacunares, hemorragias cerebrales o infecciones.

Síndromes lacunares no clásicos o atípicos. Fisher describió hasta un total de 22 síndromes lacunares nuevos o "atípicos", diferentes de los cinco síndromes lacunares clásicos descritos inicialmente,⁵ que presentan una semiología muy variable: trastornos lateralizados del movimiento (hemicorea-hemibalismo; hemidistonia), deterioro de funciones superiores (síndrome del infarto talámico paramediano bilateral), trastornos del lenguaje (hemiparesia motora pura con afasia subcortical transitoria), síndromes por pequeños infartos de territorio vertebrobasilar descritos inicialmente con epónimos, y formas parciales de síndromes lacunares clásicos (disartria pura, hemiataxia aislada, paresia facial central con disartria aislada, entre otros).

En una serie clínica los síndromes lacunares atípicos representaron el 6.8% de los ictus lacunares.⁶ Los síndromes lacunares atípicos se presentaban como una disartria con paresia facial central (n = 12) o disartria pura (n = 9), hemiparesia motora pura con oftalmoparesia internuclear transitoria (n = 4), hemiparesia motora pura con afasia subcortical transitoria (n = 4), síndrome del

infarto talámico paramediano unilateral ($n = 2$) o bilateral ($n = 3$) y hemiparesia-hemibalismo ($n = 2$).²⁻⁸ La topografía más habitual fue a nivel de la cápsula interna, el tálamo o la protuberancia. En un estudio comparativo, los datos demográficos, los factores de riesgo y las características clínicas generales fueron similares entre los infartos lacunares clásicos y los infartos lacunares atípicos, datos que apoyan la inclusión de los infartos lacunares atípicos dentro del grupo general o subtipo etiológico de los ictus lacunares. Los síndromes lacunares atípicos también pueden ser debidos a infartos no lacunares o a hemorragias cerebrales.¹

Síndromeseudobulbar. Los infartos lacunares de repetición pueden ocasionar un síndromeseudobulbar. Dicho síndrome viene definido por la tríada de Thurel: trastorno de la voz (disartria), trastorno de la deglución (disfagia, principalmente a líquidos) y trastorno de la mímica (risa o llanto espasmódico).¹ Asimismo, es frecuente la braquibasia o marcha "a pequeños pasos", la astasia-abasia (o apraxia de la marcha) y la micción imperiosa e involuntaria. Suele ir asociado un deterioro de funciones superiores de tipo subcortical.³⁸

Existen tres formas anatomoclínicas de síndromeseudobulbar:¹ la forma córtico-subcortical de Foix-Chavany-Marie o síndrome biopercular, la forma pontocerebelosa, y la forma estriatal o central, que es la más frecuente. Esta última suele ser debida a infartos lacunares múltiples y diseminados (corresponde al "estado lacunar" de Marie). El diagnóstico y el tratamiento temprano de la hipertensión arterial, y de los factores de riesgo vascular cerebral y la utilización de la antiagregación plaquetaria y de estatinas para la prevención secundaria de la isquemia cerebral han condicionado que el clásico estado lacunar sea un cuadro clínico relativamente inhabitual en la actualidad. Los infartos lacunares presentan asimismo una respuesta a la trombólisis similar a la de los otros subtipos de infarto cerebral.

Pronóstico

En los infartos lacunares la mortalidad inicial es baja (0% a 2% a los 30 días), la recuperación de los déficits neurológicos es generalmente buena en las primeras semanas del inicio de la sintomatología y el riesgo de recurrencia temprana es también bajo (recurrencia media del 7.7%; rango 2% a 12%).^{39,40} Las complicaciones médicas durante la fase aguda de la enfermedad tienen lugar en el 18% de los pacientes y son debidas principalmente a infecciones urinarias. Es por ello que clásicamente se han considerado los infartos lacunares como una entidad vascular "benigna" e "inocente" en comparación con otros subtipos de infarto cerebral como los infartos trombóticos o cardioembólicos que presentan una mayor mortalidad hospitalaria, una mayor focalidad neurológica y un mayor índice de recurrencias.⁴¹

El subgrupo de adultos jóvenes, de hasta 45 años, con infartos lacunares presenta una mejor pronóstico clínico. El síndrome disartria-mano torpe presenta un excelente pronóstico funcional.³⁷ Habitualmente, cuando el déficit motor o sensitivo es completo (afectando la cara, el brazo y la pierna) el pronóstico funcional es peor que cuando el déficit es incompleto y afecta sólo la cara y el brazo o el brazo y la pierna. El tamaño del infarto lacunar en la tomografía computarizada o la resonancia magnética generalmente se relaciona con el pronóstico funcional, y es mejor en los infartos lacunares más pequeños.¹

Mortalidad

Los infartos lacunares presentan un buen pronóstico a corto plazo puesto que la mortalidad hospitalaria es muy baja y la letalidad al año es $< 2.8\%$, porcentaje muy similar al de la población general. En un estudio poblacional, la supervivencia fue del 96% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.94 a 0.97) al cabo de un mes, 86% al cabo de un año (IC 95%: 0.83 a 0.89) y 78% (IC 95%: 0.75 a 0.81) a los dos años.⁴² La mortalidad a largo plazo presenta en los infartos lacunares un promedio de un 3% por año. Sin embargo, a partir de entonces, se observa que la mortalidad se va incrementando y a los 5 años llega al 27.4%, a los 10 años al 60% y a los 14 años al 75%, las causas de fallecimiento son de origen cardiovascular en el 52%, por ictus recurrente en el 21%, y en el 27% por otras causas.⁴³ El pronóstico por mortalidad, ictus recurrente y déficit funcional en los pacientes con un primer infarto lacunar y presencia concomitante de uno o más infartos lacunares clínicamente silentes es más desfavorable en comparación con los pacientes sin isquemia lacunar asintomática asociada.¹³

Recurrencias

El riesgo medio de recurrencia es del 7.7% al cabo de un año.⁴³ Sin embargo, a los 5 años, la recurrencia es del 22.4%, principalmente debido a nuevos infartos lacunares (50% a 72%) y menos frecuentemente por hemorragias intracerebrales (10%).⁴⁴ Si bien los infartos lacunares iniciales suelen ocasionar una ligera limitación funcional,^{45,46} los infartos lacunares recurrentes o múltiples pueden ser responsables de un estado lacunar o de una demencia vascular.^{47,48} La presencia de leucoaraiosis y de infartos lacunares múltiples silentes clínicamente se asocia también a un incremento en el riesgo ulterior de recurrencia.⁴⁰ En un estudio reciente, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron factores independientes relacionados con la recurrencia en los infartos lacunares.⁴⁹ Asimismo, en los pacientes con una primera recurrencia se observó deterioro cognitivo en el 16% y en los recurrentes múltiples se observó en el 40% de los casos.⁴⁹

Riesgo de demencia

Los infartos lacunares no suelen presentar alteraciones neuropsicológicas ni deterioro cognitivo durante la fase aguda de la enfermedad.¹ Sin embargo, se han comunicado casos clínicos aislados en los que se demuestra una afección neuropsicológica focal a nivel de la fluencia verbal, con dismnesia y abulia, como consecuencia de infarto lacunar único de topografía estratégica (en la región dorsomedial y anterior del tálamo), o bien heminegligencia espacial, afasia atípica y alteración en el rendimiento cognitivo.⁵⁰ En un estudio reciente se observó que los pacientes con un primer infarto lacunar y con cifras medias del test del Minimental de 28.4, podían presentar alteraciones neuropsicológicas menores (principalmente trastornos disejcutivos) en el 57.5% de los casos, sobre todo en la hemiparesia motora pura y en los infartos lacunares atípicos.⁵¹ Asimismo, los infartos lacunares múltiples subcorticales pueden ocasionar alteraciones neuropsicológicas en forma de disfunción del sistema frontal. También se ha observado que a los 2 o 3 años de evolución, el 11% de los pacientes presentan demencia, incrementándose al 15% a los 9 años; recientemente se confirmó que los infartos lacunares constituyen el subgrupo de infartos cerebrales que más frecuentemente predisponen a la demencia vascular.⁵² Entre

el 36% y el 67% del total de las demencias vasculares se deben a la enfermedad cerebral de pequeños vasos; se denomina demencia vascular subcortical la situación que incluye el estado lacunar y la enfermedad de Binswanger.⁵³ El deterioro cognitivo incrementa el riesgo de muerte y de internación.

El riesgo de deterioro cognitivo se relaciona con la recurrencia vascular y es mayor en caso de coexistencia de leucoaraiosis periventricular y con la presencia de infartos lacunares múltiples clínicamente silentes.^{54,55} En un estudio patológico se observó que los pacientes con infartos lacunares presentaban mayor frecuencia de demencia que los casos sin infartos lacunares, y asimismo necesitaban menos cambios neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer para ocasionar clínica de demencia.⁵⁶

La demencia vascular por enfermedad cerebral de pequeños vasos se caracteriza por la preservación de la memoria a largo término (a diferencia de su afección predominante en la enfermedad de Alzheimer) pero con déficit en las funciones frontales ejecutivas (planificación, organización, abstracción, fluencia categórica, secuenciación, etc.). Este "síndrome disejecutivo" es característico de la demencia vascular subcortical^{52,53} y se explicaría por la interrupción de los circuitos que conectan el córtex prefrontal con los ganglios de la base y por la lesión de las conexiones tálamo-corticales ocasionada por los infartos lacunares localizados en el estriado, el pálido, o el tálamo, o por la isquemia de la sustancia blanca periventricular.

El deterioro cognitivo leve de tipo vascular sin demencia puede ser un precursor de la demencia vascular y se observa en el 50% de los pacientes con un primer infarto lacunar.⁵⁷ En dichos pacientes, se ha observado una

disminución significativa en el volumen de la sustancia gris cerebral cortical y subcortical por atrofia y pérdida neuronal, principalmente en el hipocampo, en el cortex temporal y parietal y en el cerebelo, utilizando la técnica de la morfometría basada en vóxeles. Estos datos sugieren la necesidad de la coexistencia con un proceso neurodegenerativo asociado o concomitante para ocasionar en los infartos lacunares con deterioro cognitivo. Esta interacción entre patología vascular y neurodegenerativa sería condición necesaria para ocasionar el deterioro cognitivo.

Progresión asintomática de la enfermedad de pequeños vasos

La mayoría de los infartos lacunares son asintomáticos, y aproximadamente el 20% al 28% de la población mayor de 65 años presenta infarto lacunar en la resonancia magnética cerebral. La presencia de infarto lacunar silente es un factor de riesgo de nuevos infartos lacunares y de deterioro cognitivo.

Se ha demostrado la progresión asintomática en la enfermedad lacunar, ya que a los tres años, entre el 10% y el 50% de los pacientes presentarán en la resonancia magnética nuevos infartos lacunares clínicamente silentes.⁵⁸⁻⁶⁰ Asimismo, también se manifiesta una progresión de la leucoaraiosis en el 40% de los pacientes con infarto lacunar.

Por lo tanto, la enfermedad cerebral silente de pequeños vasos es frecuente en los individuos añosos sanos, principalmente hipertensos, su prevalencia es más alta que la enfermedad sintomática y constituye un factor de riesgo independiente tanto para la recurrencia vascular como para el deterioro cognitivo.

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

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de estas afecciones comparte la misma fisiopatogenia que los infartos cerebrales lacunares?

A, El síndrome tibético; B, La siringomielia; C, La leucoaraiosis; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128767

Cómo citar este artículo: Arboix Damunt A. Manifestaciones clínicas de los infartos lacunares. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(2):4-10, Jul 2013.

How to cite this article: Arboix Damunt A. Clinical manifestations of lacunar infarcts. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(2):4-10, Jul 2013.

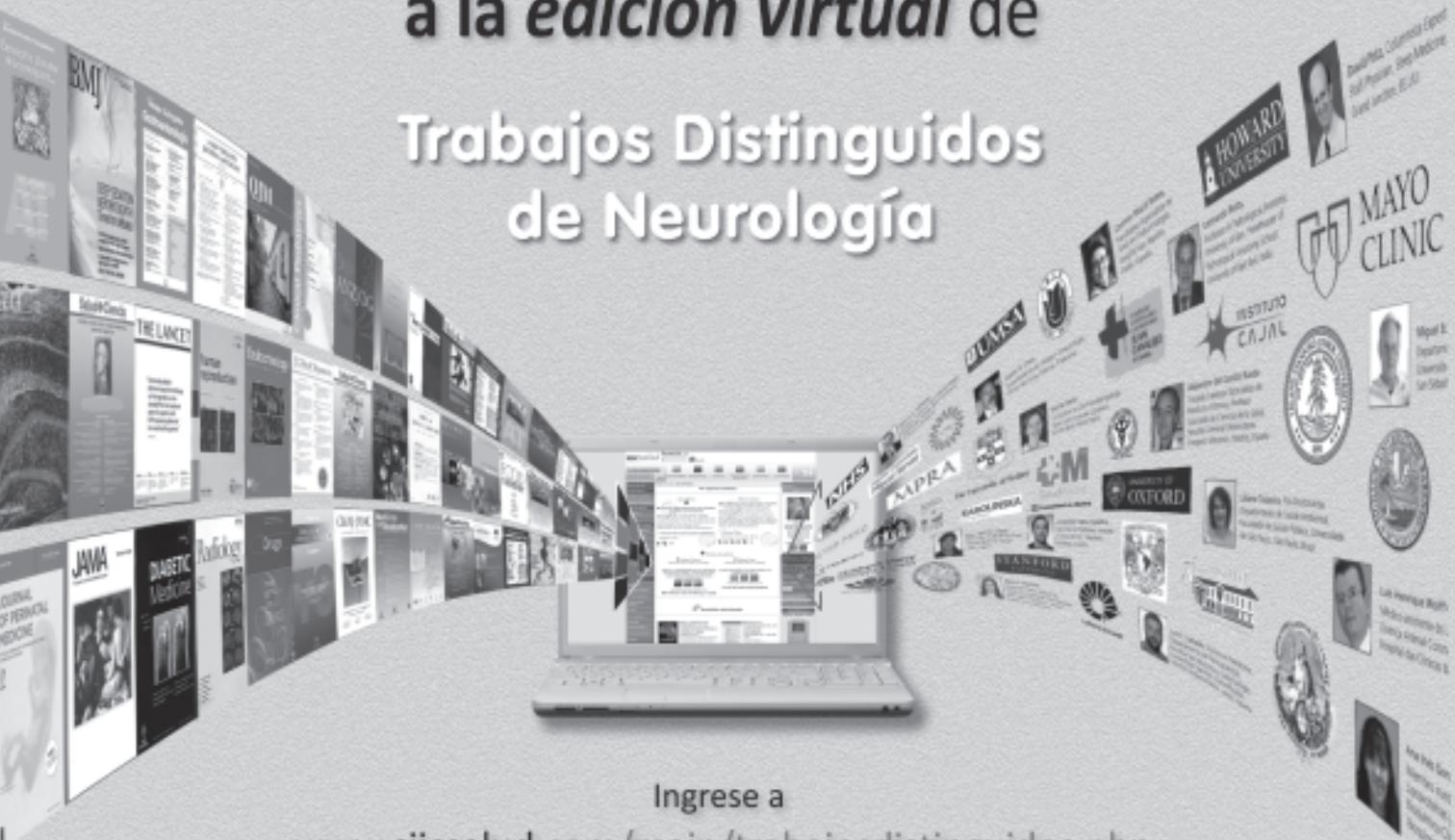
El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

- Marti-Vilalta JL, Arboix A, Mohr JP. Microangiopathies (Lacunes). In: Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, Von Kummer R, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management* (fifth edition). Elsevier Saunders, Philadelphia, pp. 485-515, 2011.
- Benavente O, White CL, Roldan AM. Small vessel strokes. *Current Cardiology Reports* 7:23-28, 2005.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother* 9:179-196, 2009.
- Fisher CM. Lacunar infarcts. A review. *Cerebrovasc Dis* 1:311-320, 1991.
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 32:871-876, 1982.
- Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:381-384, 2006.
- Poirier J, Derouens C. Le concept de lacune cérébrale de 1838 à nos jours. *Rev Neurol* 141:3-17, 1985.
- Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 36:65-73, 1979.
- Arboix A, Miguel M, Císcar E, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 108:638-43, 2006.
- Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. *Acta Neurol Scand* 101:25-29, 2000.
- Gandolfo C, Caponnetto C, Del Sette M, Santoloci D, Loeb C. Risk factors in lacunar syndromes: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 77:22-26, 1988.
- You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan JA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 45:1483-1487, 1995.
- Staals J, Van Raak L, Hilton A, Lodder J. Differences in long-term survival in two lacunar stroke types: a 15-year follow-up study in 782 cerebral infarct patients. *Cerebrovasc Dis* 25:26-31, 2008.
- Arboix A, Massons J, García-Eroles L y col. Nineteen-year trends in risk factors, clinical characteristics and prognosis in lacunar infarcts. *Neuroepidemiology* 35:231-236, 2010.
- Baumgartner RW, Sidler C, Mosso M, Georgiadis D. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small artery disease. *Stroke* 34:653-659, 2003.
- Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 21:375-381, 1990.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 17(Suppl. 1):58-62, 2004.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. Transient ischemic attacks in lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis* 1:20-24, 1991.
- Boiten J, Lodder J. Risk factors for lacunar infarction. In: Donnan G, Norving B, Bamford J, Bogousslavsky J (eds). *Subcortical stroke* (2nd edition). Oxford University Press, New York, pp. 87-97, 2002.
- Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles L, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol* 8:133-130, 2001.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2013) 12-22

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

1 - Diversos Objetivos Terapéuticos y Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer y Demencias Relacionadas: Informe de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation 2012 International Conference on Alzheimer's Drug Discovery

Lane R, Dacks P, Shineman D, Fillit H

Alzheimer's Drug Discovery Foundation, New York, EE.UU.

[Diverse Therapeutic Targets and Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Dementias: Report on the Alzheimer's Drug Discovery foundation 2012 International Conference on Alzheimer's Drug Discovery]

Alzheimer's Research & Therapy, Feb 2013

La enfermedad de Alzheimer es una afección compleja, en la cual la diversificación de las líneas de investigación terapéutica más allá del amiloide beta se considera de gran relevancia. En la conferencia se destacaron estos posibles enfoques con la meta de abordar los múltiples procesos subyacentes de esta enfermedad.

Entre los factores asociados con las enfermedades neurodegenerativas se citan la disfunción mitocondrial, las alteraciones del metabolismo de los lípidos y las anomalías en la regulación de las vías intracelulares de señalización. La disfunción de estos mecanismos se asocia con menor actividad sináptica y con los cambios histopatológicos que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer (EA).

En una reciente conferencia acerca de los potenciales tratamientos de esta afección, se debatió en relación con aquellos factores que podrían constituir ya sea la causa o acaso la consecuencia de la EA. Entre estas variables se mencionaron las alteraciones de la utilización de la glucosa, los cambios en la morfología y el tamaño de las mitocondrias y las variaciones en las ciclooxigenasas mitocondriales. En un modelo experimental con híbridos transmitocondriales, se identificó que la disminución de la función mitocondrial era una consecuencia de la EA. Así, la activación del coactivador 1-alfa del receptor activado por el factor proliferador de peroxisomas podría representar un objetivo terapéutico, tanto en la EA como en otros procesos neurodegenerativos.

Del mismo modo, en la conferencia se destacó la creación de la davunetida, un fragmento del factor neurotrófico dependiente de la actividad. Este péptido actúa como estabilizador de los microtúbulos y se asoció con menor hiperfosforilación de la proteína tau en modelos con roedores. De todas formas, su aplicación en un ensayo de fase II/III en el que participaron sujetos con parálisis supranuclear progresiva (una entidad que afecta a la proteína tau comparable a la EA) no logró los criterios de valoración principales y secundarios esperados.

Amiloide beta y proteína tau

Los compuestos quelantes de metales han ganado atención en los programas de elaboración de nuevos tratamientos, debido a las observaciones acerca de la reducción de los depósitos de amiloide beta (Abeta) en roedores transgénicos mediante la remoción de zinc y cobre con la administración de clioquinol.

Sobre la base de los efectos de la unión del oligómero Abeta42 con las neuronas, se señaló en la conferencia la importancia de la identificación de un receptor para la interacción con esta molécula. Se mencionó la creación de posibles fármacos que modifican la unión entre el Abeta42 y su receptor, con restablecimiento del número de sinapsis y probables efectos beneficiosos cognitivos y conductuales.

Por otra parte, se presentaron datos para fundamentar el diseño de nuevas moléculas para evitar la conformación patológica de la proteína tau. Se reconoce a la fosforilación con conformación *cis* como la variante que se acumula en forma preferencial en circunstancias patológicas. Se postula la posibilidad de la administración de inmunoterapia para la eliminación de las isoformas *cis*, para lo cual se encuentran en proceso experiencias con anticuerpos monoclonales en modelos transgénicos. Asimismo, dado que la proteína fosfatasa 2A se define como la principal enzima cerebral asociada con la desfosforilación de proteínas, se advierte que los inhibidores de la desmetilación de esta enzima podrían vincularse con una menor hiperfosforilación de la proteína tau. La eicosanoil-5-hidroxitriptamida es una molécula segura que actúa mediante este mecanismo y parece asociarse con reducción de las alteraciones patológicas y conductuales en modelos experimentales de enfermedad por cuerpos de Lewi y EA.

Función mitocondrial

Las tiazolidindionas se utilizan como fármacos antidiabéticos, pero se ha señalado la aparición de eventos cardiovasculares adversos. Se señala que sus efectos deletéreos se atribuyen a la acción sobre los receptores gamma activados por el factor proliferador de peroxisomas, mientras que su acción beneficiosa sobre la sensibilidad a la insulina se debería a efectos directos sobre las mitocondrias. Se ha identificado un blanco terapéutico de las tiazolidindionas en estos orgánulos, en términos de la regulación del metabolismo del piruvato. Por otra parte, el R-pramipexol, un antioxidante que se concentra en las mitocondrias de las células cerebrales, se ha vinculado con resultados promisorios en estudios de fase II en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Función sináptica y cognitiva

Se reconoce que algunos compuestos polifenólicos de origen vegetal, como los derivados de la cúrcuma, podrían resultar apropiados para la creación de nuevos fármacos. Estas moléculas experimentales parecen ejercer algunos de sus efectos por medio del factor neurotrófico cerebral.

Por otra parte, se reconoce que el estrés psicosocial acelera el deterioro cognitivo e histopatológico en la EA y en modelos con roedores. Esta repercusión del estrés se vincula con la acción del factor liberador de corticotrofina; por consiguiente,



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

se especula que los antagonistas de esta hormona podrían evaluarse con fines neuroprotectores en aquellas enfermedades relacionadas con el estrés.

Se destaca que los roedores de edad avanzada con deterioro cognitivo representan un modelo alternativo o complementario para la plasticidad sináptica, el refuerzo cognitivo y el descubrimiento de fármacos neuroprotectores. La elaboración de ligandos alostéricos de los receptores de neurotransmisores constituye una posibilidad para modificar la actividad neuronal endógena con mantenimiento de sus componentes focales y temporales. En la conferencia se presentaron distintas alternativas de moduladores alostéricos de moléculas, como el receptor metabotrópico de glutamato tipo 5 o el receptor GABA alfa-5, con resultados promisorios.

Apolipoproteína E

Si bien el alelo *APOE4* se ha reconocido como un factor de riesgo asociado con la EA de comienzo tardío, no se dispone de programas de creación de fármacos dirigidos contra este mecanismo. Se advierte que no se han identificado los mecanismos subyacentes de la contribución del gen *APOE4* en la patogenia de la enfermedad.

En la conferencia, se ha señalado que el incremento de la concentración de la apolipoproteína E y la proteína ABCA1 se asocia con una estimulación de la depuración del Abeta cerebral. Algunos compuestos experimentales se vinculan con un incremento de los niveles de ARN mensajero para la proteína ABCA1 y con mayor secreción de apolipoproteína E en los astrocitos. Estos efectos son independientes de la actividad de los receptores de retinoides tipo X y del receptor X hepático, por lo cual podrían evitarse la hipertrigliceridemia y la estenosis hepática, respectivamente.

Se advierte que la concentración del receptor LRP1 para la apolipoproteína E está disminuida en los individuos con EA. Se presume que el receptor LRP1 es uno de los principales mediadores de la depuración cerebral de Abeta. Sobre la base de estos datos, se han identificado algunas moléculas con capacidad para incrementar la secreción de apolipoproteína E, así como la concentración de ARN mensajero de la proteína ABCA1 y de los receptores de lipoproteínas de baja densidad a nivel cerebral. Asimismo, se han presentado inhibidores competitivos de la interacción entre esta apolipoproteína y el Abeta, con capacidad para reducir la concentración de amiloide y mejorar la memoria en un modelo de EA con roedores.

Objetivos vasculares y biomarcadores

Además de su actividad sobre el Abeta, tanto la apolipoproteína E como su receptor se han correlacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque se admite un acentuado componente vascular en la EA, no se ha definido la relevancia de su contribución relativa. En estudios por imágenes se ha informado un aumento de la cantidad de oclusiones vasculares durante la progresión de la EA. Si bien algunas de estas lesiones parecen transitorias, se ha confirmado que estas alteraciones se ubican en general en una misma posición en los capilares, como consecuencia de la acumulación de monocitos. A pesar de que los recursos para inhibir la interacción entre el endotelio y estos leucocitos no han logrado reducir estas anomalías, persisten las investigaciones para identificar blancos terapéuticos, disminuir las oclusiones y mejorar el flujo sanguíneo.

En otro orden, se hace énfasis en la necesidad de biomarcadores para el diagnóstico precoz o el reconocimiento de la respuesta a los tratamientos experimentales. Si bien se han incorporado recientemente marcadores para estudios por imágenes con el fin de detectar Abeta, no se dispone de productos similares para la proteína tau. En la conferencia

se presentaron distintas alternativas de potenciales recursos para el diagnóstico por imágenes a partir de esta proteína. En uno de los posibles recursos experimentales con este objetivo, se verificó que la molécula ^{18}F -THK523 parece retenerse en mayor medida en la sustancia blanca de los sujetos con EA, en comparación con voluntarios sanos o con individuos con otras anomalías neurodegenerativas. Sin embargo, el reducido número de participantes impedía definir la especificidad del método.

Asimismo, se destaca que los modelos de mapeo de redes cerebrales a gran escala permitirían comprender la variabilidad de la selectividad neuronal. Esta técnica podría resultar más sensible ante los cambios precoces, por lo cual se postula su eventual uso para controlar la progresión de la enfermedad. Se admite la necesidad de más estudios para definir su confiabilidad.

Conclusiones

La EA es una afección compleja, en la cual la diversificación de las líneas de investigación terapéutica más allá del Abeta se considera de gran relevancia. En la conferencia se destacaron estos posibles enfoques con la meta de abordar los múltiples procesos subyacentes de esta enfermedad.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/135698

2 - Dolor en la Enfermedad de Parkinson: Una Revisión de la Literatura

Fil A, Cano de la Cuerda R, Fernández de las Peñas C y colaboradores

Hacettepe University, Ankara, Turquía

[Pain in Parkinson Disease: A Review of the Literature]

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):285-294, Mar 2013

El dolor es uno de los síntomas no motores más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson y puede observarse en diferentes estadios de la enfermedad. Su aparición se vincula con cambios patológicos de las estructuras implicadas en el procesamiento de la nocicepción.

Según lo estimado, la prevalencia de enfermedad de Parkinson (EP) en la población general es del 0.1% al 0.3% y aumenta a medida que lo hace la edad de las personas. Esta entidad neurodegenerativa, crónica y progresiva se asocia con la disminución del nivel de dopamina en la vía nigroestriatal. Los síntomas clásicos de los pacientes con EP incluyen el temblor, la rigidez, la acinesia y la inestabilidad postural. También se observan síntomas no motores autonómicos, neuropsiquiátricos y sensoriales.

Entre los síntomas sensoriales observados en los pacientes con EP se incluye el dolor. La incidencia de dolor en esta población oscila entre el 30% y el 50%. No obstante, la consideración de todos los tipos de dolor resulta en un aumento de la incidencia de dolor, la cual puede alcanzar el 85%. La aparición de dolor puede tener lugar en cualquier momento de la enfermedad. Hasta ahora, no existe consenso respecto de la clasificación del dolor en pacientes con EP ni de los mecanismos responsables de su aparición.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre los mecanismos, la clasificación, la evaluación y los factores de riesgo potenciales de dolor en casos de EP.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de información en las bases de datos Pubmed, Ovid Medline, Ovid Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Collaboration Trials Register* (CCTR), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) y *Physiotherapy Evidence Database* (Pedro). La información se extrajo de acuerdo con los principios *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

Resultados

Fisiopatología del dolor y EP

De acuerdo con la *International Association for the Study of Pain* (IASP), el dolor es "una experiencia sensorial y emocional asociada con lesiones reales o potenciales o descrita en términos de dichas lesiones". La aparición del dolor responde a un proceso de señalización que comienza con la estimulación de nociceptores y llega hasta las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Allí, la lámina II juega un papel modulador central al regular la transmisión de los estímulos hacia la lámina V, desde donde parte la señal hacia el cerebro. La transmisión del dolor hacia las neuronas cerebrales tiene lugar mediante los sistemas medial y lateral, los cuales tienen orígenes filogenéticos diferentes. El sistema medial está implicado en las dimensiones afectiva y cognitivo-valorativa del dolor, en la memoria y en las respuestas autonómicas vinculadas con el dolor. En cambio, el sistema lateral se asocia con el componente sensorial-discriminativo, ya que aporta información sobre la localización y la duración del dolor. La integración y modulación de la información nociceptiva en la médula dorsal es llevada a cabo por las vías descendentes originadas en el cerebro y el tronco cerebral. Dichas vías están conformadas por componentes serotoninérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos y pueden aumentar o disminuir la sensibilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

La EP puede afectar el procesamiento del dolor a diferentes niveles. Según Nolano y colaboradores, los pacientes con EP presentan una pérdida significativa de terminales nerviosas libres y encapsuladas, lo cual podría ser importante respecto de la patogénesis de la disfunción sensorial. Asimismo, la EP puede asociarse con un daño de la médula espinal y con pérdida neuronal a dicho nivel. Según Braak y colaboradores, la EP puede dividirse en seis períodos. Durante el período premotor se observan cambios en el bulbo olfatorio, que progresan hacia el tronco encefálico. Luego, los cambios patológicos avanzan hacia el mesencéfalo y, en los últimos períodos de la enfermedad, llegan a la neocorteza. La afección de determinados núcleos relacionados con las vías descendentes del dolor impide la transmisión de la información nociceptiva desde la médula hacia los centros superiores. La médula rostromedial y los núcleos ubicados en ella se afectan desde el período 2 de la EP. Esta región es importante para la modulación descendente del dolor. La presencia de cuerpos de Lewy en la región del *locus coeruleus* afecta la respuesta autonómica, motivacional-emocional y cognitivo-valorativa, ya que interviene en la modulación noradrenérgica del dolor. El rafe envía proyecciones serotoninérgicas hacia el asta dorsal de la médula espinal y facilita la transmisión nociceptiva. Junto con el *locus coeruleus*, los núcleos del rafe, la sustancia gris periacueductal y el núcleo parabraquial modulan la transmisión espinal nociceptiva mediante la inhibición de estímulos provenientes del asta dorsal de la médula. El daño de este sistema puede resultar en un aumento de la sensación de dolor.

El procesamiento central del dolor también se vincula con la actividad del tálamo lateral. La denervación del sistema nigroestriatal aumenta la actividad neuronal del núcleo

subtálamico, el globo pálido y la sustancia *nigra pars reticulata*. La hiperactividad de dichas regiones inhibe el tálamo lateral y puede generar una dificultad para localizar el dolor. Esto puede acompañarse por un aumento de la sensibilidad a los estímulos sensoriales que resulta en la modificación del umbral de dolor ante la presión y los estímulos térmicos.

La información obtenida en diferentes estudios permite indicar que el compromiso de la sustancia *nigra* en caso de EP afecta la discriminación del dolor y la respuesta conductual al dolor. Además, las neuronas estriatales pueden intervenir en la localización del dolor y en la respuesta a los estímulos provenientes de regiones circunscritas. El estriado intervendría en la coordinación de las respuestas conductuales mediante la integración de la información sensorial. Además, el estriado ventral está implicado en la dimensión emocional del dolor. Por lo tanto, la afección del estriado en la EP puede afectar la dimensión emocional y la percepción subjetiva de la intensidad del dolor.

La modulación dopaminérgica del dolor también puede tener lugar a diferentes niveles, y la lesión de las terminales dopaminérgicas estriatales modifica la transmisión nociceptiva. Esto puede resultar en un aumento del estímulo nociceptivo. La importancia de la dopamina en términos de transmisión nociceptiva fue observada en estudios efectuados mediante tomografía por emisión de positrones (PET). En este caso, la exposición de los pacientes con EP a estímulos dolorosos se asoció con un aumento de la actividad de la ínsula derecha y de las cortezas cingulada anterior izquierda y prefrontal derecha durante los períodos *off*. Dichos hallazgos podrían ser revertidos mediante la administración de levodopa.

Clasificación y tipos de dolor en la EP

Hasta el momento no se cuenta con un consenso para la clasificación del dolor en caso de EP. En general, la clasificación del dolor se corresponde con su etiología. Según Snider y colaboradores, existen síntomas primarios originados en el sistema nervioso y síntomas secundarios originados en otras regiones. La clasificación más utilizada es la de Ford, que incluye las categorías de dolor musculoesquelético, radicular/neuropático, relacionado con la distonía, relacionado con la acatisia y parkinsoniano.

El dolor musculoesquelético proviene de los músculos, las articulaciones o la postura y tiene lugar en el 45% al 74% de los pacientes con EP y dolor. Los calambres musculares se observan generalmente en las regiones cervical y paraespinal y en los brazos y las pantorrillas. Las articulaciones más afectadas son los hombros, las caderas, las rodillas y los tobillos. El tratamiento puede efectuarse mediante agentes dopaminérgicos, fisioterapia y ejercicio.

El dolor radicular-neuropático puede asociarse con entumecimiento o debilidad originados en la compresión de un nervio o de una raíz nerviosa. Este tipo de dolor puede ser el resultado de las anomalías posturales y las distonías y tiene una frecuencia del 5% al 20% en pacientes con EP y dolor. La prevalencia de dolor distónico es del 8% al 47% en las personas con EP y dolor. Este tipo de dolor es significativo y se caracteriza por la presencia de espasmos distónicos paroxísticos, espontáneos o desencadenados por los movimientos o la actividad en las extremidades, el rostro y los músculos faríngeos. La intensidad del dolor distónico disminuye ante la administración de agentes dopaminérgicos.

El dolor central se describe como una sensación rara o inexplicable que predomina en el hemicuerpo más afectado y tiene lugar principalmente durante los períodos *off*. Puede afectar diferentes regiones corporales y tiene una prevalencia del 10% al 12%. La administración de agentes dopaminérgicos puede mejorar el cuadro debido a su

asociación con la afección de la vía espinoreticulolamínea medial. También puede ser de utilidad el tratamiento con analgésicos clásicos. El malestar vinculado con la acatisia se caracteriza por la inquietud subjetiva o el impulso doloroso que resulta en un movimiento continuo y mejora ante la administración de levodopa. Finalmente, los pacientes con EP pueden presentar dolor vinculado con el síndrome de piernas inquietas.

Evaluación del dolor en pacientes con EP

La evaluación del dolor en pacientes con EP puede efectuarse mediante la aplicación de una escala análoga visual o del *McGill Pain Questionnaire*. También puede ser útil la evaluación sensorial cuantitativa. Hasta el momento no existe información concluyente sobre las diferencias del umbral de dolor entre los pacientes con EP y los individuos sanos. Tampoco se cuenta con información concluyente acerca del efecto de la levodopa sobre los umbrales sensoriales. Es necesario contar con estudios que permitan evaluar dichas cuestiones, así como el papel del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en caso de dolor.

Factores que pueden afectar el dolor en pacientes con EP

La información acerca del efecto de la edad sobre el dolor en pacientes con EP es heterogénea e insuficiente. En cuanto al sexo, en la actualidad se considera que no existen diferencias entre hombres y mujeres relacionadas con la presencia o la ausencia de dolor. No obstante, algunos autores informaron que las mujeres tienen una prevalencia superior de dolor cervical y dorsal y un nivel mayor de sensibilidad ante los estímulos mecánicos en comparación con los hombres.

El efecto de la gravedad y la duración de la EP sobre el dolor no se conoce con precisión y los resultados disponibles al respecto son heterogéneos. La depresión es frecuente en pacientes con EP y puede modificar la percepción del dolor. En consecuencia, es necesario contar con estudios que permitan valorar su papel en cuanto al dolor vinculado con la EP. El dolor asociado con la EP puede afectar en forma negativa el cuadro clínico vinculado con entidades preexistentes que generan dolor, como la diabetes o la osteoporosis. Es posible que los resultados heterogéneos hallados en estudios sobre el dolor realizados en pacientes con EP se vinculen con la presencia del síntoma antes del diagnóstico de la EP. Es necesario contar con estudios que permitan evaluar esta cuestión en forma adecuada.

Calidad de vida y dolor

La presencia de dolor disminuye la calidad de vida de los pacientes con EP y se relaciona con los trastornos del sueño y la depresión, lo cual complica aun más el cuadro clínico. De hecho, se informó que el dolor es uno de los problemas más importantes referidos por los pacientes con EP. Esto se observó tanto en pacientes con EP temprana como en pacientes con EP tardía.

Conclusión

El dolor es uno de los síntomas no motores más frecuentes en los pacientes con EP y se vincula con cambios patológicos de las estructuras implicadas en el procesamiento de la nocicepción. Los mecanismos responsables de su presencia son complejos y se encuentran influidos por factores demográficos y clínicos. Dadas las limitaciones de los estudios sobre el dolor en pacientes con EP disponibles hasta el momento, es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener información concluyente y útil desde el punto de vista terapéutico.

3 - Estudio Aleatorizado sobre el Empleo de Pregabalina en Pacientes con Dolor Neuropático Debido a Lesión de la Médula Espinal

Cardenas D, Nieshoff E, Knapp L y colaboradores

University of Miami, Miami, EE.UU.

[A Randomized Trial of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain Due to Spinal Cord Injury]

Neurology 80(6):533-539, Feb 2013

La pregabalina es una droga aprobada para el tratamiento del dolor neuropático central y periférico que podría ser eficaz para el tratamiento del dolor neuropático asociado con la lesión traumática de la médula espinal.

Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes que sufren una lesión de la médula espinal presentan dolor crónico y que en un tercio de dichos pacientes el dolor es intenso. Asimismo, el daño del sistema sensorial central genera dolor neuropático central crónico. Este cuadro se observa en el 40% de los pacientes con lesión de la médula espinal y en general es grave y resistente al tratamiento. Lo antedicho pone de manifiesto las consecuencias del dolor neuropático central sobre el funcionamiento, el sueño y la calidad de vida de los pacientes.

La pregabalina es una droga aprobada para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático central y periférico. De acuerdo con los resultados de un estudio realizado en Australia, la pregabalina es eficaz para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático asociado a la lesión traumática de la médula espinal.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de confirmar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de la pregabalina en pacientes con dolor neuropático central crónico generado por una lesión de la médula espinal. A diferencia del estudio australiano mencionado, la presente investigación se llevó a cabo en una población más numerosa de pacientes residentes en diferentes países, con lesión de origen traumático o no traumático y tuvo una duración más prolongada.

Métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con lesión de la médula espinal completa o incompleta en la región C2-T12, de una evolución por lo menos 12 meses, residentes en Chile, China, Colombia, Estados Unidos, Federación Rusa, Filipinas, Hong Kong, India, Japón y República Checa. Sólo se incluyeron pacientes con dolor continuo durante un período mínimo de tres meses o con dolor remitente/recidivante durante un período mínimo de seis meses. Todos presentaban un puntaje medio de dolor de 4 o más, mediante la aplicación de una escala de 11 puntos durante la semana previa a la distribución aleatoria.

El estudio incluyó una primera etapa de cuatro semanas para la optimización de la dosis, un período de 12 semanas de terapia de mantenimiento, y una interrupción de una semana. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir pregabalina o placebo. La dosis inicial de pregabalina fue de 150 mg/día y se aumentó en forma paulatina hasta un máximo de 600 mg/día el día 22 de estudio, según la tolerabilidad. El ajuste semanal de la dosis se permitió hasta el día 29 de estudio. Durante la terapia de mantenimiento los pacientes recibieron la dosis óptima de pregabalina alcanzada en la etapa anterior. Sólo se permitió la disminución de la dosis en una oportunidad.

El criterio principal de valoración fue el promedio de cambio ajustado según la duración (PCAD) de la participación en el estudio. Los pacientes asignaron un puntaje a la intensidad del dolor asociado con la lesión de la médula espinal mediante registros diarios. Con dicho fin se aplicó una escala de 11 puntos. La valoración del dolor debía tener lugar según lo experimentado durante las últimas 24 horas. En segundo lugar se consideró el cambio del nivel de dolor desde el inicio hasta el final del estudio, la disminución del dolor mayor o igual al 30%, el puntaje de la escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC) y la interferencia del sueño relacionada con el dolor. Esta última también se valoró mediante registros diarios y escalas de 11 puntos. Otros parámetros considerados incluyeron el cambio semanal del puntaje correspondiente a la interferencia del sueño y los resultados de las escalas *Medical Outcomes Study–Sleep Scale* (MOS-SS) y *Hospital Anxiety and Depression Scale*. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se valoraron según la aparición de eventos adversos y su gravedad y relación con la droga administrada. Finalmente, se efectuaron análisis de laboratorio y electrocardiográficos y se evaluaron los signos vitales.

Resultados

Participaron 220 pacientes, en su mayoría de origen caucásico o de ascendencia asiática y sexo masculino. La duración media del tratamiento fue de 119 días. El 68.5% de los pacientes recibieron tratamiento durante un período de 91 a 120 días. La dosis de pregabalina durante la fase de mantenimiento fue 409.7 mg/día. Al considerar el período total de tratamiento, dicha dosis fue 357 mg/día. La administración de una dosis máxima de pregabalina de 150, 300, 450 y 600 mg/día de la droga tuvo lugar en el 11.3%, 21.7%, 28.3% y 38.7% de los casos, respectivamente. El 90.9% de los pacientes recibieron al menos un agente concomitante como el baclofen, las benzodiazepinas y los opioides.

El tratamiento con pregabalina mejoró el PCAD vinculado con el dolor, en comparación con el placebo. Además, la administración de pregabalina se asoció con una mejoría de todos los criterios secundarios de valoración en comparación con el placebo. Concretamente, la droga fue superior al considerar el cambio del puntaje promedio correspondiente al dolor entre el inicio y el final del estudio, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una disminución mayor o igual al 30% de dicho puntaje, el resultado en la escala PGIC y la interferencia del sueño generada por el dolor. La mejoría del dolor y del sueño en comparación con el placebo tuvo lugar desde la primera semana de tratamiento con pregabalina y se mantuvo hasta el final del estudio. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una disminución del dolor mayor o igual al 50% en comparación con el placebo también fue mayor entre los enfermos tratados con pregabalina. Asimismo, la droga generó una mejoría del resultado en la MOS-SS y de la subescala de depresión de la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, en comparación con el placebo.

El tratamiento con pregabalina se asoció con una frecuencia superior de eventos adversos en comparación con el placebo. En general, dichos eventos fueron leves a moderados e incluyeron la aparición de somnolencia, mareos, edemas, xerostomía, fatiga y visión borrosa. El único evento adverso grave relacionado con la administración de pregabalina fue la hipoglucemia, cuya resolución se alcanzó ante la interrupción del tratamiento. El aumento ponderal fue un evento adverso más frecuente entre los pacientes

tratados con pregabalina. Los análisis de laboratorio y la evaluación física, electrocardiográfica y de los signos vitales no arrojaron resultados significativamente diferentes entre ambos grupos.

Discusión

En coincidencia con lo informado por otros autores, la pregabalina fue superior en comparación con el placebo al considerar los criterios principales y secundarios de valoración en los pacientes con dolor vinculado con la lesión de la médula espinal. La mejoría del dolor tuvo lugar a la semana de tratamiento y se mantuvo durante el período total de estudio. Los beneficios de la pregabalina fueron estadísticamente significativos en comparación con el placebo ante la aplicación de diferentes abordajes. Debe considerarse que la proporción de pacientes que no alcanzaron una disminución del dolor del 30% como mínimo fue elevada, lo cual coincide con el carácter grave y resistente al tratamiento del dolor neuropático vinculado con la lesión de la médula espinal.

La consideración del PCAD representa una ventaja en comparación con estudios anteriores ya que permite superar los problemas inherentes a la falta de información ante el análisis de la última observación llevada a cabo (LOCF, por sus siglas en inglés) o la observación basal llevada a cabo (BOCF). Además, el PCAD incluye el empleo de toda la información disponible durante el tratamiento, en tanto que en los análisis LOCF o BOCF solamente se considera la información correspondiente a una semana de estudio. Finalmente, al considerar más información en comparación con los otros abordajes, el PCAD es un parámetro más conservador que los análisis LOCF y BOCF.

El perfil de tolerabilidad y seguridad de la pregabalina coincidió con lo esperado. No obstante, la somnolencia fue más frecuente en comparación con lo hallado en otros estudios sobre el empleo de pregabalina, lo cual podría atribuirse al tratamiento concomitante con otras drogas como las benzodiazepinas. Además, la somnolencia podría vincularse con la espasticidad, la incontinencia y la alteración del estado de ánimo observadas en pacientes con lesión de la médula espinal. El 13.4% de los pacientes tratados con pregabalina presentaron edemas periféricos vinculados con el tratamiento. Este porcentaje coincidió con lo informado en estudios realizados en pacientes con neuropatía diabética periférica y neuralgia posherpética. Es decir, los pacientes con lesión de la médula espinal tendrían un riesgo similar de edemas periféricos en comparación con otros pacientes con dolor neuropático que reciben tratamiento con pregabalina.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la aplicación de criterios de exclusión que restringen la generalización de los resultados, y la duración breve del estudio. Además, la información brindada por los pacientes y los profesionales podría estar sesgada por la existencia de suposiciones respecto del tratamiento asignado. No obstante, el diseño del estudio permitió simular la práctica clínica habitual de un modo fidedigno. Es posible que los pacientes con lesión de la médula espinal requieran dosis de pregabalina superiores en comparación con los pacientes con otros tipos de dolor. No obstante, la dosis inicial de pregabalina debe ser baja, con el fin de adecuarla a la eficacia y tolerabilidad que presenten los pacientes.

Conclusión

La pregabalina es una opción terapéutica a considerar para los pacientes con dolor vinculado con una lesión de la médula espinal. Entre los beneficios de la droga se destaca su perfil de eficacia y tolerabilidad.



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



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135727

4 - Heterogeneidad Clínica, por Imágenes y Patológica del Síndrome de Enfermedad de Alzheimer

Lam B, Maselis M, Black S y colaboradores

Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canadá

[Clinical, Imaging, and Pathological Heterogeneity of the Alzheimer's Disease Syndrome]

Alzheimer's Research & Therapy, Ene 2013

La edad de comienzo, el perfil genético y las comorbilidades modifican el fenotipo de la enfermedad de Alzheimer. Se destaca la necesidad de un enfoque personalizado que sólo parece posible en el ámbito de un mayor conocimiento de los subtipos de la enfermedad y sus causas.

La enfermedad de Alzheimer se manifiesta en general en etapas tardías de la vida como un síndrome amnésico con compromiso asociado de otros dominios, como el lenguaje y las funciones ejecutivas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer se describen en el marco de alteraciones de las redes colinérgicas cerebrales y de la presencia de cambios degenerativos, como la formación de placas seniles de amiloide beta y de ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau hiperfosforilada.

Se reconocen distintos subtipos de la enfermedad, con variaciones en el perfil cognitivo, la edad de comienzo y la tasa de declinación. Asimismo, se verifica la presencia de síndromes familiares de enfermedad de Alzheimer, definidos a partir de las mutaciones en los genes de la presenilina (*PSEN-1* y *PSEN-2*) y de la proteína precursora de amiloide (*APP*). Al igual que se describe en la enfermedad de Alzheimer esporádica, las formas familiares se caracterizan por heterogeneidad significativa.

Síndromes de enfermedad de Alzheimer

Además de los subtipos de enfermedad de Alzheimer identificados históricamente mediante pruebas clínicas, la aplicación de la tomografía por emisión de positrones (TEP) ha permitido demostrar diversos patrones topográficos de hipometabolismo cerebral. La asimetría en las imágenes obtenidas por TEP se asoció en forma sistemática con un mayor compromiso del lenguaje en caso de afección predominante del hemisferio cerebral izquierdo. Como contrapartida, se ha informado hipometabolismo parietal derecho en los sujetos con disfunción visoespacial. Asimismo, en el análisis de la base de datos *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* se han definido distintas variantes neuropsicológicas de la enfermedad.

En este sentido, la enfermedad de Alzheimer típica constituye un síndrome de comienzo tardío con predominio del compromiso de la memoria, en asociación con atrofia del hipocampo y la región ténporo-parietal. Esta variante es el fenotipo más frecuente en la práctica; la declinación de la memoria se acompaña de un deterioro comparable en otros dominios cognitivos. En cambio, en la variante temporal de la enfermedad se describe la disfunción aislada de la memoria, al tiempo que se reconocen fenotipos de enfermedad de Alzheimer en los cuales predomina la presentación sin amnesia. Se agrega que las formas típicas de esta afección se caracterizan por atrofia relativamente simétrica y generalizada, con hipoperfusión e hipometabolismo.

Por el contrario, la variante temporal de la enfermedad de Alzheimer o disfunción focal del lóbulo temporal hace referencia a un síndrome de enfermedad de Alzheimer de

inicio tardío, con predominio de disfunción aislada de la memoria episódica de declinación lenta. Se ha demostrado en estos pacientes la presencia de hipoperfusión limitada a la región mesotemporal, en ausencia de las alteraciones temporales y parietales que caracterizan la enfermedad de Alzheimer clásica. En modelos de análisis longitudinal, los pacientes con variante temporal de esta afección presentan cambios lentos o ausentes en el puntaje del *Mini-Mental State Examination*, con persistencia de niveles funcionales visoespaciales y ejecutivos casi normales. Se postula que el alelo épsilon-4 del gen de la apolipoproteína E (*APOE*) estaría ausente en estos enfermos.

En otro orden, se reconoce un síndrome de enfermedad de Alzheimer con deterioro gradual del lenguaje, parafasia de fonemas, agramatismo, preservación relativa de la memoria y frecuente atrofia de la región perisilviana. En estos pacientes, se verifica alteración no fluente y temprana del lenguaje, a diferencia de las anomalías que definen otra variante de la enfermedad, como la afasia progresiva logopélica (APL). En los pacientes con APL, la producción del lenguaje es más lenta y se comprueban alteraciones de la repetición, si bien no se alteran la gramática y la articulación.

Por otra parte, se admite que la disfunción visuoperceptiva no es una anomalía frecuente en las etapas iniciales o en las formas predominantes de la enfermedad de Alzheimer. Su asociación con la atrofia cortical posterior no ha sido definida; se ha propuesto que la disfunción visuoperceptiva podría representar un estadio prodrómico de la enfermedad por cuerpos de Lewy, en lugar de una variante de la enfermedad de Alzheimer. Se postula que los estudios patológicos y los métodos de diagnóstico por imágenes permitirán definir esta hipótesis.

Se destaca que la variante frontal de la enfermedad de Alzheimer representa un subtipo de esta afección de comienzo temprano y baja incidencia, relacionado con síntomas cognitivos y conductuales. Entre las alteraciones patológicas se observa un predominio de ovillos neurofibrilares en la región frontal, en una proporción diez veces mayor en comparación con la enfermedad de Alzheimer típica. La presencia de placas de amiloide y la ausencia de pérdida celular y gliosis en la segunda y tercera capa de la corteza cerebral distinguen esta variante de la enfermedad de Alzheimer de la demencia frontotemporal. De todos modos, se advierte que la reducida prevalencia de la forma frontal de la enfermedad de Alzheimer ha motivado dificultades para su identificación clínica.

Factores asociados con heterogeneidad

Se advierte que la enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano corresponde al 32% de los casos de formas no amnésicas, en contraposición a sólo el 6% de los pacientes con la variante típica de la enfermedad. El comienzo en etapas tempranas de la vida se relaciona con una evolución más acentuada, en contraposición con la progresión gradual de la enfermedad de Alzheimer típica o de la muy lenta declinación que se observa en la variante temporal de la afección.

Asimismo, la distribución de los cambios patológicos y la atrofia asociada con la enfermedad es variable entre los individuos y puede modificar el fenotipo. Se han descrito asimetrías en las alteraciones histopatológicas con predominio izquierdo o derecho (disfunción del lenguaje o visoespacial, respectivamente), con características similares a las informadas en los estudios de diagnóstico mediante TEP. Asimismo, las formas focales corticales no amnésicas pueden asociarse con enfermedad de Alzheimer subyacente en el 34% de los casos.

Se destaca que el genotipo de la APOE podría considerarse un factor relevante en términos de la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer espontánea. La ausencia del alelo épsilon-4 en los sujetos con variantes de inicio temprano se correlaciona con la presentación atípica de la afección. La presencia de este alelo se ha relacionado con mayor atrofia del hipocampo; así, se sugiere que los síntomas de los sujetos no portadores podrían originarse en las lesiones de aquellas áreas que, en general, no se destacan ante el predominio de la patología del hipocampo. En este sentido, se postula un papel de las mutaciones autosómicas dominantes que generan enfermedad de Alzheimer familiar. Las mutaciones de los genes *PSEN1* y *APP* pueden provocar formas atípicas de la afección, no relacionadas con disfunción de la memoria.

Enfermedades concurrentes

Se admite que la enfermedad por cuerpos de Lewi se caracteriza por la presencia de agregados de sinucleína alfa. Estas inclusiones se reconocen también en el 10% al 30% de los individuos con enfermedad de Alzheimer confirmada mediante histología. La identificación de estos cuerpos de Lewi en las personas con enfermedad de Alzheimer se asocia con mayor deterioro de la percepción.

Por otra parte, aunque las áreas de hiperintensidad de la sustancia blanca que se visualizan en las imágenes por resonancia magnética se han descrito en numerosas afecciones, se cita que estas lesiones son más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, en comparación con los sujetos sanos. Estas alteraciones se han relacionado con disfunción ejecutiva y alteraciones de la velocidad de pensamiento y la flexibilidad mental. La importancia de la distribución de estas lesiones se encuentra en evaluación, al igual que la potencial necesidad de una mínima cantidad de estas alteraciones para inducir cambios cognitivos.

Discusión y conclusiones

La edad de comienzo, el perfil genético y las comorbilidades modifican el fenotipo de la enfermedad de Alzheimer; los subtipos de esta afección son un resultado de la interacción de estos factores. La enfermedad de Alzheimer clásica se caracteriza por comienzo tardío, presencia del alelo épsilon-4 de la APOE y ausencia de comorbilidades. La heterogeneidad fenotípica de las diversas variantes de la enfermedad de Alzheimer genera repercusiones en términos del diagnóstico basado en el uso de biomarcadores, ya que estas variables deben interpretarse en el contexto del fenotipo clínico. Asimismo, el reconocimiento de las variantes de la enfermedad de Alzheimer se considera relevante para el diseño de los ensayos clínicos, dada la posibilidad de variaciones en la respuesta a las estrategias terapéuticas. Se destaca la necesidad de un enfoque personalizado que sólo parece factible en el ámbito de un mayor conocimiento de los subtipos de la enfermedad y sus causas. De este modo, hasta lograr una adecuada comprensión y reconocimiento de las formas poco habituales de esta afección, se admiten dificultades para el control de los potenciales factores de confusión en los estudios clínicos, con retraso en la elaboración de alternativas de tratamiento incluso para la enfermedad de Alzheimer típica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135697

5 - Incidencia, Curso y Predictores de Apatía en la Enfermedad de Huntington. Estudio Prospectivo a Dos Años

Reedeker N, Bowens J, Van der Mast R y colaboradores

Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

[*Incidence, Course, and Predictors of Apathy in Huntington's Disease: A Two-Year Prospective Study*]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
23(4):434-441, 2011

El deterioro cognitivo precede a la apatía en la enfermedad de Huntington. Asimismo, hay una importante relación entre la apatía, la depresión y los medicamentos psicotrópicos.

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante. Esta enfermedad se debe a un defecto genético en el que hay una expansión de tripletes CAG en el gen *Htt* del cromosoma 4. Entre las características clínicas, el paciente presenta síntomas motores, neuropsiquiátricos y cognitivos. Estos últimos suelen preceder a los síntomas motores de la EH. La EH tiene un importante impacto negativo en el desempeño diario y en la calidad de vida no sólo del paciente sino también de sus cuidadores. Esta característica aumenta el riesgo de internación.

La apatía es un síntoma neuropsiquiátrico frecuente en los trastornos neurodegenerativos como la EH, la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA). La apatía se caracteriza por un trastorno en la motivación, la cognición y la afectividad. La prevalencia de este síntoma en la EH es de un 34% a un 76%. Estos valores varían según el estadio de la enfermedad y el método utilizado para su evaluación. La prevalencia y la gravedad de este síntoma aumentan con el progreso de la EH.

Estudios transversales previos sobre la EH muestran una correlación entre la apatía, el deterioro cognitivo y la declinación funcional.

En este estudio se investigó la incidencia, el curso y los predictores de apatía en pacientes con la mutación para la EH, y que presentaban o no apatía al inicio de la investigación.

Método

Se llevó a cabo un estudio longitudinal y los participantes fueron seleccionados entre mayo de 2004 y agosto de 2006. Se incluyeron personas que tenían la mutación genética para la EH. Se excluyeron los individuos con otra afección neurológica además de la EH o que padecían EH juvenil. Los participantes se dividieron en tres grupos según el resultado genético y el puntaje en la *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS). De esta forma, los pacientes fueron separados en: portadores de la mutación genética con manifestaciones premotoras, y sujetos con EH. El estudio se realizó en 152 participantes que tenían la mutación genética. De esos 152 individuos, 55 sujetos presentaban manifestaciones premotoras, mientras que los 97 restantes presentaban EH con síntomas motores. Dos años después de la primera evaluación se efectuó un segundo control. En ese entonces, de los 152 participantes iniciales, 3 habían fallecido y 27 se rehusaron a participar o se excluyeron del estudio por presentar disartria grave. Por lo tanto, el estudio continuó con 122 sujetos.

Se consideraron para la investigación las características clínicas y sociodemográficas de los participantes. En el caso de los pacientes en tratamiento farmacológico, se categorizaron los fármacos en antidepresivos, neurolepticos, benzodiazepinas y otros. La evaluación neurológica fue efectuada según la valoración de la sección motora de la UHDRS (UHDRS-M). Los

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

expertos valoraron el funcionamiento global según la *Total Functional Capacity* (TFC) de la UHDRS.

La apatía fue evaluada con la *Apathy Scale* (AS), que consiste en 14 preguntas semiestructuradas que consideran las características de la apatía en las dos semanas previas a la entrevista. Debido a que los pacientes con apatía pueden carecer de entendimiento de sus conductas, consideraron la información administrada por los cuidadores y el juicio del entrevistador. El puntaje de la escala es de 0 a 42; los valores más altos indican mayor apatía. Con un resultado ≥ 14 puntos se considera que el sujeto presenta apatía, y con un resultado menor, que no es apático.

Para examinar la función cognitiva, se tuvieron en cuenta múltiples evaluaciones. Éstas fueron: el *Mini-Mental State Exam* (MMSE), el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), el *Verbal Fluency Test* (VFT) y el *Stroop Color-Word Test*. El MMSE fue utilizado para valorar la función cognitiva global. El SDMT examina la atención, la memoria de trabajo y la velocidad de sustitución visuoverbal. El VFT considera la disminución frontal ejecutiva y el deterioro leve de la memoria semántica. Por último, el *Stroop Color-Word Test* evalúa la atención. Todos los datos obtenidos por medio de las evaluaciones fueron analizados estadísticamente.

Resultados

Los expertos destacan que los grupos en evaluación no presentaron diferencias en cuanto al nivel educacional, el estado civil, el número de repeticiones CAG y la duración estimada de la enfermedad.

En el seguimiento a los dos años, 13 de los 88 (14%) participantes que no presentaron apatía al inicio manifestaron el síntoma. De los 34 sujetos que sí presentaron apatía al comienzo del estudio, 14 (41%) no cumplían con este criterio dos años después. Los otros 20 participantes (59%) continuaban con apatía.

De los 88 sujetos que no tenían apatía al inicio, 13 presentaron el síntoma y diferían de los 75 individuos restantes que no tuvieron apatía en el seguimiento. Esos 13 participantes presentaron como diferencia un puntaje menor en el TFC y el MMSE. Los investigadores subrayan como único predictor de apatía un puntaje bajo en el MMSE al inicio del estudio.

De los 34 participantes que presentaron apatía desde el inicio, los 20 sujetos que persistían con el síntoma tenían más edad y duración más prolongada de la enfermedad. También presentaban un descenso en el puntaje del TFC, del SDMT y del *Stroop Word Test*. No se encontraron diferencias en el número de pacientes con depresión entre los sujetos con apatía persistente y los participantes con remisión del síntoma. Por el contrario, de los 20 pacientes con apatía persistente, 5 presentaron depresión al inicio y 4 sujetos tuvieron depresión durante el seguimiento, de los cuales 3 manifestaron depresión persistente.

De los 27 pacientes que abandonaron el estudio, 12 (44%) individuos tuvieron apatía desde el inicio. Los sujetos que no continuaron en el estudio y tenían apatía presentaron un menor desempeño cognitivo y motor. Asimismo, los puntajes obtenidos en la AS al comienzo del estudio fueron altos. Por el contrario, los pacientes que abandonaron la investigación y no presentaban apatía, no mostraron diferencias significativas con los 88 sujetos restantes que no habían manifestado apatía al inicio, excepto por el puntaje en la AS que estaba levemente elevado en los pacientes que habían abandonado el seguimiento.

Discusión

Los investigadores destacan que la incidencia de apatía fue de un 14% (13/88) en los pacientes que no la manifestaron en un inicio. Asimismo, el 41% (14/34) de los individuos con

apatía al comienzo del estudio presentaron remisión durante los dos años de seguimiento. En los pacientes con apatía, los autores refieren un descenso del puntaje en el MMSE y el TFC al comienzo del estudio. Los participantes que presentaron apatía desde el comienzo de la investigación, y persistieron con el síntoma, tenían más edad y duración más prolongada de la enfermedad. Aún más, los participantes con apatía persistente tuvieron un descenso en los puntajes del TFC, el SDMT y el *Stroop Word Test*. También presentaron un aumento de la AS al inicio, en comparación con los sujetos con remisión del síntoma durante el seguimiento. El único predictor independiente de la aparición de apatía es el descenso del puntaje del MMSE en la evaluación inicial. Los autores observaron que un bajo puntaje en el SDMT predice apatía persistente. De todas maneras, este resultado no se mantuvo al incorporar otras variables.

La incidencia de apatía en la EH a los dos años de seguimiento fue del 14%. Este porcentaje es relativamente bajo en comparación con la incidencia evaluada en otras enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, en la EP la incidencia de apatía es del 57% y en la EA del 23%.

Asimismo, los autores afirman que el deterioro global cognitivo precede al comienzo de la apatía. A pesar de que esta asociación no fue tan estudiada, estos hallazgos están en concordancia con los de investigaciones previas en pacientes con EP y EA.

Los resultados obtenidos en relación con el deterioro cognitivo como predictor de la aparición de apatía fueron similares a los de otros estudios.

En investigaciones previas se demostró la asociación de apatía con la presencia de trastorno depresivo y consumo de drogas psicotrópicas. En consecuencia, la remisión de la apatía puede estar relacionada con la recuperación del episodio depresivo o con el abandono del tratamiento con psicotrópicos. Los expertos interpretan que la remisión de la apatía está relacionada con un puntaje alto del SDMT. Por otro lado, observan que un funcionamiento cognitivo escaso podría disminuir las posibilidades de remisión de la apatía en la EH. Manifiestan también que hay un entrecruzamiento entre los síntomas depresivos y la apatía, lo que dificulta la diferenciación de estos dos cuadros psiquiátricos. De todas maneras, reconocen que aún faltan estudios que relacionen la depresión con la apatía e investigaciones que evalúen si la medicación psicotrópica es causa o efecto de apatía.

Se destacan múltiples fortalezas de la presente investigación. Por ejemplo, el uso de un diseño prospectivo, el amplio número de participantes y el uso de escalas estandarizadas. De todas maneras, también se reconocen limitaciones del estudio. Entre ellas, el valor de corte para la presencia de apatía había sido investigado en pacientes con EP pero no en individuos con EH. También, falta un estudio de referencia para la evaluación de la apatía, por lo tanto, puede haber una subestimación de la aparición o la persistencia del síntoma. Aclaran asimismo, que la *Composite International Diagnostic Interview* puede no resultar válida en la evaluación de la depresión en la EH, y que por lo tanto deriva en un subdiagnóstico de la depresión. Debido a esto, puede haber una falta de reconocimiento de la depresión como factor explicativo de reversibilidad en la apatía.

Los investigadores concluyen que el presente estudio apoya la presunción de que el deterioro cognitivo contribuye a la presencia de apatía en la EH. De todas formas, debido a que la apatía puede ser reversible, recomiendan que los pacientes con EH sean sometidos a una evaluación clínica minuciosa, especialmente sobre las causas tratables de apatía, como la presencia de depresión o el uso de medicación psicotrópica.

6 - Evaluación de las Estrategias de Afrontamiento en Individuos con Epilepsia

Bautista R, Rundle-Gonzalez V, Erwin P y colaboradores

University of Florida Health Sciences Center, Jacksonville, EE.UU.

[Determining the Coping Strategies of Individuals with Epilepsy]

Epilepsy & Behavior 27(2):286-291, May 2013

La epilepsia es una enfermedad con consecuencias negativas significativas. Quienes la padecen emplean diferentes estrategias de afrontamiento para lidiar con la enfermedad. Conocer dichas estrategias puede ser de utilidad terapéutica.

Se estima que el 1% de la población padece epilepsia. Esta entidad se asocia con trastornos psicosociales cognitivos, emocionales y psicológicos. La adaptación de los pacientes a la enfermedad puede generar ansiedad, preocupación debido a su carácter impredecible, negación de la condición clínica y estrés. El afrontamiento es el modo en el cual un individuo lidia con un evento estresante. Es un proceso complejo y multidimensional determinado por factores ambientales, cognitivos y vinculados con la personalidad. En la actualidad no se cuenta con información suficiente sobre las estrategias de afrontamiento utilizadas por las personas con epilepsia. Según lo informado en algunos estudios, estos pacientes generalmente aplican patrones de afrontamiento basados en las emociones, aunque su utilización puede ser negativa y afectar la calidad de vida.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los mecanismos de afrontamiento de los pacientes con epilepsia atendidos en un centro especializado en el estado de Florida, Estados Unidos. Los autores evaluaron las variables clínicas, psicosociales y demográficas relacionadas con las diferentes estrategias de afrontamiento. La comprensión de los mecanismos de afrontamiento empleados por los pacientes con epilepsia permitirá aplicar estrategias terapéuticas más beneficiosas.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes adultos con epilepsia, sin antecedentes de eventos psicogénicos no epilépticos. La información demográfica de interés incluyó la edad, el sexo, el estado civil, el origen étnico, el nivel educativo y de ingresos, la capacidad para conducir y el empleo. También se evaluó si los pacientes recibían pensiones por discapacidad. La información de interés vinculada con la enfermedad incluyó la edad de inicio, la duración y frecuencia de las crisis, la presencia de convulsiones y de crisis durante la vigilia, la etiología de las crisis, el tratamiento antiepiléptico recibido y sus efectos adversos.

La evaluación psicosocial consistió en la aplicación de herramientas como el *Neurological Institute Disorders Depression Inventory for Epilepsy* (NIDDI-E), el *Quality of Life in Epilepsy-10 Inventory* (QOLIE-10) y el *Beliefs About Medicines Questionnaire—Specific* (BMQ-S). También se emplearon la *Sheehan Disability Scale* (SDS) y el *Brief Coping with Problems Experienced Inventory* (Brief-COPE). Además, se formularon preguntas para evaluar el nivel de conocimiento de los pacientes a la hora de aportar datos sobre su estado clínico y completar cuestionarios en el

contexto de la atención médica. Este último aspecto se evaluó sobre la base del *Short Test of Functional Health Literacy in Adults* (STOHFLA).

Resultados

Se incluyeron 200 pacientes, el 57% y el 35% de los cuales eran de origen caucásico o afroamericano, respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos, las estrategias de afrontamiento más empleadas por los pacientes fueron la aceptación, la religión y el apoyo emocional, en tanto que las estrategias menos utilizadas fueron el abuso de sustancias, la negación y el humor. Mediante la realización de un análisis factorial se creó un modelo bidimensional de afrontamiento. El factor 1 incluyó una carga factorial positiva significativa correspondiente al apoyo emocional e instrumental, la reformulación positiva, la planificación, la aceptación y la religión. En cambio, el factor 2 incluyó una carga factorial negativa significativa correspondiente a la negación, el abuso de sustancias y el humor.

Las reacciones de afrontamiento vinculadas con el factor 1 se relacionaron significativamente con la edad, el origen étnico, los beneficios por discapacidad y el funcionamiento laboral. Concretamente, se halló una correlación directa entre la edad y el puntaje correspondiente al factor 1. Dicho puntaje también se asoció con el origen étnico, ya que los pacientes afroamericanos presentaron puntajes más elevados en comparación con los pacientes caucásicos. Los enfermos que recibían beneficios por discapacidad también obtuvieron puntajes superiores en comparación con quienes no recibían dichos beneficios. Finalmente, los participantes desempleados obtuvieron puntajes elevados en comparación con los pacientes con empleo.

El puntaje correspondiente al factor 2 se asoció con el nivel anual de ingresos, la conducción de vehículos y el resultado en el BMQ-S. Los puntajes más elevados correspondientes al factor 2 tuvieron lugar entre los individuos con menos ingresos o con capacidad para conducir, en comparación con los individuos con ingresos más elevados y sin capacidad para conducir, respectivamente. El puntaje correspondiente al factor 2 también se correlacionó de manera negativa con el puntaje en el BMQ-S.

No se halló una asociación entre el puntaje en el QOLIE-10 y las reacciones de afrontamiento agrupadas en los factores 1 y 2. La frecuencia de las crisis tampoco se asoció con la utilización de los factores 1 y 2. Finalmente, el origen étnico y la edad resultaron ser factores predictivos independientes del puntaje correspondiente al factor 1, en tanto que los ingresos, la capacidad para conducir y el resultado en el BMQ-S se asociaron con el factor 2 en forma independiente.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, las principales estrategias de afrontamiento empleadas por los pacientes con epilepsia fueron la aceptación, la religión y el apoyo emocional. En cambio, las estrategias menos utilizadas fueron el abuso de sustancias, la negación y el humor. Las estrategias de afrontamiento se correlacionaron entre sí y se agruparon en dos factores principales. En el factor 1 se observó una correlación significativa entre la aceptación, la religión, el apoyo emocional e instrumental, la reformulación positiva y la planificación. En cuanto al factor 2, se halló una correlación significativa entre los puntajes correspondientes a la negación, el abuso de sustancias y el humor. La realización de un análisis de regresión múltiple permitió apreciar una asociación independiente y significativa entre la edad mayor y el origen afroamericano y las estrategias de afrontamiento incluidas en el factor 1. En cambio, la obtención de puntajes



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

elevados correspondientes a la negación, el humor y el abuso de sustancias tuvo lugar en pacientes con un puntaje bajo en el BMQ-S, con bajos ingresos y que no tenían capacidad para conducir vehículos.

Las variables incluidas en el factor 1 coinciden con el afrontamiento de tipo comprometido. En este caso, el paciente interviene en forma activa para manejar su condición clínica y busca el apoyo positivo de parte de otros individuos y del entorno. No obstante, la religión no siempre es considerada una estrategia de afrontamiento comprometido. Por el contrario, el factor 2 incluyó reacciones de afrontamiento de tipo no comprometido. La relación entre la negación y el abuso de sustancias es evidente, en tanto que el papel del humor no resulta claro. Según los resultados de diferentes estudios, el humor se utiliza frecuentemente como estrategia de afrontamiento de diferentes condiciones y tiene efectos beneficiosos tanto para los pacientes como para sus cuidadores. No obstante, también se halló una asociación entre el empleo del humor y el aumento del nivel de estrés y de depresión.

En un estudio anterior se efectuó una distinción entre el estilo de humor positivo y negativo. Este último se asocia con un aumento del malestar y la disfunción. De hecho, el humor negativo genera emociones negativas, lo cual podría explicar la asociación entre su utilización y la negación o el abuso de sustancias hallado en el presente estudio.

Los resultados obtenidos indican una asociación significativa entre la edad, el origen étnico, los ingresos y las creencias sobre el tratamiento y el afrontamiento y sus consecuencias sobre los pacientes con epilepsia. Por ejemplo, los individuos afroamericanos presentan índices elevados de enfermedades físicas acompañados por índices bajos de enfermedades psiquiátricas. Esto podría deberse a la adopción de estrategias de afrontamiento del estrés que los protegen ante la enfermedad mental. Dichas estrategias incluirían la reformulación positiva y la religión, aunque en el presente estudio el empleo de la religión fue más frecuente en los pacientes caucásicos. La relación entre el puntaje bajo en el BMQ-S y el factor 2 es esperable y se asocia con la importancia escasa que le dan los pacientes a la medicación y con el incumplimiento terapéutico. Finalmente, los resultados obtenidos permiten indicar una asociación entre el nivel bajo de ingresos y el empleo de estrategias de afrontamiento no comprometidas.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacan que el perfil clínico y demográfico de la población evaluada podría diferir en comparación con lo observado en poblaciones atendidas en otros contextos e influenciar las estrategias de afrontamiento empleadas. Además, la población evaluada aceptó brindar información para la realización del estudio. Existen parámetros de evaluación de las estrategias de afrontamiento diferentes de la escala utilizada que podrían proporcionar información adicional. Por último, hay variables potencialmente importantes como el cumplimiento del tratamiento que no se consideraron en el presente estudio.

Conclusión

Los pacientes con epilepsia emplean diferentes estrategias de afrontamiento para lidiar con su enfermedad. Existen variables demográficas, clínicas y psicosociales que se asocian con determinados estilos de afrontamiento en forma significativa. La integración de dicha información con la atención habitual de los pacientes epilépticos podría mejorar el tratamiento, el bienestar y la integración social de las personas con epilepsia.

7 - Desempeño en Doble Tarea en la Enfermedad de Parkinson: Un Factor Predictivo Sensible de Deterioro e Incapacidad

Fuller R, Van Winkle E, Shulman L y colaboradores

Catholic University of America, Washington D.C., EE.UU.

[Dual Task Performance in Parkinson's Disease: A Sensitive Predictor of Impairment and Disability]

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):325-328, Mar 2013

La capacidad de realizar dos tareas en forma simultánea (por ejemplo, una cognitiva y una motora) define el paradigma de la doble tarea. La evaluación del desempeño en doble tarea en pacientes con enfermedad de Parkinson podría ser útil como factor predictivo de la incapacidad asociada con esta afección.

Estudios sobre los aspectos cognitivos de la enfermedad de Parkinson han demostrado que existe un deterioro atencional y también en las funciones ejecutivas, además de los déficit motores. La relación entre cognición y control motor ha sido investigada utilizando el paradigma de la doble tarea. Este paradigma evalúa la capacidad de ejecutar dos tareas en forma simultánea, por ejemplo, una tarea motora, como caminar, y una tarea cognitiva, como contar hacia atrás. Si el desempeño en cada tarea cuando se realiza en forma separada es similar al que se obtiene cuando ambas se ejecutan simultáneamente, puede inferirse que ambas son funcionalmente independientes y que utilizan distintos recursos para su ejecución. No obstante, si al ejecutarse en forma simultánea se comprueba un desempeño menor en una o en ambas, se considera que las dos tareas utilizan los mismos recursos cognitivos.

Si la marcha y la función cognitiva fueran sistemas totalmente independientes, el incremento en la actividad cognitiva no tendría efecto alguno sobre la marcha. Sin embargo, hay cada vez más indicios de que marcha y cognición no son funciones independientes, dado que una mayor actividad cognitiva altera el desempeño de la marcha en los adultos mayores y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular o enfermedad de Parkinson.

Aparentemente, algunas tareas cognitivas, pero no todas, interfieren con el control postural y la marcha en los pacientes con enfermedad de Parkinson. En la mayoría de los estudios que utilizaron el paradigma de la doble tarea, los investigadores analizaron el desempeño motor, pero no el de la tarea cognitiva secundaria. No obstante, hay que tener presente que al desempeñar las dos actividades simultáneamente, el participante puede sufrir un deterioro tanto en una como en ambas actividades.

La incapacidad que conlleva la enfermedad de Parkinson comienza con un período preclínico en el que los pacientes presentan pocas dificultades en el desempeño de sus actividades cotidianas, ya que suelen poner en práctica mecanismos de compensación. La identificación temprana de la incapacidad preclínica daría la posibilidad de implementar una intervención oportuna para retrasar la aparición de la incapacidad manifiesta. El deterioro en el desempeño en doble tarea es capaz de revelar alteraciones sutiles en este estadio preclínico de la enfermedad.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio en el que se investigó el desempeño en una tarea cognitiva (generación de palabras) y en una tarea motora (marcha) realizadas por separado y en condiciones de ejecución simultánea en pacientes con enfermedad de Parkinson. El objetivo del ensayo

fue evaluar qué elemento de la doble tarea (cognición o marcha) se asocia más con deterioro e incapacidad en dicha enfermedad.

Métodos

En total, 154 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson participaron del estudio. El nivel de incapacidad y deterioro provocado por la enfermedad fue evaluado mediante el uso de distintas escalas específicas. La tarea motora evaluada consistió en medir el tiempo necesario para caminar 50 pies a un paso confortable (velocidad de marcha), mientras que la tarea cognitiva consistió en una actividad de fluencia verbal en la que se consignó el número de palabras que el paciente fue capaz de generar a partir de una letra dada (F, A o S) por espacio de 60 segundos. Al dividir este valor por 60, se registró el número de palabras por segundo.

El desempeño en cada actividad fue evaluado durante su ejecución en forma separada y en forma simultánea. Los participantes llevaron a cabo la tarea de fluencia verbal primero, seguida de la tarea motora y, por último, repitieron ambas tareas en forma simultánea. La edad, el sexo y el nivel de educación fueron utilizados como variables de control.

Resultados

Los participantes tenían una edad promedio de 64.3 ± 9.4 años; la mayoría de ellos eran varones (62%), de raza blanca (95%) y graduados universitarios (60%).

De acuerdo con los resultados del estudio, el tiempo de marcha en la tarea motora individual fue de 17.6 ± 6.4 segundos, mientras que este valor durante el ejercicio de la doble tarea fue de 23.7 ± 11.0 segundos. El número promedio de generación de palabras en la tarea cognitiva individual fue de 0.29 ± 0.10 palabras por segundo, mientras que este valor en condiciones de doble tarea fue de 0.40 ± 0.18 palabras por segundo.

El ajuste por edad, sexo y nivel de educación reveló que el cambio proporcional de desempeño en la generación de palabras entre la tarea individual y la doble tarea predijo significativamente la presencia de incapacidad y deterioro en las distintas escalas utilizadas. Por otra parte, el cambio proporcional de desempeño en la marcha entre la tarea individual y la doble tarea no constituyó un factor predictivo significativo de los parámetros de incapacidad y deterioro asociados con la enfermedad.

Discusión

Según sus autores, el presente estudio ha demostrado que, en comparación con el desempeño en cada tarea por separado, el desempeño en doble tarea en pacientes con enfermedad de Parkinson presentó un deterioro tanto en la ejecución de la tarea cognitiva como en la de la tarea motora. El trabajo también muestra que, en pacientes con enfermedad de Parkinson, la disminución en el desempeño en la tarea cognitiva se asocia más con incapacidad que la disminución en el desempeño en la tarea motora. A diferencia del presente estudio, los ensayos previos sobre desempeño en doble tarea en la enfermedad de Parkinson se habían centrado en el deterioro motor, por lo que fracasaron en documentar el desempeño cognitivo.

De acuerdo con el análisis aplicado en el presente estudio, los participantes que se tuvieron un desempeño peor que el esperado en la fluencia verbal durante la ejecución de la doble tarea obtuvieron puntajes significativamente más bajos en las escalas de incapacidad y deterioro que aquellos que obtuvieron el cambio esperado entre la tarea individual y la doble tarea o que aquellos que se desempeñaron mejor de lo esperado entre la tarea individual y la doble tarea. Este patrón no se observó en el caso de los puntajes obtenidos con la

actividad de marcha durante el ejercicio de la doble tarea, lo que indica que un desempeño mejor o peor de lo esperado en la ejecución de la actividad de marcha no predijo mayor incapacidad o deterioro.

Por lo tanto, en el presente estudio, un desempeño peor que el esperado en la generación de palabras durante la doble tarea se vio asociado con un incremento en la incapacidad y el deterioro asociados con la enfermedad. Es posible que los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana tengan una reserva cognitiva suficiente como para llevar a cabo una marcha adecuada, pero en condición de doble tarea la reserva cognitiva se agota y decae el desempeño en la actividad de generación de palabras. Este hecho puede afectar el desempeño de tareas simples de la vida cotidiana, tales como hablar mientras se camina; por lo tanto, estos pacientes pueden ser propensos a sufrir caídas debido a su incapacidad para llevar a cabo dos tareas en forma simultánea, aun cuando el desempeño de cada tarea en forma individual no se vea alterado. En consecuencia, el deterioro en el desempeño en doble tarea podría ser útil para la detección temprana de la incapacidad preclínica en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Conclusión

Los autores destacan que éste es el primer estudio en evaluar la relación entre el desempeño en doble tarea y la incapacidad asociada con la enfermedad de Parkinson mediante la investigación tanto del desempeño motor como del desempeño cognitivo. Los resultados del ensayo avalan el concepto de que, si las dos actividades se ejecutan en forma simultánea, la fluencia verbal tendría más relación con el deterioro de la enfermedad de Parkinson que la velocidad de la marcha.

Para mantener la marcha exitosamente durante la ejecución de doble tarea es necesario contar con una reserva cognitiva adecuada. Cuando ambas actividades se realizan en forma simultánea, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan un deterioro tanto en el desempeño de la tarea cognitiva como en el de la tarea motora. No obstante, el deterioro del desempeño en la tarea cognitiva es el que sería capaz de predecir el incremento en la incapacidad asociada con la enfermedad. En definitiva, la evaluación cognitiva en condiciones de doble tarea serviría como indicador temprano de incapacidad en pacientes con enfermedad de Parkinson.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135720

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

8 - Analizan la Exposición Fetal a las Drogas Antiepilépticas y los Resultados Cognitivos a los 6 años de Edad

Meador KM, Baker GA, Browning N y colaboradores

Lancet Neurol 12:244–52, 2013

Los agentes antiepilépticos son los teratógenos más frecuentemente indicados en las mujeres en edad fértil, además, en la última década aumentaron las investigaciones sobre el tema. Al respecto, el valproato se asocia con alteraciones cognitivas y, específicamente, en un estudio publicado previamente los autores señalaron la asociación entre este agente anticonvulsivo y las alteraciones cognitivas a los 3 años de edad. Esto llevó a que la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos incluyera una advertencia sobre la asociación entre la exposición fetal al valproato y el deterioro cognitivo. El objetivo de la presente investigación fue evaluar los efectos de los agentes antiepilépticos más comúnmente utilizados sobre los resultados cognitivos en niños de 6 años.

El estudio *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD) fue de tipo prospectivo, observacional y multicéntrico. Se incorporaron a la investigación las embarazadas con epilepsia tratadas con monoterapia con carbamazepina, lamotrigina, fenitoína o valproato entre octubre de 1999 y febrero de 2004, que eran atendidas en 25 centros del Reino Unido y los EE.UU. Se excluyeron las mujeres tratadas con múltiples fármacos anticonvulsivos. El criterio principal de valoración fue el cociente intelectual (CI) de los niños a los 6 años, que se evaluó con regresión lineal ajustada por el CI materno, el tipo de anticonvulsivo, la dosis estandarizada, la edad gestacional y el uso de ácido fólico antes y después de la concepción. En el análisis primario, se evaluaron las diferencias en el CI en toda la población enrolada (todos los nacidos vivos). Para los análisis secundarios se determinaron las diferencias en el CI en los niños que completaron las evaluaciones a los 6 años, las diferencias en los resultados a los 2, 3, 4.5 y 6 años, las correlaciones del CI a los 6 años con la dosis y el CI materno según el agente anticonvulsivo y las evaluaciones de la actividad manual, las capacidades verbales y no verbales, la memoria y las funciones ejecutivas.

En todas las participantes, la adhesión terapéutica fue excelente y los niveles sanguíneos de los anticonvulsivos se encontraban dentro de los márgenes terapéuticos. Los profesionales, que desconocían los tratamientos, evaluaron la cognición con escalas como las *differential ability scales* (DAS) a los 3, 4.5 y 6 años y *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) a los 2 años. Las evaluaciones a los 6 años comprendieron, además, la escala de memoria (*Children's Memory Scale* [CMS]), el *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), la *Developmental Neuropsychological Assessment* (NEPSY), el *Expressive One-Word Picture Vocabulary Test* y el *Developmental Test of Visual Motor Integration* (DTVMI). Se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar las diferencias entre los agentes anticonvulsivos en los porcentajes de niños con puntajes de CI inferior a 70 y a 85. Además, se efectuaron análisis de subgrupos. Se crearon gráficos como el diagrama de bosque para analizar si las diferencias basales explicaban la asociación del valproato con los magros rendimientos cognitivos.

Se incluyeron 305 mujeres y 311 nacidos vivos (6 pares de gemelos) en el análisis primario. En 229 participantes (75%)

se recabó información sobre la adhesión terapéutica, se revisaron los diarios y los niveles de drogas anticonvulsivas. Se encontraron asociaciones significativas entre los grupos de agentes anticonvulsivos y el CI materno, el nivel de educación materno, la dosis, el tipo de epilepsia, el centro y la raza. El CI a los 6 años se correlacionó con las evaluaciones realizadas a menor edad. En el análisis secundario completado a los 6 años se incluyeron 221 mujeres (72%) y 225 niños (72%; 4 pares de gemelos); aunque se perdió la información de una mujer y en el análisis de regresión se incluyeron 224 niños.

Los predictores independientes del CI de los niños en la muestra total enrolada fueron el tipo de droga anticonvulsiva ($p < 0.0001$), el CI materno ($p < 0.0001$), el uso de ácido fólico antes y después de la concepción ($p = 0.0009$), la dosis estandarizada ($p = 0.0060$) y la edad gestacional ($p = 0.0413$).

Los CI fueron significativamente inferiores para el valproato y se encontraron efectos dependientes de la dosis con esta droga en comparación con los otros tres agentes anticonvulsivos. La regresión lineal y las correlaciones fueron similares para las dosis en el primer o el tercer trimestre. El análisis multivariado mostró que a los 6 años el CI fue inferior con la exposición al valproato (media 97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 94–101) que para la carbamazepina (105, IC 95%: 102–108; $p = 0.0015$), la lamotrigina (108, IC 95%: 105–110; $p = 0.0003$) y la fenitoína (108, IC 95%: 104–112; $p = 0.0006$). Los CI del niño y la madre se correlacionaron significativamente para todos los fármacos anticonvulsivos, excepto para el valproato.

Los puntajes de CI en los niños se asociaron con el mayor CI materno ($r = 0.44$; $p < 0.0001$), la mayor edad gestacional ($r = 0.14$; $p = 0.0319$) y la ingesta de ácido fólico antes y después de la concepción ($p = 0.0002$). La media del CI fue superior en los niños cuyas madres recibieron ácido fólico antes y después de la concepción (108, IC 95%: 106–111) que en los hijos de las que no lo recibieron (101, IC 95%: 98–104; $p = 0.0009$).

El CI fue peor para el valproato a los 3, 4.5 y 6 años, pero el puntaje en la BSID no difirió entre los fármacos a los 2 años. El CI mejoró con la edad en los expuestos a cualquier agente anticonvulsivo. Los niños expuestos al valproato tuvieron un peor funcionamiento verbal y mnemónico que los expuestos a otros agentes anticonvulsivos; mientras que la función no verbal y ejecutiva fue también peor, pero en comparación con la lamotrigina.

Sólo la dosis de valproato se correlacionó con el CI ($r = -0.56$, $p < 0.0001$), el peor funcionamiento verbal ($r = -0.40$, $p = 0.0045$) y no verbal ($r = -0.42$, $p = 0.0028$), el índice general de memoria ($r = -0.30$, $p = 0.0434$), el índice ejecutivo NEPSY ($r = -0.42$, $p = 0.0004$) y el índice para padres BRIEF ($r = 0.35$, $p = 0.0212$).

En una muestra normativa de la *Wechsler Intelligence Scale for Children IV*, 173 (93%) de 187 niños eran diestros, con respecto a 185 (86%) de los 215 niños de este estudio ($p = 0.0404$), y de los grupos de lamotrigina (59 [83%] de 71; $p = 0.0287$) y de valproato (38 [79%] de 40; $p = 0.0089$).

La capacidad verbal fue significativamente peor que las capacidades no verbales en los grupos de lamotrigina y valproato; mientras que fueron similares en la muestra normativa.

Comentan los autores que, en concordancia con los hallazgos de un estudio suyo previo con niños de entre 3 y 4.5 años, los niños con exposición fetal al valproato tuvieron un menor CI (7-10 puntos) a los 6 años, en comparación con otros agentes anticonvulsivos como carbamazepina, lamotrigina y fenitoína. La exposición al valproato se asoció

con un peor funcionamiento verbal y mnemónico con respecto a otros fármacos anticonvulsivos y un peor funcionamiento no verbal y ejecutivo en comparación con la lamotrigina. Los teratógenos actúan de modo dependiente de la dosis y según la susceptibilidad genética. El incremento en la dosis de valproato se asoció con un CI inferior, así como un peor funcionamiento verbal, no verbal, mnemónico y ejecutivo; mientras que otras drogas anticonvulsivas no mostraron efectos dependientes de las dosis. Por ello, se infiere que la exposición fetal al valproato se relaciona con una amplia gama de deficiencias cognitivas. El CI mejoró con la edad, probablemente por los programas de intervención.

Los puntajes verbales fueron inferiores que los no verbales para los niños expuestos a la lamotrigina y al valproato. El rendimiento verbal, en comparación con el funcionamiento no verbal relativamente disminuido y la menor frecuencia de niños diestros en los grupos de lamotrigina y valproato indican que la exposición fetal a algunos anticonvulsivos puede afectar la lateralización cerebral normal.

La ingesta materna de ácido fólico antes y después de la concepción se asoció con un mayor CI a los 6 años, lo que aporta pruebas acerca de sus efectos beneficiosos sobre el desarrollo cognitivo.

La mayoría de las mujeres con epilepsia deben recibir una medicación anticonvulsiva durante el embarazo debido a los riesgos de convulsiones tanto para la madre como para el niño. Sin embargo, sobre la base de los riesgos anatómicos y cognitivos, los investigadores consideran que el valproato es la peor opción para las mujeres en edad fértil; aunque algunos casos de epilepsia generalizada sólo pueden controlarse por este agente. Los fármacos anticonvulsivos pueden afectar el neurodesarrollo fetal mediante la apoptosis neuronal; la disminución de la expresión de neurotrofina, de las proteínas promotoras de la supervivencia neuronal y de la neurogénesis; así como por la alteración de la fisiología de las neuronas remanentes. Es necesaria la realización de más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

En conclusión, la exposición fetal al valproato mostró una asociación dependiente de la dosis con el menor rendimiento cognitivo en diversas áreas, a los 6 años de edad.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135708

9 - Prevalencia de Distonía en Pacientes con Temblor Esencial

Louis F, Hernandez N, Clark L y colaboradores

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):359-362, Mar 2013

El temblor esencial se considera una enfermedad con un componente hereditario importante. En estudios recientes de genética se ha propuesto la identificación de los factores etiológicos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad, con la meta de definir un tratamiento farmacológico más eficaz. Sin embargo, no se han reconocido genes relacionados con mayor susceptibilidad para el temblor esencial. Se admite que los grupos familiares con formas "puras" de esta enfermedad son menos frecuentes que las familias en las que las manifestaciones de temblor esencial coexisten con otras alteraciones motoras, como las distonías. Esta heterogeneidad provoca mayor complejidad para el análisis genético y, por lo tanto, disminuye la capacidad para la identificación de los genes asociados con estos procesos. No obstante, la exclusión de los individuos con antecedentes personales o familiares de

distonía es de difícil aplicación, ya que hasta el 50% de los sujetos distónicos no realiza consulta médica o no recibe un diagnóstico.

En este contexto, se llevó a cabo un análisis de los datos del *Family Study of Essential Tremor* (FASET) en el que participaron individuos con temblor esencial y sus familiares de primero o segundo grado. En estos pacientes se aplicaron cuestionarios validados y se realizó un examen neurológico completo que fue filmado para la detección de temblor (postural, de reposo, intencional o cinético), distonías (contracciones musculares sostenidas, en general asociadas con posturas anormales, o bien movimientos repetitivos) u otros trastornos del movimiento. Los registros fílmicos se consideran métodos validados y estandarizados para el diagnóstico de estas afecciones. La magnitud de estas alteraciones fue cuantificada por especialistas en una escala de puntuación con un máximo de 36 puntos. Asimismo, los registros se pesquisarón para la detección de tortícolis espasmódica, temblor de la voz y blefaroespasmó.

En la cohorte inicial de 100 participantes con temblor esencial (28 pacientes y 72 familiares) se comprobó la presencia de distonía acompañante en el 10.7% de los pacientes (n = 3) y en el 16.7% de los familiares (n = 12). En general, se demostró distonía en el 32.1% de las 28 familias integradas al estudio; en ninguno de los 15 pacientes o familiares involucrados se había reconocido previamente la presencia de esta afección. Las manifestaciones clínicas de distonía incluyeron tortícolis (n = 8), tortícolis asociada con disfonía espasmódica (n = 2), tortícolis relacionada con blefaroespasmó (n = 1), tortícolis y distonía braquial (n = 3) y blefaroespasmó (n = 1). Se advirtió que el 93.3% de los individuos con distonía eran mujeres. A pesar de que 14 de los 15 pacientes con distonía presentaban tortícolis, ninguno de estos enfermos había respondido de forma afirmativa a la pregunta acerca de la presencia de movimientos o contracciones involuntarias de la región cefálica o el cuello.

De este modo, se señala que la distonía, con predominio de tortícolis en pacientes de sexo femenino, se encontró en un tercio de los grupos familiares con temblor esencial presuntamente aislado. Esta heterogeneidad constituye un factor de confusión para los estudios genéticos, con reducción de la probabilidad de detección de un gen asociado con el temblor esencial. Además, se enfatiza en que la presunta existencia de distintos fenotipos (temblor esencial con distonía o sin ella) motiva la hipótesis de que el temblor esencial podría representar un grupo de enfermedades en lugar de constituir un único trastorno patológico.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/insiic.php/135725

10 - Beneficios de la Continuidad del Tratamiento con Donepecilo en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Howard R, McShane R, Phillips P y colaboradores

New England Journal of Medicine 366(10):893-903, Mar 2012

En general, los estudios sobre el empleo de inhibidores de la colinesterasa (IChE) para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) se realizan en presencia de cuadros clínicos leves a moderados. En ciertos casos, se recomienda interrumpir dicho tratamiento cuando la enfermedad avanza hacia un cuadro grave. En pacientes con EA moderada o grave se demostró la eficacia de la memantina. Si bien en una investigación se observaron beneficios ante

la combinación de los IChE y la memantina en comparación con la monoterapia con IChE, dichos hallazgos no fueron replicados en otros estudios. En pacientes con EA moderada a grave o grave, la administración de IChE resulta en una mejoría moderada del funcionamiento y del desempeño cognitivo. La continuidad del tratamiento ante la progresión de la enfermedad se asocia con un aumento de la probabilidad de eventos adversos.

El presente estudio multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo se llevó a cabo en pacientes con EA moderada a grave residentes en la comunidad. El objetivo fue evaluar los beneficios de la continuidad del tratamiento con donepecilo en comparación con la suspensión de la terapia. En segundo lugar se evaluó si el tratamiento con memantina resulta beneficioso en comparación con la administración de placebo. Finalmente, los autores evaluaron si la combinación de donepecilo y memantina tiene un efecto sinérgico o aditivo en estos casos.

El estudio se denominó *Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO)* y tuvo una duración de 52 semanas. Se incluyeron pacientes con EA probable o posible moderada o grave, tratados con donepecilo durante un período mínimo de 3 meses. Los participantes debían obtener un puntaje de 5 a 13 ante la aplicación de la *Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE)* y requerir la suspensión del tratamiento con donepecilo o el agregado de memantina al esquema terapéutico.

Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para continuar el tratamiento con donepecilo, suspender dicho tratamiento, suspender el tratamiento y recibir memantina en reemplazo o iniciar el tratamiento combinado con donepecilo y memantina. Los parámetros principales para la evaluación de la eficacia fueron la SMMSE y la *Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS)*. En segundo lugar se aplicaron el *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, el *DEM-QOL-Proxy20* para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y el *General Health Questionnaire (GHQ-12)*, destinado a evaluar el estado de salud de los cuidadores.

Se incluyeron 295 pacientes de una media de 77.1 años. La mayoría era de sexo femenino, origen caucásico y había recibido donepecilo durante un período de 36 a 60 meses. El resultado de la SMMSE indicó que el 52% de los pacientes presentaban EA grave, en tanto que el resto tenían cuadros moderados. La probabilidad de interrupción del estudio fue mayor entre los pacientes que suspendieron el tratamiento con donepecilo en comparación con el resto de los grupos.

La continuidad del tratamiento con donepecilo se asoció con puntajes más elevados en la SMMSE en comparación con la interrupción de la terapia, lo cual indicó un desempeño cognitivo superior. El resultado de la BADLS también indicó un nivel inferior de disfunción entre los pacientes que continuaron el tratamiento con donepecilo. El puntaje de la SMMSE y de la BADLS entre los sujetos que recibieron memantina fue superior e inferior en comparación con lo observado ante la administración de placebo, respectivamente. El efecto del donepecilo y la memantina fue mayor en ausencia de combinación entre ambas drogas, aunque dicha diferencia no resultó significativa. En coincidencia, el agregado de memantina al tratamiento con donepecilo no brindó ventajas significativas al analizar el puntaje de la SMMSE o de la BADLS.

El efecto del donepecilo fue influenciado significativamente por la gravedad inicial de la demencia. Concretamente, los pacientes con cuadros moderados obtuvieron más beneficios en comparación con aquellos con cuadros graves. En cambio, no se hallaron diferencias significativas de puntaje ante la aplicación de la BADLS según la gravedad de la demencia entre los pacientes que recibieron donepecilo. La gravedad de la demencia tampoco influyó sobre el resultado de la SMMSE

o la BADLS entre los individuos que recibieron memantina o placebo.

La administración de memantina se asoció con un puntaje inferior en el NPI en comparación con la administración de placebo. Esto indicó un nivel inferior de síntomas psicológicos y conductuales, aunque la diferencia no fue significativa desde el punto de vista clínico. El resultado del NPI no difirió significativamente según la continuidad o la suspensión del tratamiento con donepecilo. El agregado de memantina a la terapia con donepecilo disminuyó el puntaje del NPI. En este caso, se observaron beneficios superiores ante el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia con donepecilo o memantina, aunque la diferencia no fue significativa. La continuidad del tratamiento con donepecilo o la terapia con memantina se asociaron con una disminución superior del puntaje del GHQ-12. El abandono del tratamiento se vinculó con un puntaje menor en la SMMSE y mayor en la BADLS en comparación con la continuidad del tratamiento.

Se informó la aparición de 188 eventos adversos graves, 6 de los cuales se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento. No obstante, ninguno de los cuadros se apartó de lo esperado. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves y de fallecimiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la continuidad del tratamiento con donepecilo se asoció con beneficios cognitivos y funcionales moderados. El inicio del tratamiento con memantina también brindó beneficios significativos desde el punto de vista cognitivo y funcional. No obstante, en este último caso los beneficios observados fueron menores en comparación con lo verificado ante la continuidad del tratamiento con donepecilo. Asimismo, no se registraron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes que recibieron memantina y los que recibieron placebo. Finalmente, la combinación de donepecilo y memantina no brindó ventajas significativas en comparación con la monoterapia con donepecilo.

Al considerar el índice de deterioro funcional y cognitivo de los pacientes, los beneficios brindados por el donepecilo y la memantina no resultaron significativos. La continuidad del tratamiento con donepecilo o el inicio de la terapia con memantina brindaron un beneficio cognitivo equivalente al 32% y al 20% del deterioro total observado durante 12 meses entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento con donepecilo y recibieron placebo, respectivamente. Desde el punto de vista funcional, los beneficios de la continuidad del donepecilo o del inicio del tratamiento con memantina equivalieron al 23% y al 11% del deterioro correspondiente a la suspensión del donepecilo seguida por la administración de placebo, respectivamente. En coincidencia con lo informado en un estudio anterior, la administración de memantina se asoció con un nivel inferior de deterioro demostrado mediante el NPI. En este caso, el beneficio observado fue equivalente al 83% del deterioro anual observado entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento con donepecilo y recibieron placebo.

La suspensión del tratamiento con donepecilo no se asoció con síntomas de abstinencia. El abandono del estudio fue más frecuente ante la interrupción del donepecilo y la administración posterior de placebo en comparación con la continuidad del tratamiento con donepecilo. Dichas suspensiones tuvieron lugar generalmente entre las semanas 6 y 18. Si bien no se observó una disminución significativa del malestar psicológico de los cuidadores ante la administración de donepecilo o memantina, es posible que estos hayan percibido los beneficios terapéuticos.

La continuidad del tratamiento con donepecilo brindó beneficios significativos desde el punto de vista cognitivo y

funcional. Los beneficios asociados con la administración de memantina fueron menores aunque significativos, en tanto que el tratamiento combinado con ambas drogas no brindó ventajas significativas.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129370

11 - Estudian la Persistencia del Dolor y de los Trastornos Sensitivos a Largo Plazo en Mujeres Sometidas a Tratamiento por Cáncer de Mama

Mejdahl M, Andersen K, Kehlet H y colaboradores

BMJ 346(1865) Abr 2013

Cada año se diagnostican más de un millón de nuevos cánceres de mama, el tumor más frecuente en las mujeres de todo el mundo. En la actualidad, en la mayoría de los casos, el pronóstico es favorable, con una supervivencia global estimada de 85% a los cinco años. En este escenario, el conocimiento de las secuelas a largo plazo representa un nuevo desafío médico. Por ejemplo, se ha referido una frecuencia de dolor persistente del 25% al 60% luego del tratamiento del cáncer de mama, según las terapias y las definiciones aplicadas.

El dolor crónico (aqueel que persiste más de tres meses) en la región de la cirugía compromete considerablemente la calidad de vida y ocasiona consecuencias importantes para los sistemas de salud. La menor edad, el dolor en otras partes del cuerpo, la radioterapia y la magnitud de la cirugía axilar han sido algunos de los factores predictivos de la persistencia del dolor. Sin embargo, sólo unos pocos estudios evaluaron la prevalencia del trastorno más allá de los cinco años después de la cirugía primaria, motivo por el cual la historia natural de este síntoma se conoce muy poco. Por lo tanto, tampoco se han identificado los factores que predicen la persistencia del dolor a muy largo plazo, objetivo del presente estudio realizado en una amplia cohorte nacional de mujeres tratadas por cáncer primario de mama (CPM). Los autores también identificaron los factores asociados con la persistencia del dolor y de los trastornos sensitivos. Si bien se incluyeron casi todas las mujeres que habían sobrevivido a un cáncer de mama se excluyeron aquellas pacientes que presentaron recurrencias, metástasis u otros tumores, así como también las enfermas sometidas a cirugía reparadora.

Entre 2005 y 2006, en Dinamarca, 5 119 mujeres de 18 a 70 años fueron tratadas por CPM unilateral. En 2008 se envió un cuestionario específico a 3 754 pacientes, 87% de las cuales lo completaron. Para 2012, 2 828 de las 3 253 mujeres estaban registradas en el *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG). En ese año, las pacientes completaron un nuevo cuestionario.

A partir de la base de datos se obtuvo información sobre el tratamiento, los índices de recurrencia y las características demográficas; la información sobre la mortalidad se conoció a partir del *Danish Civil Registration System*. El criterio principal de valoración fue la persistencia del dolor en la región mamaria o axilar o en el brazo del lado operado, 5 a 7 años después del tratamiento por CPM. La localización, la intensidad y la frecuencia del dolor, así como la prevalencia de trastornos sensitivos fueron criterios secundarios de valoración. La intensidad del dolor se refirió en escalas de 0 a 10 puntos: 1 a 3 puntos reflejan dolor leve, 4 a 6 puntos indican dolor moderado y 7 a 10 puntos sugieren dolor importante. Los umbrales, aunque arbitrarios, han sido avalados por un

estudio previo de dolor posquirúrgico en el cual cuatro o más puntos identificaron a los enfermos con dolor asociado con compromiso funcional para las actividades cotidianas y del estado de ánimo. La frecuencia se valoró con escalas de 3 puntos, en las cuales un punto denota dolor casi todos los días, 2 puntos indican dolor uno a tres días por semana y 3 puntos reflejan dolor ocasional. En modelos separados se analizó el subgrupo de pacientes con dolor moderado a grave, con frecuencia semanal, como mínimo.

Las pacientes habían sido tratadas según el protocolo del *Danish Breast Cancer Cooperative Group*; se consideraron 12 grupos según el tipo de cirugía y la radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Las asociaciones entre las variables y la evolución se evaluaron con pruebas de *chi* al cuadrado. Mediante modelos de regresión de variables múltiples se identificaron los factores de riesgo de la persistencia del dolor y de los trastornos sensitivos. En los modelos finales se consideró el tipo de cirugía (mastectomía en comparación con cirugía conservadora); la intervención axilar (disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio linfático centinela), el tipo de radioterapia, la quimioterapia y la edad. En los análisis de los trastornos sensitivos también se consideró el tratamiento endocrinológico. Se evaluaron los cambios del dolor entre las valoraciones de 2008 y 2012; la diferencia de dos puntos o más se consideró clínicamente relevante.

La muestra para el presente análisis abarcó 2 411 mujeres con CPM que completaron el cuestionario en 2012, seguidas durante 72.5 meses en promedio (61 a 87 meses). La mediana de edad fue de 64 años (33 a 77 años).

El 37% de las participantes (n = 903) refirió dolor en una o más regiones; la prevalencia fue de 22% a 53% en los distintos subgrupos de tratamiento. La mastectomía y la biopsia del ganglio centinela se asociaron con la frecuencia más baja de dolor, en tanto que el dolor fue más común en las pacientes sometidas a cirugía de mama conservadora, extirpación de los ganglios linfáticos axilares, quimioterapia y radioterapia mamaria regional.

El 16% de las pacientes refirieron dolor moderado a grave, con una frecuencia al menos semanal. En total, 195 enfermas refirieron dolor en todas las áreas (mama, axila, brazo y cuerpo); 228 informaron dolor en tres zonas; 270 en dos lugares, y 208, en una única región. El 22% de las enfermas con dolor utilizaban analgésicos: 181 usaban analgésicos comunes, 40 requerían agentes opiáceos y 16 pacientes estaban tratadas con otros tipos de analgésicos, entre ellos gabapentin, amitriptilina y pregabalina. El 34% de las enfermas (n = 829) también refirió dolor en otras partes del cuerpo. Este hallazgo se comprobó en el 53% de las enfermas con dolor persistente luego de la cirugía, en comparación con el 25% de las mujeres sin persistencia del dolor regional (riesgo relativo [RR] de 2.05).

En los modelos de regresión logística, la menor edad y la extirpación de los ganglios regionales (respecto de la biopsia del ganglio centinela) se asociaron con la persistencia del dolor (número necesario de pacientes sometidas a extirpación de los ganglios linfáticos axilares para la aparición de dolor crónico en una o más mujeres: 6.12) En cambio, el procedimiento quirúrgico, la radioterapia y la quimioterapia no predijeron en forma significativa el dolor.

El 46% de las 2 358 participantes que completaron ambas encuestas refirió dolor en el cuestionario de 2008; sin embargo, en 2012, el 36% (n = 389) dejó de informar dolor. A la inversa, el 15% de las mujeres sin dolor en 2008 refirieron dolor en 2012 (64% presentó dolor leve, 30% tuvo dolor moderado y 5% refirió dolor importante). El 19% de las pacientes que completaron los dos cuestionarios manifestaron dolor moderado a grave, al menos semanal, en 2008; casi la mitad dejó de referir dolor en 2012.

La diferencia promedio en la escala de dolor entre 2008 y 2012 entre las mujeres que refirieron dolor en al menos una ocasión fue de -0.58 puntos. El 11% (n = 277) presentó aumento del dolor de dos o más puntos en la escala numérica, en tanto que el 20% (n = 488) tuvo una reducción del dolor de la misma magnitud. La edad y las opciones terapéuticas no predijeron el incremento del dolor.

La presencia de dolor en otras partes del cuerpo anticipó la presencia de dolor en 2012, entre las mujeres sin dolor en 2008 (RR de 1.87). Igualmente, entre las enfermas con dolor regional crónico en 2008, el dolor en otras partes del cuerpo representó un factor de riesgo de persistencia del dolor en 2012 (RR de 1.25). La edad \leq 49 años (*odds ratio* [OR] de 1.78) y la extirpación de los ganglios axilares (OR de 2.04) fueron factores asociados en forma significativa con los trastornos sensitivos.

En los cuestionarios de 2012, el 50% de las participantes (n = 1 199) refirió trastornos sensitivos en la región mamaria; 33% (n = 401) tuvo estas anomalías en el cuerpo, el 61% (n = 727) presentó parestesias en la axila y el 47% (n = 558) tuvo trastornos en el brazo. El 45%, el 29%, el 16% y el 8% de las enfermas refirieron anomalías sensitivas en una única región o en 2, 3 y 4 áreas, respectivamente. El 78% de las enfermas con dolor también presentó anomalías sensitivas, a diferencia del 33% de las enfermas sin dolor (RR de 3.79). En total, 1 343 enfermas refirieron anomalías sensitivas en 2008; en 331 pacientes dichos trastornos habían desaparecido en 2012. Por el contrario, 164 de las 995 mujeres sin alteraciones sensitivas en 2008 presentaron parestesias en 2012.

En el presente estudio con mujeres tratadas por CPM 5 a 7 años antes, más de la tercera parte refirió dolor regional persistente y la mitad presentó alteraciones sensitivas. El 16% de las pacientes manifestó dolor moderado a grave, una o más veces por semana. El 36% de las enfermas con dolor en la primera evaluación dejaron de referir el síntoma en la segunda consulta; el mismo patrón se observó en el 48% de las pacientes que refirieron dolor moderado a grave en 2008. Llamativamente, el 15% de las enfermas sin dolor en 2008 manifestó dolor en 2012. Globalmente, en el transcurso de los cuatro años de observación se comprobó un descenso leve en la prevalencia de dolor (de alrededor de un 45% en 2008 a un 37% en 2012) y en su intensidad. La declinación del dolor fue casi dos veces más frecuente en comparación con el aumento del dolor, entre 2008 y 2012. Cabe destacar que las recurrencias, la aparición de metástasis y la cirugía reparadora podrían modificar estas cifras; cada uno de estos grupos merece evaluaciones por separado, destacan los autores.

Los hallazgos en conjunto indican que un porcentaje considerable de pacientes que han sobrevivido a un CPM refiere dolor o trastornos sensitivos por períodos prolongados. El dolor en otras partes del cuerpo fue un factor predictivo significativo de la persistencia del dolor en la región mamaria. Al igual que en un estudio anterior, la menor edad de las mujeres también predijo el dolor crónico. La extirpación de los ganglios linfáticos axilares anticipó la persistencia del dolor y de los trastornos sensitivos; el fenómeno obedecería al daño del nervio intercostobraquial. Cabe destacar que desde la publicación del estudio 20011 del *American College of Surgeons Oncology Group*, la disección de los ganglios axilares, una causa también de linfedema, ya no se realiza en forma sistemática en las pacientes con micrometástasis o con células tumorales aisladas en los ganglios centinela.

En estudios previos, la radioterapia fue un factor de riesgo de dolor persistente y de neuropatía del plexo braquial; este hallazgo no se observó en el presente estudio pero, añaden los autores, estas interpretaciones deben analizarse con precaución por el posible sesgo asociado con la exclusión

de mujeres que fallecieron o que presentaron recurrencias. Igualmente, el papel de los agentes antineoplásicos con efectos neurotóxicos merece mayor investigación.

Los resultados del presente estudio confirman que la persistencia del dolor y de los trastornos sensitivos es una complicación común en las mujeres tratadas por CPM 5 a 7 años antes. El dolor no parece ser continuo, sino que fluctúa de un momento a otro; las pacientes más jóvenes y aquellas sometidas a extirpación de los ganglios linfáticos axilares serían las más vulnerables a presentar dolor y trastornos sensitivos a largo plazo.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/136983

12 - Los Pacientes con Enfermedad de Parkinson Pueden Presentar un Déficit Atencional

Dujardin K, Tard C, Defebvre L y colaboradores

Parkinsonism & Related Disorders 19(3):300-305, Mar 2013

La asociación entre la enfermedad de Parkinson (EP) y el deterioro cognitivo es frecuente. El cuadro de afección cognitiva generalmente se presenta como un síndrome disejecutivo vinculado principalmente con la administración de los recursos atencionales.

La atención es un proceso complejo que tiene diferentes componentes. La "intensidad" se relaciona con la atención sostenida y es la capacidad de mantener el estado de alerta. La "selectividad" se refiere a la atención dirigida y dividida. Los modelos de atención empleados en la actualidad incluyen un componente ejecutivo con un sistema atencional supervisor que se corresponde con el control voluntario necesario para manejar información conflictiva, superar las rutinas, detectar errores y afrontar situaciones nuevas. Dichos procesos son mediados por redes corticales y subcorticales.

La alteración de la función ejecutiva y atencional vinculada con la EP generalmente se atribuye a la depleción de dopamina de los circuitos asociativo y límbico que conectan el estriado con la corteza prefrontal. Hasta el momento, no se cuenta con estudios suficientes que permitan evaluar en forma sistemática los componentes de la atención con el fin de conocer el origen del déficit atencional en la EP. En general, se evalúa un determinado subcomponente atencional, lo cual resulta en el hallazgo de un déficit de la atención sostenida, dirigida o dividida. Según se informó, los pacientes con EP presentan trastornos vinculados con el control voluntario de la atención.

En el presente estudio se investigó la naturaleza de los trastornos atencionales observados en pacientes con EP mediante la aplicación de un paradigma elaborado sobre la base del modelo de Van Zomeren y Brouwer. El objetivo fue evaluar la alteración de los subcomponentes atencionales en un grupo de pacientes con EP. La hipótesis de este trabajo es que las personas con EP presentarían un nivel mayor de afección en comparación con los individuos sanos, según el subcomponente atencional considerado. Según sus autores, la alteración de la atención dividida y flexible sería mayor en los pacientes con EP en comparación con la alteración de la atención dirigida.

Se incluyeron 80 pacientes con EP probable, sin otras enfermedades neurológicas, depresión ni demencia. El grupo de control estuvo integrado por 60 individuos saludables, de características demográficas similares a los pacientes, sin antecedentes de enfermedades neurológicas ni psiquiátricas. La discapacidad se evaluó mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Para evaluar la gravedad de los síntomas

depresivos se aplicó la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), en tanto que el funcionamiento cognitivo se evaluó mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE) y la *Mattis Dementia Rating Scale* (DRS).

La atención se evaluó mediante un paradigma de tiempo de reacción controlado por computadora, diseñado con el fin de valorar los subcomponentes atencionales y controlar el procesamiento visuoespacial y la participación motora. Se solicitó a los participantes que presionaran una tecla de respuesta tan rápido como pudieran ante la aparición de un estímulo. Los parámetros evaluados incluyeron el tiempo de reacción simple, el tiempo de reacción durante una prueba de tipo pasa/no pasa (GNG [*go/no-go*]), el tiempo de reacción ante una prueba de atención selectiva unidimensional, el tiempo de reacción ante una prueba de atención dividida bidimensional y el tiempo de reacción ante una prueba de elección alternada. En cada prueba se registró el tiempo medio de respuesta y la cantidad de respuestas fallidas y de falsas alarmas.

Los resultados obtenidos permitieron elaborar criterios compuestos de valoración. El tiempo de reacción cognitiva se correspondió con la diferencia entre el tiempo de reacción simple y el tiempo de reacción de elección. Este parámetro fue un indicador de procesamiento cognitivo requerido para decidir si el estímulo presentado es o no un estímulo blanco. Finalmente, se estimó la variabilidad del tiempo de reacción con el fin de valorar la coherencia de las respuestas.

La evaluación del tiempo de reacción cognitiva indicó un nivel de afección superior en el grupo de sujetos con EP en comparación con el grupo control. En este caso, los pacientes requirieron un nivel mayor de flexibilidad en la prueba de elección alternada en comparación con lo observado en la prueba de atención selectiva unidimensional. El aumento del tiempo de reacción relacionado con la flexibilidad fue significativamente superior entre los pacientes con EP en comparación con el grupo control. La variabilidad media del tiempo de reacción entre los individuos con EP fue 108.31. En cambio, en el grupo control, dicha variabilidad fue de 86.3. La evaluación de la precisión indicó que los pacientes con EP tuvieron una cantidad significativamente superior de respuestas fallidas en la prueba de elección alternada, en comparación con la prueba de atención selectiva unidimensional. Asimismo, el desempeño del grupo de pacientes se asoció con una cantidad significativamente superior de falsas alarmas en la prueba de atención dividida bidimensional y en la prueba de elección alternada, en comparación con la prueba de atención selectiva unidimensional.

De acuerdo con lo antedicho, la alteración de la atención en los sujetos con EP tuvo lugar principalmente al evaluar la prueba de elección alternada. La realización de un análisis bivariado permitió apreciar que la duración de la educación, el puntaje en la parte I de la UPDRS y en la MMSE y el resultado de las pruebas GNG, de atención selectiva unidimensional y de atención dividida bidimensional, se correlacionaron significativamente con el tiempo de reacción cognitiva en la prueba de elección alternada.

El modelo de regresión elaborado por los autores indicó una correlación significativa entre el tiempo de reacción cognitiva obtenido en la prueba de elección alternada y las respuestas fallidas y falsas alarmas en la prueba GNG, las respuestas fallidas en la prueba de atención selectiva unidimensional y el tiempo de reacción cognitiva en la prueba de atención dividida bidimensional. La realización de un análisis de regresión escalonada con selección retrógrada resultó en la identificación de las siguientes variables estadísticamente significativas: presencia de respuestas fallidas y falsas alarmas en la prueba GNG, presencia de respuestas fallidas en la prueba de atención selectiva unidimensional y tiempo de reacción cognitiva en

la prueba de atención dividida bidimensional. Finalmente, la realización de un análisis de remuestreo indicó que solamente las respuestas fallidas y las falsas alarmas en la prueba GNG y el tiempo de reacción cognitiva en la prueba de atención dividida bidimensional fueron variables significativas. Estas variables se incluyeron en el modelo final. La edad, el sexo y el nivel educativo no contribuyeron significativamente al modelo.

Los resultados obtenidos permitieron confirmar el déficit ejecutivo relacionado con la atención en personas con EP. Como era de esperarse, los pacientes presentaron enlentecimiento y aumento del tiempo de reacción. Esto se acompañó por una alteración del desempeño en situaciones que requieren flexibilidad mental, lo cual se vinculó con la disminución de la capacidad para dirigir la atención, resistir las interferencias y administrar los recursos atencionales. Los autores destacan que dicho déficit se observó ante la realización de tareas con un nivel bajo de demanda cognitiva y sugieren que el déficit atencional en casos de EP se vincula con la afección del sistema atencional supervisor.

Según lo hallado por otros investigadores, la alteración de la capacidad para cambiar el foco atencional se asocia con trastornos de los mecanismos de control descendentes. Los autores del presente estudio sugieren que la atención de los pacientes con EP es captada por estímulos salientes pero irrelevantes, lo cual aumenta la frecuencia de falsas alarmas y el tiempo necesario para efectuar cada prueba. De hecho, el análisis llevado a cabo indicó que la alteración de la atención ejecutiva se asoció con la dificultad para apreciar la dimensión de los estímulos irrelevantes, resistir las interferencias y administrar los recursos atencionales en forma correcta. Estos procesos serían necesarios para obtener resultados satisfactorios respecto del tiempo de reacción ante la aplicación de una prueba de elección alternada. Es posible que los pacientes que presentan dificultades ante la aplicación de una prueba de tipo GNG o de una prueba de atención dividida bidimensional no cuenten con recursos para orientar el foco atencional en forma adecuada.

Si bien en estudios anteriores se informó que los pacientes con EP presentan dificultades a la hora de dividir los recursos atencionales, en el presente estudio no se observaron problemas ante la aplicación de estímulos bidimensionales. Es posible que las personas con EP no tengan dificultades para procesar diferentes características de un mismo estímulo en forma simultánea, pero sí que encuentren dificultosa la resolución de conflictos entre dos pruebas diferentes.

Las variables clínicas y demográficas valoradas mediante el análisis de regresión múltiple no se vincularon con el desempeño de los pacientes en términos de flexibilidad cognitiva. De hecho, sólo se observó una asociación significativa entre el desempeño ante la aplicación de una prueba de tipo GNG y de atención dividida bidimensional y los resultados de la prueba de elección alternada. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes con EP.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacan que los grupos difirieron en términos de nivel educativo y resultado en la MMSE, aunque dicha diferencia no fue significativa. En segundo lugar, los pacientes recibían tratamientos específicos para la EP que podrían haber afectado los resultados obtenidos. Asimismo, algunos enfermos recibían psicofármacos en el momento de las evaluaciones. Por último, no se evaluaron las correlaciones anatómicas o funcionales del desempeño de los pacientes. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer las bases neurológicas de la alteración de la flexibilidad mental en los pacientes con EP.

Las personas con EP presentan una alteración de la atención, especialmente de la flexibilidad mental.



Contacto directo con expertos

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

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	Manifestaciones clínicas de los infartos...	● Dr. A. Arboix Damunt. División de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Viladomat 288, E-08029, Barcelona, España
1	Diversos Objetivos Terapéuticos...	● Dr. R. F. Lane. Alzheimer's Drug Discovery Foundation, NY 10019, Nueva York, EE.UU.
2	Dolor en la Enfermedad de Parkinson...	● Dr. C. Fernández de Las Peñas. Neurologic Rehabilitation Unit, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Hacettepe University, Ankara, Turquía
3	Estudio Aleatorizado sobre el Empleo...	● Dr. D. D. Cardenas. Department of Rehabilitation Medicine, Leonard M. Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida, EE.UU.
4	Heterogeneidad Clínica, por Imágenes...	● Dr. B. Lam. Sunnybrook Health Sciences Centre, M4N 3M5, Toronto, Ontario, Canadá
5	Incidencia, Curso y Predictores de Apatía...	● Dr. N. Reeder. Department of Psychiatry, Leiden University, Leiden, Países Bajos
6	Evaluación de las Estrategias...	● Dr. R. E. D. Bautista. Comprehensive Epilepsy Program, Department of Neurology, University of Florida Health Sciences Center, FL 32209, Jacksonville, Florida, EE.UU.
7	Desempeño en Doble Tarea...	● Dr. R. L. Fuller. Department of Psychology, Catholic University of America, DC 20064, Washington D.C. EE.UU.
8	Analizan la Exposición Fetal a las Drogas...	● Prof. K. J. Meador. Department of Neurology, Emory University, Woodruff Memorial Research Building, Atlanta, GA 30322, EE.UU.
9	Prevalencia de Distrofia en Pacientes...	● Dr. F. D. Louis. GH Sergievsky Center, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Nueva York, Nueva York, EE.UU.
10	Beneficios de la Continuidad...	● Dr. R. Howard. King's College Institute of Psychiatry, SE5 8AF, Londres, Reino Unido
11	Estudian la Persistencia del Dolor...	● Dr. M. K. Mejdahl. Section for Surgical Pathophysiology, University of Copenhagen, DK-2100, Copenhagen, Dinamarca
12	Los Pacientes con Enfermedad de Parkinson...	● Dr. K. Dujardin. Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, University of Lille, Lille, Francia

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 de estas anomalías mitocondriales parece formar parte de las consecuencias de la enfermedad de Alzheimer?	A) Las variaciones en el ADN local. B) Los cambios en la membrana interna. C) Las variaciones en las ciclooxigenasas mitocondriales. D) Todas son correctas.
2	Señale la opción correcta sobre el dolor radicular-neuropático en caso de enfermedad de Parkinson:	A) Se origina en la compresión de un nervio o de una raíz nerviosa. B) Puede asociarse con entumecimiento o debilidad. C) Puede ser el resultado de las anomalías posturales y las distonias. D) Todas son correctas.
3	Señale la opción correcta sobre el tratamiento con pregabalina en pacientes con dolor por lesión de la médula espinal:	A) Pueden emplearse dosis bajas en comparación con los pacientes con otros tipos de dolor. B) La dosis debe ser elevada desde el inicio del tratamiento. C) La dosis debe adecuarse a la eficacia y tolerabilidad de cada paciente. D) La dosis debe ser elevada aunque la tolerabilidad del tratamiento sea inapropiada.
4	¿Cuál de estas manifestaciones caracteriza a la enfermedad de Alzheimer típica?	A) El comienzo en etapas tempranas de la vida. B) El predominio del deterioro de la memoria. C) La ausencia de atrofia del hipocampo en los estudios por imágenes. D) Todas son correctas.
5	¿En cuál de los siguientes trastornos neurodegenerativos es menos frecuente la manifestación de apatía?	A) Enfermedad de Huntington. B) Enfermedad de Alzheimer. C) Enfermedad de Parkinson. D) Esclerosis múltiple.
6	¿Qué estrategias de afrontamiento utilizan más frecuentemente los pacientes epilépticos para lidiar con su enfermedad?	A) La aceptación, el abuso de sustancias y el humor. B) El abuso de sustancias, la negación y el humor. C) La aceptación, la religión y el apoyo emocional. D) La religión, el abuso de sustancias y la negación.
7	¿Cuál de las siguientes alteraciones se observan en pacientes con enfermedad de Parkinson?	A) Deterioro atencional. B) Disfunción en las funciones ejecutivas. C) Trastornos en la marcha. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Las variaciones en las ciclooxigenasas mitocondriales.	Entre estas variables se mencionaron las alteraciones de la utilización de la glucosa, los cambios en la morfología y el tamaño de las mitocondrias y las variaciones en las ciclooxigenasas mitocondriales. En un modelo experimental con cibridos transmitsitocondriales, se identificó que la disminución de la función mitocondrial era una consecuencia de la enfermedad de Alzheimer.	C
2	Todas son correctas.	El dolor radicular-neuropático observado en pacientes con enfermedad de Parkinson puede asociarse con entumecimiento o debilidad originados en la compresión de un nervio o de una raíz nerviosa. Este tipo de dolor puede ser el resultado de las anomalías posturales y las distonias.	D
3	La dosis debe adecuarse a la eficacia y tolerabilidad de cada paciente.	Es posible que los pacientes con lesión de la médula espinal requieran dosis de pregabalina superiores en comparación con los pacientes con otros tipos de dolor. No obstante, la dosis inicial de pregabalina debe ser baja con el fin de adecuarla a la eficacia y tolerabilidad que presenten los pacientes.	C
4	El predominio del deterioro de la memoria.	La enfermedad de Alzheimer típica constituye un síndrome de comienzo tardío con predominio del compromiso de la memoria, en asociación con atrofia del hipocampo y la región tiempo-parieta. Esta variante es el fenotipo más frecuente en la práctica; la declinación de la memoria se acompaña de un deterioro comparable en otros dominios cognitivos.	B
5	Enfermedad de Huntington.	De acuerdo con una investigación, la incidencia de apatía en la enfermedad de Huntington a los dos años de seguimiento fue del 14%. En la enfermedad de Parkinson la incidencia de apatía es del 57%, y en la de Alzheimer, del 23%.	A
6	La aceptación, la religión y el apoyo emocional.	Las principales estrategias de afrontamiento empleadas por los pacientes con epilepsia fueron la aceptación, la religión y el apoyo emocional. En cambio, las estrategias menos utilizadas fueron el abuso de sustancias, la negación y el humor.	C
7	Todas son correctas.	Estudios sobre los aspectos cognitivos de la enfermedad de Parkinson han demostrado que existe un deterioro atencional y en las funciones ejecutivas, además de los déficit motores.	D