

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

Volumen 3, Número 3, Septiembre 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Citicolina en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. Una revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos controlados**
Julio J. Secades, SIIC 4
- B - Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia**
Letícia Medeiros-Ferreira, SIIC..... 8

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Seguridad, Tolerabilidad y Respuesta de Anticuerpos de la Inmunoterapia Activa Aß con CAD106 en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer: Primer Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo en Seres Humanos**
Winblad D, Andreasen N, Graf A y col.
Lancet 11(7):597-604, Jul 2012 12
- 2 - Una variedad de Fármacos Antiepilépticos no afecta la Recuperación de la Conciencia en Pacientes en Estado Vegetativo y de Mínima Conciencia**
Bagnato S, Boccagni C, Galardi G y col.
Epilepsy & Behavior 27(2):365-370, May 2013 14
- 3 - Comparación entre Hallazgos en la Resonancia Magnética 3.0-T en Pacientes Adultos Epilépticos**
Ekici F, Tekbas G, Billici A y col.
Neurology, Psychiatry and Brain Research 19(1):42-47, Feb 2013 16
- 4 - Trastornos del Movimiento en la Enfermedad Cerebrovascular**
Mehanna R, Jankovic J
Lancet Neurology 12(6):597-608, Jun 2013 17
- 5 - Patología Tau y Neurodegeneración**
Spillantini M, Goedert M
Lancet Neurology 12(6):609-622, Jun 2013 20

Novedades seleccionadas

- 6 - Estudian la Relación entre Dolor, Depresión y Calidad de Vida en los Enfermos con Infección por VIH**
Keltner J, Vaida F, Grant I y col.
Psychosomatics 53(4):380-386, Jul 2012 23

- 7 - La Administración de Bajas Dosis de Quetiapina Parece una Alternativa Segura durante el Embarazo**
Grover S, Madan R
European Neuropsychopharmacology 24(1), Dic 2012 24
- 8 - Estudian la Vinculación entre la Depresión y el Insomnio en los Adolescentes**
Roberts R, Duong H
Journal of Affective Disorders 148(1):66-71, May 2013 25
- 9 - Influencia de la Diabetes en los Trastornos de la Marcha en los Pacientes con Enfermedad de Parkinson**
Kotagal V, Albin R, Bohnen N y col.
Parkinsonism & Related Disorders 19(5):522-526, May 2013 26

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

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	1, 9
Anestesiología.....	A
Atención Primaria.....	B, 6, 8
Bioquímica.....	1
Cirugía.....	4
Cuidados Intensivos.....	A, 2
Diabetología.....	B, 9
Diagnóstico por Imágenes.....	3, 9
Diagnóstico por Laboratorio.....	1
Educación Médica.....	6
Emergentología.....	A
Endocrinología y Metabolismo.....	B, 9
Epidemiología.....	B, 6, 8-10
Farmacología.....	A, 1, 2, 6, 7, 9
Genética Humana.....	1
Geriatría.....	1, 5, 9, 10
Infectología.....	6
Inmunología.....	1
Medicina Familiar.....	B, 7-9
Medicina Farmacéutica.....	A, 1
Medicina Interna.....	B, 1, 2, 4-6, 8, 9
Nutrición.....	B
Obstetricia y Ginecología.....	7
Oncología.....	3
Ortopedia y Traumatismo.....	A
Pediatría.....	7, 8
Salud Mental.....	3, 4-10
Salud Pública.....	A, 3, 6





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

SIIC, Consejo de Dirección:

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

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Director científico

Roberto Rey

Fuentes científicas

Academic Radiology	European	Journal of Pediatrics
Acta Neurologica Belgica	Neuropsychopharmacology	Journal of Receptor and Signal Transduction
Acta Neurologica Belgica	Expert Review of Neurotherapeutics	Journal of the Neurological Sciences
Acta Paediatrica	Fortschritte der Neurologie Psychiatrie	Medicina Paliativa
American Journal of Neuroradiology	Glia	Nature Reviews Neuroscience
Anesthesia & Analgesia	Gynecologic Oncology	Network: Computation in Neural Systems
Annals of Indian Academy of Neurology	Headache	Neuroendocrinology
Annual Review of Neuroscience	International Journal of Neuroscience	Neurology India
Archives de Pédiatrie	Interventional Neuroradiology	Neuromuscular Disorders
Archives of Disease in Childhood	Jornal de Pediatria	Neuroradiology Journal
Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine	Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation	Neuroscience
Archivos Argentinos de 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: Pediatrics	Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
CNS Drug Reviews	Journal of Neurosurgery: Spine	Scandinavian Journal of Rheumatology
CNS Drugs	Journal of Neurovirology	Sleep Medicine Reviews
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Journal of Paediatrics and Child Health	Stroke
European Journal of Neurology	Journal of Pain and Symptom Management	Thrombosis Journal
European Journal of Pain	Journal of Pediatric Neurology	Thrombosis Research
European Journal of Pain Supplements	Journal of Pediatric Neurosciences	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 - Citicolina en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. Una revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos controlados

Citicoline for Treatment of Head Trauma. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Controlled Trials



Julio J. Secades
Asesor médico, Grupo Ferrer, Barcelona, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 18/4/2013 - Aprobación: 21/9/2013

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

Abstract

Background: *Citicoline is a neuroprotective/neurorestorative drug used in several countries for the treatment of traumatic brain injury. After the publication of the controversial COBRIT trial, the use of citicoline has been questioned in this use, then it has been considered as necessary proceed to do a systematic review to evaluate if citicoline is effective in the treatment of patients with traumatic brain injury. Methods: A systematic search was performed on Medline, Embase, and Ferrer Group database to identify all published, unconfounded, comparative clinical trials of citicoline in acute phase head injured patients. Results: 12 controlled trials enrolling 2 706 patients were identified. Under the random-effects model, the meta-analysis shows an 1.815 (IC 95%: 1.302-2.530) in favour of citicoline in the rates of independence, using as measure the Galsgow Outcome Scale. The effect of citicoline has been diluted across the time in parallel with the improvement of the standard of care of this kind of patients, as demonstrated by the cumulative meta-analysis technique. Conclusion: Formal meta-analysis of comparative trials of citicoline in traumatic brain injury shows a beneficial treatment effect, without safety concerns.*

Key words: CDPcholine, citicoline, head injury, traumatic brain injury, pharmacological treatment, neuroprotection, systematic review, meta-analysis

Resumen

Introducción: La citicolina es un fármaco neuroprotector-neurorestaurador que se utiliza en diversos países para el tratamiento de los traumatismos craneales. Tras la publicación del estudio COBRIT, muy controvertido metodológicamente, se ha visto cuestionado el uso de la citicolina en esta indicación, por lo que ha sido necesario realizar una revisión sistemática de cara a evaluar si realmente el tratamiento en fase aguda con citicolina supone algún beneficio al paciente afectado de una lesión cerebral traumática. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase y la base de datos del Grupo Ferrer para identificar todos los estudios comparativos con citicolina en esta indicación. **Resultados:** Se encontraron 12 estudios válidos para su inclusión en el metanálisis, con 2 706 pacientes tratados en la fase aguda. Bajo el modelo de efectos aleatorios, el metanálisis demuestra que el uso de citicolina se asocia con una mejor tasa de independencia, valorada con la escala de recuperación de Glasgow o equivalente, con un *odds ratio* (OR) de 1.815 (IC 95%: 1.302-2.530). Con el uso de la técnica del metanálisis acumulado se pone de manifiesto que el efecto del tratamiento con citicolina se ha podido ir diluyendo a lo largo del tiempo, en paralelo con las mejoras adquiridas en el tratamiento basal estándar de este tipo de pacientes. **Conclusión:** El metanálisis formal de citicolina para el traumatismo craneoencefálico demuestra un efecto beneficioso del tratamiento, sin que haya que considerar problemas de seguridad asociados.

Palabras clave: CDPcolina, citicolina, traumatismo craneoencefálico, lesión cerebral traumática, tratamiento farmacológico, neuroprotección, revisión sistemática, metanálisis

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un importante problema de salud en todo el mundo,¹⁻⁴ es la principal causa de muerte no relacionada con el cáncer en las personas de hasta 40 años³ y, entre los sobrevivientes a la lesión cerebral traumática, hasta un 43% presenta algún tipo de incapacidad residual asociada.¹

Entre las causas principales de TCE se encuentran los accidentes de tránsito, los deportes, las caídas, los accidentes laborales y las agresiones, estas últimas incluyen

las lesiones por armas, tanto de fuego como de otro tipo, y las causadas por explosivos. Gracias a las mejoras en la protección de los ocupantes de los vehículos y a otras medidas preventivas, se ha conseguido reducir el número de muertes asociadas con lesiones cerebrales traumáticas,^{2,3} especialmente en los Estados Unidos y Europa, pero aún es necesario reducir su incidencia.

Por otra parte, existe la necesidad de reducir la gravedad de la morbilidad asociada con los TCE y de mejorar la recuperación de los pacientes que han sufrido este tipo de

lesiones. El tratamiento de los TCE ha mejorado ostensiblemente en los últimos años,⁵ lo que a su vez ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Entre las posibilidades de tratamiento farmacológico de la lesión cerebral traumática se encuentra la citicolina o CDP-colina, un fármaco neuroprotector-neurorregenerador que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia apto para el tratamiento de las lesiones cerebrales asociadas con TCE, isquemia y envejecimiento,^{6,7} aunque su papel en el tratamiento del TCE se ha visto cuestionado tras la publicación del estudio COBRIT,⁸ por ser un ensayo controvertido.⁹

Dado que la citicolina se está utilizando en numerosos países para el tratamiento de los TCE, se ha creído necesario realizar una revisión sistemática de todos los estudios clínicos comparativos disponibles acerca del empleo de citicolina en el tratamiento de los TCE, para evaluar si existe suficiente evidencia que justifique su uso en esta indicación, lo que constituye el objetivo de la presente revisión.

Material y métodos

Para completar esta revisión sistemática se realizó una búsqueda exhaustiva, con las palabras clave adecuadas, de todos los estudios clínicos disponibles sobre el uso de citicolina en el tratamiento de los TCE en fase aguda en las bases de datos disponibles (Medline y Embase), así como en la base de datos bibliográfica del Grupo Ferrer, la compañía comercializadora del producto en diversos países.

Para ser incluidos en el metanálisis los trabajos debían estudiar el efecto de la citicolina en la fase aguda del traumatismo craneal, ser por lo menos comparativos y disponer de datos de independencia, valorados con la escala de recuperación de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale* [GOS]) o similar. No se consideraron limitaciones de edad ni sexo en los participantes en los estudios, así como no se limitó el idioma de los artículos seleccionados, por lo que se consideraron válidos aquellos que cumplieran con las premisas de selección, escritos en cualquier idioma. En caso necesario, los artículos se traducirían al español o al inglés.

Para la realización del metanálisis se ha decidido usar el valor de corte de la GOS de 4-5, lo que refleja una recuperación excelente o con mínimas secuelas, y que garantiza un estado de independencia tras el TCE. En caso de no disponer de los puntajes en la GOS, se intentó analizar el grado de independencia con los datos disponibles y equipararlos a los de la GOS.

Para la realización del metanálisis se utilizó el software MetaAnalyst, versión Beta 3.13, desarrollado por el *Tufts Medical Center*, perteneciente al grupo EPC (*Evidence-based Practice Centers*). Los resultados se expresaron en forma de cociente de probabilidades (*odds ratio* [OR]).

Dado que, presumiblemente, los estudios serían heterogéneos, el análisis principal del metanálisis se basó en el método de efectos aleatorios, si bien se comprobó la coherencia de los resultados con el método de efectos fijos, de tal modo que si los resultados obtenidos con los dos métodos tenían la misma dirección, podíamos considerarlos como válidos. Si hubiese diferencias significativas

Tabla 1

Estudio	Año	n	Gravedad	Comparador	Dosis
Misbach ¹⁰	1978	80	Moderado a grave	Placebo	300 mg IV x 14 d
Espagno y col. ¹¹	1979	46	Grave	Placebo	250 mg IV o IM x 20 d
Richer y col. ¹²	1980	60	Grave	Placebo	750 mg IV o IM x 20 d
Cohadon y col. ¹³	1982	60	Grave	Placebo	750 mg IV o IM x 20 d
Lecuire y col. ¹⁴	1982	25	Moderado a grave	Meclofenoxato	750 mg IV x 10 d
Lecuire ¹⁵	1985	40	Moderado a grave	Piracetam	750 mg IV x 10 d
Ogashiwa y col. ¹⁶	1985	101	Grave	Control	1 000 mg IV x 7 d
Raggueneau y col. ¹⁷	1988	921	Grave	Control	500-750 mg IV x 20 d
Calatayud y col. ¹⁸	1991	216	Moderado a grave	Control	3-4 g IV x 4 d 2 g PO x 26 d
Lozano ¹⁹	1991	78	Moderado a grave	Control	3-6 g IV x 14 d
Aniruddha y col. ²⁰	2009	62	Leve	Placebo	1 g p.o. x 30 d
Zafonte y col. ⁸	2012	1 070	Leve complicado, moderado y grave	Placebo	2 g p.o. x 90 d

entre ambos métodos, los resultados del metanálisis se verían comprometidos. Los resultados del metanálisis se presentaron en los gráficos de efectos (*forest plot*) habituales y el análisis de la heterogeneidad se presentó en un gráfico tipo embudo (*funnel plot*).

Resultados

En la búsqueda realizada se detectaron 23 estudios clínicos, de los que se seleccionaron 12 como válidos para el metanálisis. La Tabla 1 muestra las características de los doce estudios seleccionados e incluidos en el metanálisis. Entre los estudios incluidos hubo seis ensayos aleatorizados y controlados con placebo,^{8,10-13,20} dos trabajos aleatorizados y comparativos con otro tratamiento activo^{14,15} y, finalmente, otros cuatro estudios que comparan el efecto de la citicolina con un grupo control no tratado con el fármaco activo.¹⁶⁻¹⁹

Entre los estudios rechazados, cuatro no fueron incluidos por no ser comparativos,²¹⁻²⁴ otros cuatro habían sido hechos en presencia de secuelas de TCE, por lo tanto, no consideraban la fase aguda,²⁵⁻²⁸ y tres trabajos que, a pesar de ser aleatorizados, controlados y favorables a la citicolina, no presentan datos para valorar la independencia en los resultados disponibles.²⁹⁻³¹

Los doce estudios seleccionados suman una muestra total de 2 706 pacientes con TCE de diversa gravedad, incluyendo casos leves, leves complicados, moderados y graves, y tratados con citicolina, con dosis que van desde los 250 mg al día hasta los 6 g diarios, usando tanto la vía oral como vías parenterales para su administración, y con una duración del tratamiento comprendida entre 7 y 90 días.

Según el metanálisis formal, basado en el método de efectos aleatorios (Figura 1), el uso de citicolina se asocia con una mejor tasa de independencia, con un OR de 1.815 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.302-2.530), pero con una heterogeneidad significativa ($I^2 = 54.6\%$; $p = 0.001$; Figura 2) debida principalmente a la diferencia temporal en que se llevaron a cabo las diferentes in-

vestigaciones incluidas en el metanálisis. Entre el primer estudio, que se publicó en 1978, y el último, aparecido en 2012, hay 34 años de diferencia. Esta diferencia temporal se asocia indefectiblemente con la evolución en el tratamiento estándar de los TCE a lo largo del tiempo, lo que puede interferir con el efecto del tratamiento con citicolina, de forma que el efecto del fármaco se pueda haber ido diluyendo a lo largo del tiempo, en paralelo con la mejoría del tratamiento estándar. Esto se refleja en la Figura 3, que, mediante la técnica del metanálisis acumulado permite ver la evolución del efecto del tratamiento a lo largo del tiempo, reduciéndose el tamaño del efecto y concretándose su intervalo de confianza, aunque éste permanece significativo.

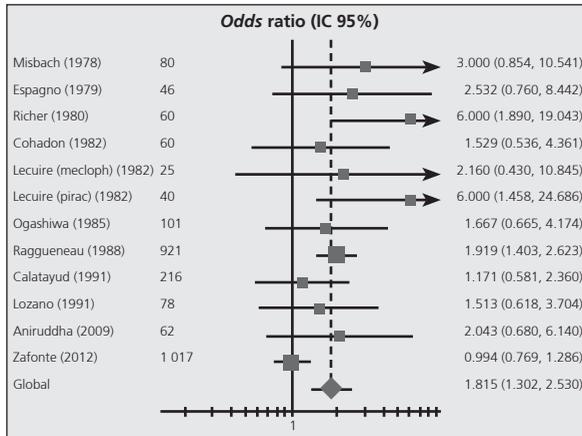


Figura 1

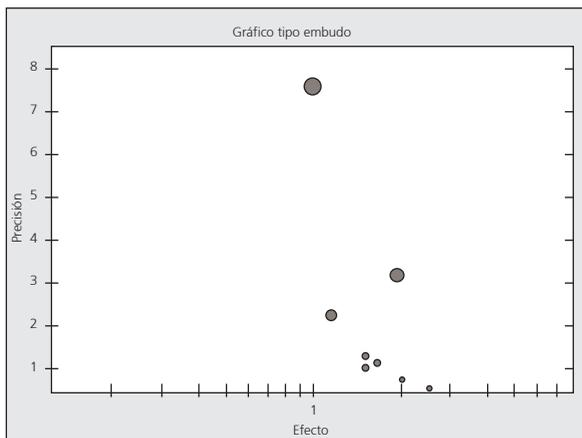


Figura 2

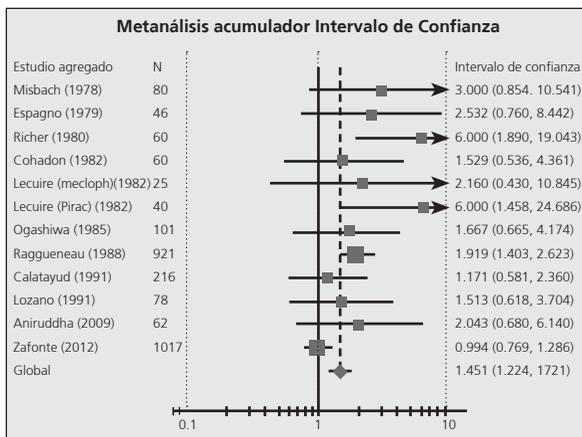


Figura 3

Al repetir el análisis con el método de efectos fijos (Figura 4), el OR obtenido fue de 1.451 (IC 95%: 1.224-1.721), que se corresponde con un resultado igualmente significativo y favorable a la citicolina, en cuanto a la recuperación funcional de los pacientes afectados por TCE.

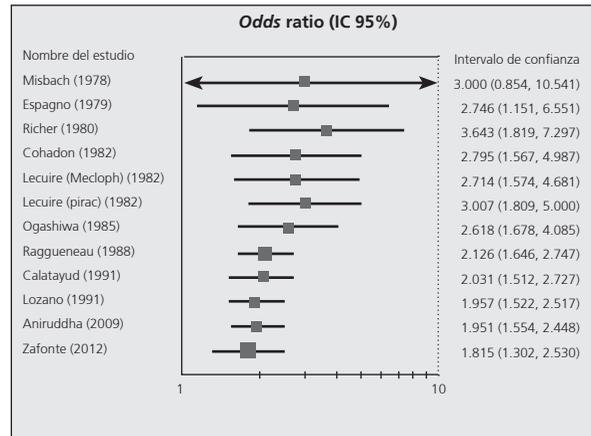


Figura 4

Discusión

La citicolina es un fármaco comercializado y utilizado en más de 60 países, incluida casi toda Latinoamérica, para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos y sus secuelas.

Los estudios experimentales han demostrado que la citicolina tiene un efecto pleitrópico sobre los mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología de la lesión cerebral, ya sea isquémica o traumática,⁶ que en sí sólo difieren en el origen del proceso, compartiendo la gran mayoría de eventos.³²

En general, el tratamiento con citicolina en pacientes con TCE se ha caracterizado con una mejoría del pronóstico y de la calidad de vida, junto con una reducción de la estadía hospitalaria y de la necesidad de rehabilitación,⁶ fase en la que también ha demostrado ser un tratamiento coadyuvante de utilidad.²⁶⁻²⁸ No obstante, estos resultados se han visto cuestionados tras la publicación reciente de los resultados neutros del estudio COBRIT.⁸ Ese estudio es, efectivamente, el de mayor envergadura realizado hasta el momento con citicolina para esta indicación, pero no está carente de defectos metodológicos que cuestionan seriamente su validez y aplicabilidad.

En primer lugar, se debe considerar que el COBRIT fue un estudio independiente, financiado por los *National Institutes of Health* estadounidenses, lo que implica un presupuesto limitado. Parece ser que una de las consecuencias de la limitación presupuestaria fue la acotación del tamaño muestral del estudio, por lo que los investigadores asumieron un efecto previsible del tratamiento con un OR de 1.4, con lo que el tamaño muestral "entraba" dentro del presupuesto. De otro modo, si hubiesen utilizado un OR más razonable, el tamaño muestral se habría aumentado y no hubiesen tenido suficiente financiación. Otro de los aspectos metodológicos que se pueden cuestionar es la inclusión de pacientes con TCE desde leve complicado a grave, que son poblaciones diferentes, con fisiopatologías distintas, lo que disminuye la potencia de los resultados.

Tampoco podemos obviar el hecho de utilizar el tratamiento por vía oral/enteral, sobre todo en los pacientes más graves, ya que este hecho puede interferir con la biodisponibilidad del medicamento en la fase aguda de este

tipo de lesiones. Pero quizás el punto más controvertido del estudio COBRIT haya sido el bajísimo cumplimiento terapéutico, ya que sólo el 44.4% de los pacientes tomó más del 75% de la medicación prevista; en otras palabras, menos de la mitad de los pacientes recibieron la dosis terapéutica de citicolina. Con estas premisas, no se puede considerar el estudio COBRIT como el estudio "definitivo" para valorar el efecto de la citicolina en pacientes con TCE.

Ante la situación creada tras la publicación del estudio COBRIT, se ha creído interesante valorar si realmente la citicolina es un tratamiento eficaz en los TCE, y para ello se han utilizado las herramientas de la medicina basada en la evidencia (MBE). El metanálisis realizado, que incluyó todos los estudios comparativos detectados, demuestra que la citicolina sigue teniendo un papel en el enfoque terapéutico de la lesión cerebral traumática en aquellos países en que está autorizado el medicamento en esta indicación. No obstante, los resultados obtenidos con las técnicas de MBE deberían servir de guía u orientación so-

bre cómo actuar en la práctica diaria, pero mucho más importante es la propia experiencia sobre el uso de determinadas técnicas y tratamientos.

Sin embargo, al igual que se ha comentado en el caso del tratamiento de los accidentes cerebrovasculares tras la presentación de los resultados neutros del estudio ICTUS,³³ parece ser que el efecto de la citicolina se puede haber ido diluyendo en paralelo con las mejoras del tratamiento estándar de estos pacientes,^{33,34} como hemos intentado demostrar con el metanálisis acumulado presentado en el presente artículo. Tampoco se debería desdeñar la seguridad demostrada por la citicolina en todos los estudios realizados, así como en la práctica diaria.^{6,8,10-31,33}

En conclusión, con los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática, se puede afirmar que la citicolina tiene fundamentos suficientes para su utilización en el tratamiento de los TCE y se debería considerar como una herramienta terapéutica válida en aquellos países donde el medicamento está aprobado.

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

¿Consideraría la posibilidad de utilizar un tratamiento neuroprotector eficaz en el tratamiento de la isquemia cerebral para la lesión cerebral traumática?

A: No, porque son enfermedades diferentes; B: No, porque la fisiopatología es muy diferente; C: No existen tratamientos neuroprotectores eficaces; D: Sí, pues la fisiopatología es muy similar.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/138139

Cómo citar este artículo: Secades JJ. Citicolina en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. Una revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos controlados. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(3):4-7, Sep 2013.

How to cite this article: Secades JJ. Citicoline for Treatment of Head Trauma. *Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Controlled Trials*. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(3):4-7, Sep 2013.

Conflicto de intereses: El autor es trabajador a tiempo completo en una compañía farmacéutica comercializadora del medicamento objeto del artículo de revisión.

Bibliografía

- Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 25(2):72-80, 2010.
- Leibson CL, Brown AW, Ransom JE, et al. Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study. *Epidemiology* 22(6):836-844, 2011.
- Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for traumatic brain injury-related deaths. United States, 1997-2007. *MMWR Surveill Summ* 60(5):1-32, 2011.
- Terrio H, Brenner LA, Ivins BJ, et al. Traumatic brain injury screening: preliminary findings in a US Army Brigade Combat Team. *J Head Trauma Rehabil* 24(1):14-23, 2009.
- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 7:728-41, 2008.
- Secades JJ. Citicolina: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol* 52(Suppl 2):s1-62, 2011.
- Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicolina: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 80(1):12-23, 2002.
- Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, et al. Effect of citicolina on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicolina Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA* 308(19):1993-2000, 2012.
- Adibhatla RM. Citicolina in stroke and TBI clinical trials. *Nat Rev Neurol* 9:173, 2012.
- Misbach J, Andradi S, Harahap TP, Soemargo S, Markam S. Double-blind trial of nicholin (CDP-choline) on the patients with severe head injury. Biannual Meeting of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, November 6-8, 1978, Surabaya (Indonesia).
- Espagno J, Tremoulet M, Gigaud M, Espagno Ch. Etude de l'action de la CDPcholine dans les troubles de la vigilance post-traumatique. *La Vie Médicale* 3:195-6, 1979.
- Richer E, Cohadon F. Essai thérapeutique d'un précurseur des phospholipides sur le traitement des comas traumatiques graves. Symposium International: Souffrance cérébrale et précurseurs des phospholipides. Paris, 1980.
- Cohadon F, Richer E, Poletto B. Etude d'un précurseur des phospholipides dans le traitement des comas traumatiques graves [A precursor of phospholipids in the treatment of severe traumatic comas]. *Neurochirurgie* 28:287-90, 1982.
- Lecuire J, Duplay J. Sperimentazione in doppio cieco della citicolina versus meclofenossato in pazienti colpiti da trauma cranico. *Giorn Ital Ricerche Clin Terapeut* 3:51-5, 1982.
- Lecuire J. Traumatismes crâniens: Etude comparative Piracetam-CDPcholine. *C R Ther Pharmacol Clin* 3(30):3-7, 1985.
- Ogashiwa M, Sano K, Manaka S, Kitamura K, Kagawa M, Takeuchi K. Effectiveness of CDPcholine on disturbance of consciousness (DOC): 1.- An experimental study of concussive head injury in mice. 2.- A controlled trial in patients with DOC. V Zappia y cols. eds.: Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine. Elsevier Science Publ Co, NY, pp: 319-27, 1985.
- Raggueneau JL, Jarrige B. Enquête nationale sur les suites des traumatismes crâniens graves: Analyse des 219 traumatismes traités par la CDP-choline [National inquiry on the outcome of severe head injuries: analysis of 921 injured patients treated with CDP-choline]. *Agressologie* 29:439-43, 1988.
- Calatayud Maldonado V, Calatayud Pérez JB, Aso Escario J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 103(Suppl.):S15-8, 1991.
- Lozano R. CDP-choline in the treatment of cranio-encephalic traumata. *J Neurol Sci* 103(Suppl.):S43-7, 1991.
- Aniruddha TJ, Pillai S, Devi BI, Sampath S, Chandramouli BA. Role of citicolina in the management of mild head injury. *Indian J Neurotrauma* 6:49-52, 2009.
- Moriyama M, Tsukumo T, Nakagawa Y. Effects of CDP-choline on head trauma. *Gendai No Rinsho* 1:114-120, 1967.
- Oka M, Oku N, Kujiraoka Y, Yoshida S, Higashiguchi H. The effects of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on patients with head injury. *Shinryo to Shinyaku* 3(7):1101-4, 1968.
- Lecuire J, Duplay J. Sperimentazione della citicolina in un campione di 154 traumatizzati cranici. *Giorn Ital Ricerche Clin Terapeut* 3:61-7, 1982.
- De Blas A, Martínez-Cubells J, Hernando C. Valoración de la efectividad de la citicolina en el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos. *Med Clin (Barc)* 87(Supl.1):41-4, 1986.
- Levin HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *J Neurol Sci* 103(Suppl.):S39-42, 1991.
- León-Carrión J, Domínguez JM, Murillo F, Domínguez MR, Muñoz MA, Forastero P. Advances in the treatment of memory deficits after brain injury: the role of citicolina. 3rd World Congress on Brain Injury, Quebec, Canadá, Junio, 1999.
- León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Morales MR, Muñoz-Sánchez MA. Normalization of memory-related cerebral blood flow in severe traumatic brain injury patients and improvements of memory induced by citicolina (CDP-choline): the role of a pro-cognitive drug. ICRAN'99, Taipei (Taiwán), Noviembre, 1999.
- León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Morales MR, Muñoz-Sánchez MA. The role of citicolina in neuropsychological training after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 14:33-40, 2000.
- Carcassonne M, Letourneau J. Etude en double insu du Rexort en neurotraumatologie infantile. *Vie Médicale* 12:1007, 1979.
- Lazowski T, Kierul K, Bartnicki M, Mayzner-Zawadzka E, Toczyłowska B, Ryba M, Lewandowski Z. Effects of citicolina treatment in patients with isolated head trauma: a randomized trial. *Critical Care* 7(Suppl 2):P078, 2003.
- El Reweny EM, Okasha A, Hafez A. The neuroprotective effect of citicolina (CDP choline) in patients with traumatic brain injury, 25th ESICM Annual Congress, Lisboa, Portugal, Octubre 2012.
- Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma - different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 39:55-73, 2002.

B - Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia

Metabolic Syndrome and Health-Related Quality of Life in Patients with Schizophrenia

“La asociación entre síndrome metabólico y actividad física refuerza la importancia de incidir sobre los hábitos de vida saludables y la necesidad de intervenciones para promover la actividad física habitual en los pacientes con esquizofrenia.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Leticia Medeiros-Ferreira

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.	

Barcelona, España (especial para SIIC)

SIIC: A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia es menor que la observada en la población general. ¿A qué se debe esta diferencia?

LMF: Allebeck, en su ya clásico artículo *Schizophrenia: a life-shortening disease* (1989), corrobora una de las observaciones epidemiológicas mejor reproducidas en el campo de la esquizofrenia: las personas que padecen esquizofrenia mueren prematuramente. El Consenso Español sobre la Salud Física de los Pacientes con Esquizofrenia, en su recopilación y consenso de las prácticas psiquiátricas en este campo, ha revisado la bibliografía publicada en la base de datos Medline hasta 2006. Los autores concluyen que el síndrome metabólico (SM) es 2 a 4 veces más prevalente en esta población. Esto se debe, principalmente, a la presencia de factores de riesgo metabólico y cardiovascular relacionados con la propia enfermedad (alteración del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal), el estilo de vida (dieta inadecuada, tabaquismo y falta de actividad física) y el tratamiento antipsicótico de forma desmesurada. Esto es: altas dosis de fármacos por un tiempo excesivo, práctica de polifarmacia antipsicótica y falta de adaptación del tratamiento a la necesidad individual y a los antecedentes del sujeto que padece esquizofrenia.

Se hace énfasis en que el SM aumenta el riesgo cardiovascular en mayor magnitud que cada uno de sus componentes por separado. ¿Qué factores se asocian con mayor prevalencia de SM en los pacientes esquizofrénicos?

El SM es un cuadro clínico multifactorial reconocido desde hace más de 80 años en la bibliografía médica, pero cuya prevalencia e incidencia han aumentado en los últimos años, sobre todo en las sociedades occidentales, y también en las orientales con patrones alimentarios y de estilos de vida cada vez más globalizados. En la población con esquizofrenia, el SM crece en importancia debido a la posible asociación con el tratamiento antipsicótico. Nuestro equipo encontró una prevalencia de SM de un 36.8% entre los individuos afectados por esquizofrenia. Esta cifra está en concordancia con las de otros estudios de prevalencia. También observamos una asociación directa entre SM y antecedentes personales de dislipidemia y de diabetes mellitus. Los sujetos con SM presentaban mayor peso, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal (PAb), presión arterial (PA), niveles de triglicéridos y glucosa y menor tasa de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La presencia de antecedentes personales de dislipidemia y de diabetes mellitus y su relación con el SM refuerzan la importancia de investigar estos cuadros clínicos en las personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con anterioridad a la elección de un tratamiento farmacológico.

¿Cuáles variables reducen la calidad de vida en general y la calidad de vida relacionada con la salud en particular en la esquizofrenia?

Es sabido que el impacto de la esquizofrenia sobre la calidad de vida (CV) del individuo conlleva frecuentemente un peor funcionamiento, dado su carácter crónico, la falta de un tratamiento plenamente eficaz y los efectos adversos de éste. La compleja relación también se debe a

factores más específicos de la esquizofrenia, como los síntomas positivos, negativos y afectivos, la falta de *insight* y el estigma social.

La importancia de estudiar la CV refleja la necesidad de acceder a la perspectiva del sujeto a la hora de conocer el impacto de una enfermedad y planificar estrategias de tratamiento que mejoren su situación vital y cotidiana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) postuló en 1995 que la CV es el resultado de las "*individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live, and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns*". La definición de la CV relacionada con la salud (CVRS) sería la "*evaluación subjetiva del paciente orientada hacia su entorno y centrada en el impacto de su salud sobre su capacidad de vivir la vida de forma satisfactoria*" (Bullinger y col., 1993). En nuestro estudio hemos tratado de forma indistinta los dos conceptos, dado que la bibliografía disponible así lo había hecho.

Por favor, describa los métodos del estudio efectuado.

Hemos estudiado la asociación entre el SM y la CVRS en individuos con esquizofrenia dado que esta relación se halla muy poco documentada. Optamos por un estudio de tipo observacional, analítico y transversal, en el cual el objetivo principal fue investigar la asociación entre SM y CVRS en una muestra de sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (según los criterios del DSM-IV) atendida en el centro de salud mental de la red pública de Barcelona/Cataluña/España. Los objetivos secundarios fueron: estimar la prevalencia de SM en la muestra de estudio, analizar el nivel de desempeño/discapacidad y su relación con el SM en la muestra estudiada, analizar el nivel de desempeño/discapacidad y su relación con la CVRS de los sujetos. Fueron evaluados 76 individuos que dieron previamente su consentimiento informado. Se registraron sus características sociodemográficas, estilo de vida, sintomatología psicótica (PANSS), funcionamiento global (GAF), escala de CVRS subjetiva (EQ-5D), medidas antropométricas y análisis de sangre. El SM fue evaluado según los criterios del NCEP (2005). El estudio se realizó bajo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki.

De acuerdo con los resultados, ¿qué factores se asociaron en forma significativa con el SM en los pacientes estudiados?

Se encontró una relación positiva entre el SM y la presencia de antecedentes personales de dislipidemia ($p = 0.002$) y de diabetes mellitus ($p = 0.006$). Los sujetos con SM tuvieron mayor peso ($p < 0.0005$), IMC ($p < 0.0005$), perímetro abdominal ($p < 0.0005$), PA sistólica y diastólica ($p < 0.0005$ y $p = 0.001$, respectivamente), triglicéridos ($p < 0.0005$) y glucosa ($p = 0.002$) y menor tasa de HDLc ($p = 0.001$). También el SM estuvo asociado de forma directa con la edad ($p = 0.035$) y con la situación laboral de inactividad (falta de trabajo, jubilación o incapacidad laboral de cualquier tipo) ($p = 0.042$). La monoterapia antipsicótica fue la práctica más frecuente (56.8%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 46.0-67.6). En el subgrupo con SM, un 39.3% de los individuos estaban bajo tratamiento antidepresivo, un 67.9% con ansiolíticos/hipnóticos y un 35.7% con eutimizantes. El 21.4% se encontraba bajo tratamiento con

anticolinérgicos y fármacos para la dependencia de alcohol (naltrexona y disulfiram).

¿Se encontraron diferencias en la comparación de las dimensiones del cuestionario EQ-5D entre los distintos subgrupos?

Las comparaciones de las dimensiones del EQ-5D entre los subgrupos de SM no muestran diferencias significativas. Sin embargo, la dimensión de "cuidado personal" mostró un *odds ratio* (OR) de 3.96 ($p = 0.09$) y la de "ansiedad/depresión" un OR de 0.47 ($p = 0.27$), lo que sugiere una tendencia de SM que se asocia con un mejor cuidado personal y una menor ansiedad/depresión. La escala analógica visual del EQ-5D muestra una interacción entre SM y actividad física, en el sentido de que los sujetos que presentan SM y practican actividad física refieren mejor autopercepción de salud, lo que refuerza la importancia de promover hábitos saludables y el tratamiento del SM desde una perspectiva interdisciplinaria.

¿Cuál fue el vínculo entre la presencia de SM y la actividad laboral en los participantes del ensayo?

Las características sociodemográficas y clínicas son una descripción del perfil más frecuente de usuario del programa de atención a la población con trastornos mentales graves de nuestro centro. Consideramos que el SM y la inactividad laboral se relacionan con el tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad, además de vincularse con el hecho de que, en España, los usuarios con el grado de disminución psíquica reconocido por esquizofrenia reciben una prestación económica que en la mayoría de los casos no les permite acceder al mercado de trabajo ordinario.

En función de los hallazgos del estudio, ¿existió una asociación entre el SM y el consumo de sustancias psicoactivas o la terapia con psicofármacos?

No fue posible comprobar la asociación de SM con el consumo de sustancias psicoactivas o la terapia con psicofármacos (divididos por categorías: antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, eutimizantes, otros), probablemente por el tamaño de la muestra ($n = 76$). Además, no hemos controlado la variable consumo/abuso de sustancias psicoactivas con parámetros sanguíneos, es decir que sólo teníamos la versión del paciente acerca de si hacía uso o no de alguna sustancia. Sin embargo, el 65.8% de los sujetos presentaban dependencia de la nicotina, y esto confirma la alta prevalencia de tabaquismo en esta población. Los resultados sobre la asociación de SM y sustancias psicoactivas en la bibliografía médica son dispares. Por otra parte, hay información sobre la participación de ciertos antipsicóticos en el incremento del riesgo de alteraciones metabólicas que, añadido a hábitos poco saludables y a una predisposición genética, culmina en la aparición de SM.

Se destaca la ausencia de estudios previos de evaluación de la repercusión del SM sobre la CVRS en estos pacientes. ¿Qué aportes surgieron en el presente estudio?

Éste es un terreno poco explorado. El análisis cuantitativo de un concepto abstracto y multidimensional como la CVRS (que guarda relación con el contexto sociocultural e histórico de donde proviene el individuo) es una tarea compleja de llevar a cabo con las herramientas de las que

se dispone en la actualidad y, probablemente, éste es el motivo por lo cual todavía no existe este tipo de estudios. Los hay que analizan el SM y la CVRS, el SM y la esquizofrenia, la esquizofrenia y la CVRS. La expresión de la CV/CVRS podría estar condicionada más por las limitaciones psíquicas (cuadro psiquiátrico) que por las físicas (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia u obesidad), según el instrumento utilizado. No existe un instrumento específico para evaluar el SM y la CVRS en individuos con esquizofrenia, hasta donde tenemos conocimiento. Consideramos importante la creación de instrumentos específicos, con énfasis en la versión subjetiva del individuo.

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de estudios similares efectuados en países de habla hispana? ¿Cree que es posible extrapolar los resultados obtenidos a otros grupos de pacientes con afecciones de la salud mental? ¿Por qué?

Sí, de hecho hay mucho escrito sobre la prevalencia del SM y sobre la influencia de la CV y la CVRS en diversas afecciones de la salud mental en distintos países y lenguas. Hay artículos efectuados en naciones de habla hispana, pero no tenemos conocimiento de un algún artículo exactamente igual al nuestro. La novedad de nuestra investigación fue el contexto y los objetivos en especial, es decir, un estudio en el mundo real con sujetos reales en el marco de un Protocolo de Salud Física y Riesgo Metabólico creado *ad hoc* de forma interdisciplinaria (enfermería y psiquiatría) y sin la participación de la industria farmacéutica.

En relación con los aspectos académicos, ¿considera que debería incrementarse la capacitación en enfermedad cardiometabólica en la formación de los especialistas en salud mental?

Rotundamente, sí. Considero que debería incrementarse la capacitación en enfermedades orgánicas que están asociadas con los procesos psíquicos; es decir, no sólo las cardiometabólicas, como las endocrinas (por ej., las alteraciones del funcionamiento de la tiroides), los trastornos inmunitarios (como el lupus eritematoso sistémico o la

artritis reumatoidea) o las dermatológicas (como la urticaria, la psoriasis o las dermatitis), sólo por citar algunas. Considero que los especialistas en salud mental, sobre todo los psiquiatras, deben tener conocimientos más amplios sobre procesos orgánicos, así como los médicos de atención primaria deben tener conocimientos sobre los procesos psíquicos que generan, involucran o modifican el curso de las enfermedades orgánicas. No se trata de perder la especificidad de la labor de cada profesional, simplemente se trata de una mirada más global con el fin de que ésta sea realizada de forma más eficaz, menos compartimentada y más interdisciplinaria.

A modo de conclusión, por favor sugiera recomendaciones para la práctica clínica a partir de los resultados de este ensayo.

El SM es un importante problema de salud pública, especialmente en este colectivo de sujetos, dada la alta morbimortalidad que conlleva el tratamiento con antipsicóticos, así como la propia esquizofrenia. En nuestro estudio, la asociación entre SM y actividad física refuerza la importancia de incidir sobre los hábitos de vida saludables y la necesidad de intervenciones para promover la actividad física habitual, sea de forma individualizada, en las visitas de seguimiento con el psiquiatra y la enfermera de referencia, o con la creación de programas de salud física y de prácticas deportivas en los centros de salud mental o en los centros de rehabilitación psicosocial.

Las principales motivaciones de nuestro Protocolo de Salud Física y Riesgo Metabólico fueron el interés en mejorar el pronóstico de la esquizofrenia a largo plazo, la necesidad de fomentar buenos hábitos de salud y el objetivo de minimizar el aumento de la mortalidad por la presencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con la elección de tratamiento antipsicótico. La búsqueda de una mejor CV fue el hilo conductor de esta estrategia terapéutica, al igual que la redacción de artículos científicos, la diseminación de los resultados y la sistematización del conocimiento adquirido en estos años de trabajo interdisciplinario entre psiquiatría, enfermería y medicina de familia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.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 comorbilidades es muy frecuente en los individuos con síndrome metabólico y esquizofrenia?

A: La adicción a la heroína; B: El trastorno generalizado del desarrollo; C: El tabaquismo; D: Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136195

La Dra. Leticia Medeiros-Ferreira forma parte del Equipo del Protocolo de Salud Física y Riesgo Metabólico, junto con Jordi E. Obiols, José Blas Navarro, Antonio Zúñiga, Rosanna Romani, Juan Carlos Valdearcos y Jacobo San Miguel.

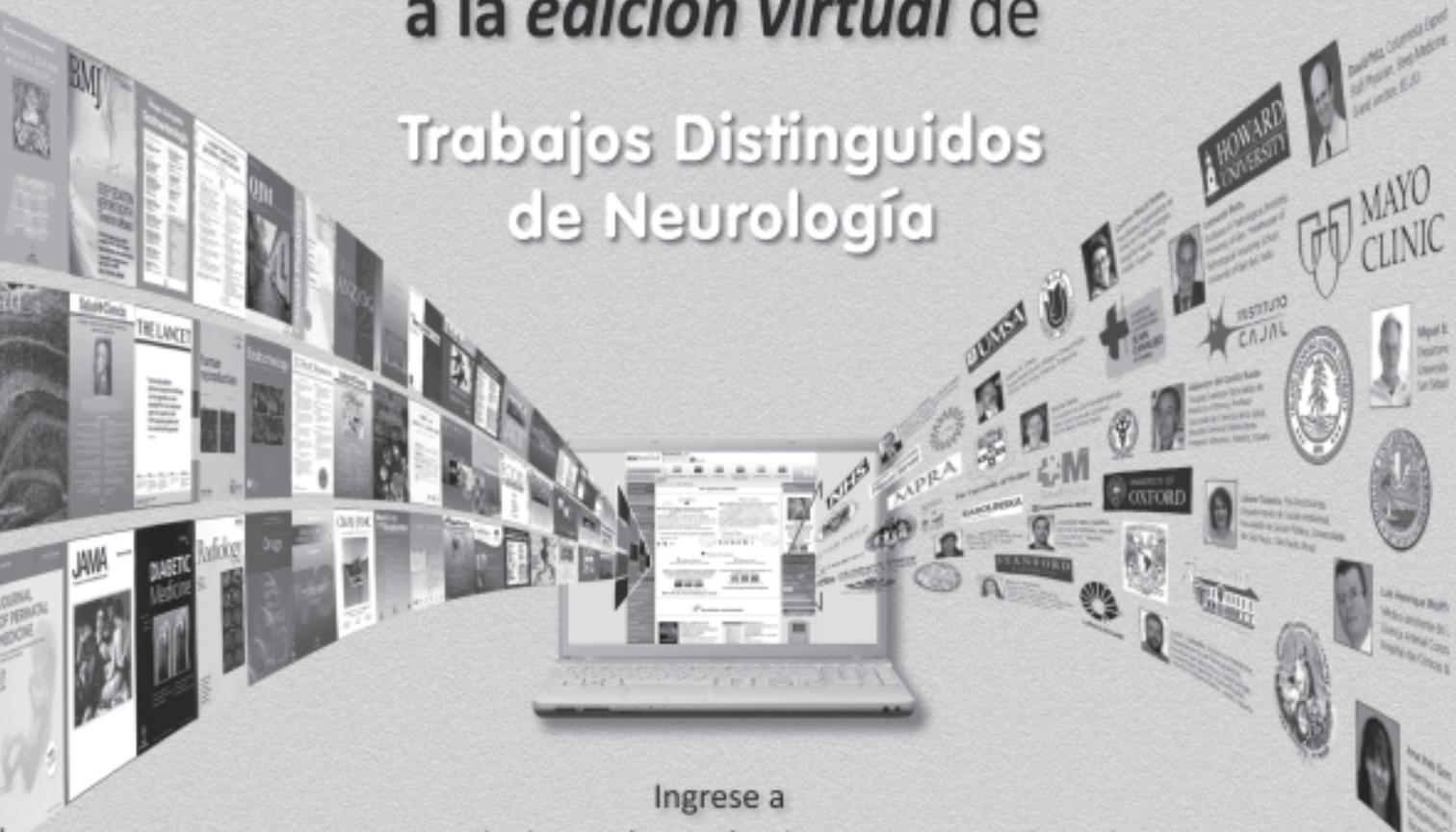
Cómo citar este artículo: Medeiros-Ferreira L. Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(3):8-10, Sep 2013.

How to cite this article: Medeiros-Ferreira L. Metabolic Syndrome and Health-Related Quality of Life in Patients with Schizophrenia. *Trabajos Distinguidos Neurología* 3(3):8-10, Sep 2013.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

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

1 - Seguridad, Tolerabilidad y Respuesta de Anticuerpos de la Inmunoterapia Activa A β con CAD106 en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer: Primer Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo en Seres Humanos

Winblad D, Andreasen N, Graf A y colaboradores

Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suecia

[Safety, Tolerability, and Antibody Response of Active ABeta Immunotherapy with CAD106 in Patients With Alzheimer's Disease: Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, First-in-Human Study]

Lancet 11(7):597-604, Jul 2012

La vacuna CAD106 se asocia con un buen perfil de seguridad y con respuesta aceptable de anticuerpos contra el péptido amiloide beta en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neurológico degenerativo cuya prevalencia está en aumento, se asocia con consecuencias muy desfavorables. Aunque la etiología es multifactorial, diversos trabajos demostraron que la agregación del péptido amiloide β (A β) tiene una participación fisiopatológica decisiva, de allí que se ha prestado especial atención a aquellas intervenciones que bloquean la formación de agregados y el depósito de A β . Los estudios con ratones transgénicos revelaron que la inmunización dirigida al péptido A β retrasa la progresión de la enfermedad. Respecto de la inmunoterapia pasiva, la inmunización activa induce la producción sostenida de anticuerpos en el curso del tiempo, un fenómeno que permite prolongar los intervalos entre las administraciones.

Sin embargo, el primer trabajo clínico de fase II con pacientes con EA que recibieron inmunoterapia activa con AN1792 (A β_{1-42}) debió interrumpirse prematuramente porque el 6% de los participantes presentó meningoencefalitis, posiblemente como consecuencia de la respuesta específica de linfocitos T contra el A β . Aun así, los estudios anatomopatológicos de los pacientes inmunizados con AN1792 mostraron reducción de las placas de amiloide en el cerebro; además, los enfermos que crearon anticuerpos específicos tuvieron menor deterioro funcional. Asimismo, los niveles de proteínas tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron más bajos en los pacientes

vacunados en comparación con los sujetos que recibieron placebo. En conjunto, los resultados avalan la utilidad de la inmunoterapia, siempre y cuando se pueda anular la respuesta mediada por linfocitos T.

El CAD106 es un nuevo preparado para inmunoterapia que tiene por objetivo inducir la formación de anticuerpos contra un fragmento pequeño de A β (A β_{1-6}), un epítipo para los linfocitos B sin capacidad de estimular los linfocitos T. El péptido se conjuga con un transportador que consiste en 180 copias de la proteína de cubierta del bacteriófago Q β . En dos modelos murinos transgénicos de EA, la inmunización con CAD106 evitó en hasta un 80% la acumulación cerebral de placas de amiloide. En el presente estudio se analiza por primera vez la eficacia, seguridad y tolerabilidad y la respuesta inmunológica humoral desencadenada por CAD106 en sujetos con EA leve a moderada.

Pacientes y métodos

El estudio de fase I, a doble ciego, controlado con placebo y de 52 semanas de duración se llevó a cabo en dos centros de Suecia. Abarcó pacientes de ambos sexos de 50 a 80 años con 16 a 26 puntos en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y EA probable. En cambio, fueron excluidos los sujetos con otros trastornos neurodegenerativos asociados con demencia y los enfermos con depresión, esquizofrenia o antecedentes de enfermedad cerebrovascular en el año previo al estudio. Los pacientes en tratamiento estable con inhibidores de la colinesterasa, memantina o ambos desde al menos tres meses antes, como también los individuos tratados con antidepresivos, desde cuatro semanas o más antes de la aleatorización pudieron participar en el estudio.

En la primera cohorte, los enfermos fueron aleatoriamente asignados a recibir tres inyecciones subcutáneas de CAD106 (50 μ g) o placebo; una vez corroborada la seguridad y tolerabilidad del preparado, los sujetos de la segunda cohorte recibieron tres inyecciones de CAD106 (150 μ g) o placebo. Los pacientes fueron seguidos durante dos años, después de completadas las 52 semanas originales de la investigación.

Las inyecciones se administraron por vía subcutánea en las semanas 0, 6 y 18 en la primera cohorte y en las semanas 0, 2 y 6 en la segunda cohorte, ya que se constató una reducción en el título de anticuerpos entre las semanas 6 y 18. Aunque se planificó una fase de extensión para la segunda cohorte en la cual los enfermos recibirían una cuarta dosis de 150 μ g de



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

CAD106 o placebo en la semana 54, sólo dos pacientes ingresaron en esta fase como consecuencia de la aparición de un caso de meningitis entre los 77 monos estudiados en las investigaciones del patrocinador.

Los objetivos principales de la investigación fueron determinar la seguridad y tolerabilidad de la inmunoterapia con CAD106 y valorar la respuesta de anticuerpos específicos contra A β . Las características de los anticuerpos en suero y la concentración plasmática y en LCR de los marcadores asociados con la enfermedad fueron variables secundarias de evaluación. También se analizó el efecto del tratamiento sobre la progresión de la EA.

Los pacientes fueron sometidos a examen físico, resonancia magnética nuclear (RMN), electrocardiograma y electroencefalograma, con el propósito fundamental de detectar posibles efectos adversos.

Los niveles de anticuerpos en sangre y LCR se conocieron con enzimoimmunoensayo; la respuesta se definió en presencia de un incremento significativo del título de IgG específica contra A β , respecto de la concentración basal (niveles superiores a 16 unidades en al menos una determinación). Las respuestas contra A β y Q β mediadas por linfocitos T se estudiaron en células mononucleares de sangre periférica, obtenidas antes y dos semanas después de la tercera inmunización con CAD106. La reactividad de los anticuerpos para las placas de amiloide se confirmó en muestras de placas cerebrales de ratones transgénicos y en secciones del hipocampo de un paciente con EA.

Al momento del rastreo y en dos momentos adicionales se valoraron diversos biomarcadores en LCR y plasma (A β_{x-40} , A β_{x-42} , A β_{1-42} , proteína *tau* y proteína *tau* fosforilada, entre otros) mediante ELISA. El efecto del tratamiento sobre la progresión de la EA se analizó con la *Neuropsychological Test Battery*, la MMSE, la *Clinical Dementia Rating*, la *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* (ADCS-ADL) y con RMN volumétrica. El área bajo la curva de IgG A β , la concentración plasmática máxima (C $_{m\acute{a}x}$) y el tiempo hasta la C $_{m\acute{a}x}$ se determinaron con métodos no compartimentales.

Resultados

Los pacientes fueron incorporados en 2007; el seguimiento de seguridad de dos años se completó en 2010. Ambas cohortes incluyeron 31 enfermos; en la primera de ellas, 24 pacientes fueron tratados con CAD106 y siete recibieron placebo, en tanto que en la segunda cohorte, 22 sujetos integraron el grupo activo, y cinco, el grupo placebo.

Las características demográficas fueron similares en los enfermos de ambos grupos; en las dos cohortes, el porcentaje de enfermos tratados con CAD106 portadores del gen *ApoE ϵ 4* fue mayor respecto de los grupos placebo (92% en comparación con 57% en la primera cohorte y 77% respecto de 20% en la segunda cohorte).

Globalmente, el 97% de los pacientes (56 de 58) presentó efectos adversos; en la primera cohorte,

los más comunes fueron la rinoфарингит, la fatiga y la cefalea, mientras que en la segunda cohorte, las manifestaciones colaterales más frecuentes fueron el eritema y dolor en el sitio de la aplicación, los escalofríos, la fatiga, la fiebre y la cefalea. En la segunda cohorte, la frecuencia de efectos adversos aumentó entre la primera y la segunda aplicación (23% a 64%) pero disminuyó después de la tercera inyección (46%).

Durante el período de 52 semanas, 9 enfermos presentaron efectos adversos graves; en la fase de seguimiento de dos años, cuatro pacientes tratados con CAD106 en la primera cohorte y dos enfermos de la segunda cohorte (uno de cada grupo) tuvieron efectos adversos graves; sin embargo, ninguno de ellos se consideró relacionado con la terapia.

No se registraron diferencias importantes en los signos vitales y en los estudios de sangre y orina entre los sujetos tratados con CAD106 o placebo.

En un paciente del grupo activo de cada cohorte se comprobaron cambios meníngeos en la RMN de la semana 52; los hallazgos se vincularon con la punción lumbar o con trauma cerebral menor pero ninguno se consideró compatible con meningitis. Un enfermo tratado con 50 μ g de CAD106 presentó un hematoma subdural crónico, antes de la semana 26.

Ningún hallazgo en la RMN se asoció con cambios en el LCR, sugestivos de inflamación; sólo en un paciente de la primera cohorte tratado con CAD106, el recuento de células mononucleares en LCR en la semana 26 fue de 8/ μ l, sin efectos clínicos. El evento no fue atribuido al tratamiento. No se registraron diferencias electroencefalográficas entre los grupos.

En 18 de los 24 enfermos de la primera cohorte y en todos los pacientes de la segunda cohorte tratados con CAD106 se comprobó IgM A β ; el 67% de los primeros y el 82% de los segundos respondieron, en términos del título de anticuerpos IgG. A la octava semana, el título máximo promedio de IgG fue de 23.1 unidades en la primera cohorte y de 44 unidades en la segunda cohorte (diferencia no significativa). La concentración volvió a valores por debajo del límite inferior de cuantificación, 8 a 14 semanas después de la tercera aplicación de CAD106, en la mayoría de los enfermos. Tres sujetos asignados a placebo presentaron IgG A β en momentos puntuales y en uno de ellos, el título fue equivalente al que definió la "respuesta". Los niveles de IgG Q β fueron significativamente más altos en los individuos de la segunda cohorte, en comparación con los de la primera. Los anticuerpos A β y Q β no fueron cuantificables en ninguna de las muestras de LCR. Los ensayos *in vitro* revelaron la producción de interferón alfa, inducido por A β_{1-42} y A β_{1-6} ; el tratamiento con CAD106 no aumentó la proporción ni la magnitud de dicha respuesta. No se registraron cambios en la liberación de interleuquina 4.

En los estudios anatomopatológicos, las muestras de suero de los enfermos se fijaron específicamente en las placas de amiloide de los ratones transgénicos y del paciente con EA. Los anticuerpos reconocieron oligómeros de A β y reaccionaron en forma óptima con el epitope A β_{1-6} . No se encontraron diferencias

en los marcadores de la EA en LCR, entre las cohortes o los grupos de tratamiento; tampoco se observaron correlaciones entre dichos parámetros y la $C_{m\acute{a}x}$ de IgG A β . En la segunda cohorte se registró una diferencia significativa entre el grupo activo y placebo en términos de la concentración plasmática de A β_{1-40} libre en la semana 14 ($p = 0.028$) y en la semana 26 ($p = 0.0037$).

En la totalidad de los enfermos se comprobó una correlación inversa entre el A β_{1-40} y la $C_{m\acute{a}x}$ de IgG A β . En algunas muestras se registró un descenso de los niveles de A β libre en plasma, en paralelo con el aumento de la concentración total de A β .

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación sugieren que la vacuna CAD106 se asocia con un perfil aceptable de seguridad y tolerabilidad en los pacientes con EA leve a moderada. Durante el año de estudio y en los dos años siguientes, ningún paciente inmunizado presentó efectos adversos autoinmunitarios. Cabe recordar que la vacuna utilizada con anterioridad, AN1792, suscitó preocupación por la posible asociación con meningoencefalitis aséptica subaguda; a pesar de ello, en los estudios preclínicos y en los seres humanos redujo la acumulación cerebral de amiloide. Desde la evaluación de dicha vacuna, la CAD106 es el primer nuevo intento de inmunoterapia; los resultados del estudio sugieren que la inmunización es segura; de hecho no se registró ningún caso de meningitis aséptica, meningoencefalitis o edema vasogénico. Más aun, los resultados sugieren que la vacuna no induce respuestas mediadas por linfocitos T.

Las dos dosis utilizadas de CAD106 se asociaron con un buen perfil de seguridad y se toleraron bien; la aplicación de 150 μ g indujo reacciones locales leves. La fiebre y los escalofríos son efectos adversos sistémicos, esperables en el contexto de las terapias de esta naturaleza.

En la mayoría de los pacientes, la inmunización con CAD106 se asoció con la producción de anticuerpos contra A β y Q β ; la concentración máxima de IgG contra A β se registró hacia la octava semana en las dos cohortes; los niveles se mantuvieron por encima del umbral definitorio de respuesta hasta por 20 semanas. Los estudios futuros a mayor escala serán de gran ayuda para confirmar las observaciones y para conocer la aplicabilidad de los resultados en otras poblaciones. Aunque el estudio no estuvo diseñado para detectar diferencias en la evolución de la enfermedad, el perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad, la ausencia de reacciones autoinmunitarias y el índice elevado de respuesta son hallazgos sumamente prometedores en el contexto de la inmunoterapia activa para los pacientes con EA leve a moderada, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132016

2 - Una Variedad de Fármacos Antiepilepticos no Afecta la Recuperación de la Conciencia en Pacientes en Estado Vegetativo y de Mínima Conciencia

Bagnato S, Boccagni C, Galardi G y colaboradores

Fondazione Istituto San Raffaele, Giglio, Italia

[A Range of Antiepileptic Drugs do Not Affect the Recovery of Consciousness in Vegetative and Minimally Conscious States]

Epilepsy & Behavior 27(2):365-370, May 2013

El empleo de un amplio grupo de fármacos antiepilepticos no interfiere en el pronóstico a corto plazo de la recuperación del estado de conciencia y de la función cognitiva en pacientes en estado vegetativo o de mínima conciencia.

Entre las complicaciones que pueden presentar los pacientes que sufren un daño cerebral grave se destacan el estado vegetativo (EV), en el cual los sujetos afectados se mantienen despiertos, usualmente mantienen su ciclo de sueño y de vigilia pero no son conscientes de su entorno ni de su propio cuerpo, y el estado de mínima conciencia (EMC) en el cual pacientes que cursaban con un EV logran una recuperación leve de su estado de alerta y tienen la capacidad de presentar un seguimiento de la mirada voluntario ante un estímulo externo o son capaces de comprender y repetir comandos simples. Tanto el EV como el EMC pueden ser transitorios y progresar a una recuperación completa del estado de alerta o, en su defecto, persistir de forma indefinida.

Se estima que la incidencia de EV en distintas regiones varía entre 14 y 67 individuos por cada millón de personas al mes que sufrieron un daño cerebral agudo y se presume que la incidencia del EMC es aún mayor.

La epilepsia es una complicación frecuente que pueden presentar los pacientes que sufrieron un daño cerebral agudo y puede aparecer en casos de trauma craneal, enfermedad cerebrovascular o hipoxia cerebral. Según estudios recientes se ha puesto de manifiesto que la presencia de crisis epilépticas secundarias a una lesión cerebral pueden ocurrir en el 24% de los pacientes que cursan con un trastorno de la conciencia, con un promedio del 11% en sujetos con EV y del 32% en aquellos con EMC.

Los fármacos antiepilepticos (FAE), debido a su mecanismo de acción predominante a nivel de los canales iónicos y mediante un efecto inhibitorio del ácido gamma aminobutírico (GABA), actúan sobre la excitabilidad neuronal, por lo cual el uso de FAE podría causar algún tipo de trastorno cognitivo. Se ha demostrado que el uso de FAE de primera generación (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y carbamazepina) causa, como efectos adversos, déficit atencional, compromiso de la memoria y enlentecimiento del pensamiento; se han informado también efectos similares con el uso de los FAE de nueva generación.

Si se toma en cuenta que los pacientes que cursan un EV o un EMC tienen un estado de alerta y un estado cognitivo notablemente disminuido o ausente, sería

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

válida la hipótesis de que el uso de FAE en este grupo de pacientes podría afectar de forma importante la recuperación del nivel de conciencia y de la función cognitiva.

En el presente trabajo, los autores tuvieron el objetivo de evaluar el papel del uso de FAE en la recuperación del nivel de conciencia y la función cognitiva en una serie de pacientes con EV y ECM posterior a un daño cerebral agudo.

Métodos

Se incluyeron en el análisis a 103 pacientes que sufrieron daño cerebral grave secundario a un trauma craneal, enfermedad cerebrovascular o encefalopatía hipóxica. El promedio de edad fue de 45.9 años y 66 sujetos eran de sexo masculino.

En 61 pacientes se diagnosticó un EV y 42 pacientes cursaban con un EMC; del total de ambos grupos, un 52.4% de los pacientes recibía algún tipo de FAE y el 22.2% había sufrido algún tipo de crisis epiléptica durante el período de estudio. El tiempo promedio entre el trauma cerebral y la admisión al centro de rehabilitación fue de 54.5 días y todos los pacientes fueron sometidos a un programa de neurorrehabilitación intensivo y evaluados por un período de 3 meses. El diagnóstico de EV o de EMC fue consensuado al momento de su internación mediante un equipo multidisciplinario conformado por neurólogos, neuropsicólogos y médicos terapeutas.

Para la evaluación clínica de los pacientes se utilizó la escala de nivel de función cognitiva que es una herramienta que está basada en 8 estadios de los cuales los dos primeros definen al paciente con EV y los siguientes describen una mejora progresiva de las funciones cognitivas, hasta el estadio 8 en el cual el individuo está orientado y tiene conciencia de su entorno y de sí mismo.

Se realizó una evaluación de las características clínicas y demográficas mediante un análisis de varianza entre el grupo de pacientes medicados con FAE, en comparación con los que no fueron medicados, y entre el puntaje de la escala de nivel de función cognitiva al ingreso y a los 3 meses de internación.

Para demostrar la presencia de diferencias relacionadas entre el tipo de daño cerebral se realizó también un análisis de forma individual entre las distintas etiologías causantes del daño cerebral; a su vez, dentro de este subanálisis se observó de forma separada las características de los individuos que presentaban un EV o que cursaban un EMC.

Finalmente, en el grupo de pacientes que recibían FAE, se compararon a los que recibían monoterapia y a los que recibían múltiples FAE.

Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la edad, el sexo y el tiempo entre el daño cerebral y el momento de la internación entre los pacientes que recibieron FAE y aquellos que no tuvieron indicación de este grupo de fármacos.

El promedio de la escala de nivel de función cognitiva entre pacientes medicados y no medicados fue de 2.2 ± 0.7 y de 2.3 ± 0.8 , respectivamente, al momento de su internación y de 3.8 ± 2.2 y de 3.7 ± 2.1 después de 3 meses de evaluación, en el mismo orden, ($p > 0.005$). No se encontraron cambios estadísticamente significativos cuando se compararon de manera separada pacientes con la misma etiología de daño cerebral, con el mismo tipo de trastorno de la conciencia o en caso de que fueran tratados con uno o más FAE.

Discusión

Sobre la base de los resultados obtenidos del presente trabajo se observó que la terapia con FAE no afectó la recuperación del estado de conciencia en una serie importante de pacientes que cursaban EV o EMC secundario a un daño cerebral agudo. La variación del puntaje de la escala de nivel de función cognitiva a los 3 meses después de la internación de estos pacientes fue similar, tanto en el grupo de sujeto medicados con FAE como en el grupo sin medicación. Estos resultados no variaron al compararse a los pacientes de forma separada según la misma etiología del daño cerebral o según el mismo trastorno de conciencia; más aún, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con un solo fármaco o los que recibieron múltiples FAE. Según los resultados obtenidos, los autores concluyen que el uso de un amplio número de FAE disponibles actualmente no afecta la recuperación de la conciencia en pacientes con crisis convulsivas.

Luego de la presencia de un daño cerebral agudo se producen una serie de cambios a nivel neuronal y se observa un aumento de la producción de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, seguido de una depleción de la producción de neurotransmisores y una salida de éstos a nivel sanguíneo. En el caso de los pacientes que estaban cursando un estado de coma y logran recuperar la conciencia, se postula que se debe a que se restablecen los niveles fisiológicos de neurotransmisores en regiones corticales y subcorticales cerebrales. Los EV y EMC se presentaría debido a una restitución incompleta de estos neurotransmisores, por lo cual los FAE, que de alguna manera dentro de su mecanismo de acción potencian la transmisión del GABA, podrían tener un papel benéfico en la restitución de sus niveles.

Los pacientes con EV secundario a la presencia de un trauma craneal tienen un mejor pronóstico que los casos en los cuales se debe a otra causa no traumática (encefalopatía hipóxica o enfermedad cerebrovascular), con una diferencia del 24% frente a un 4%, respectivamente, en lo que respecta a la recuperación de la independencia funcional, y del 52 % frente al 13% si se toma en cuenta el grado de recuperación de la conciencia. Además, el pronóstico de los pacientes con trauma cerebral podría estar influenciado por una edad de presentación más temprana, en comparación con otras etiologías: sin embargo, los resultados no difirieron al ser analizados

de forma independiente según la etiología del daño cerebral.

Entre las limitaciones que se deben tomar en cuenta en el presente estudio está el hecho de que los pacientes tratados con FAE recibieron distintos fármacos, tanto de nueva como de primera generación, todos estos con distintos mecanismo de acción, lo que restringe la posibilidad de poder analizar cuál es el fármaco más adecuado para el tratamiento de este grupo de individuos. Asimismo, el hecho de que el tiempo de evaluación de los sujetos fue relativamente corto, si se toma en cuenta que los pacientes que cursan distintos trastornos del estado de conciencia pueden recuperarse en períodos más prolongados.

Los autores concluyen que el empleo de un amplio rango de FAE no interfiere en el pronóstico a corto plazo de la recuperación del estado de conciencia y de la función cognitiva en pacientes con EV o EMC. Los FAE podrían ser utilizados para el tratamiento de crisis epilépticas en sujetos con daño cerebral agudo, sin riesgo de que causen un efecto negativo sobre su recuperación.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136986

3 - Comparación entre Hallazgos en la Resonancia Magnética 3.0-T en Pacientes Adultos Epilépticos

Ekici F, Tekbas G, Billici A y colaboradores

Dicle University School of Medicine, Diyarbakir, Turquía

[Comparison of 3.0-T MRI Findings in Drug Resistant and Non-Resistant Adult Epileptic Patients]

Neurology, Psychiatry and Brain Research 19(1):42, Feb 2013

La resonancia magnética permite detectar los focos causales de epilepsia en la mayoría de los pacientes refractarios al tratamiento con antiepilépticos. Las causas más frecuentes de epilepsia encontradas en la resonancia magnética son la lesión cerebral y la esclerosis en el hipocampo.

La epilepsia es una enfermedad crónica que consiste en crisis epilépticas espontáneas y recurrentes. Es un trastorno frecuente que afecta, aproximadamente, a entre el 0.5% y el 1% de la población en países industrializados. Se estima que el porcentaje es mayor en países en vías de desarrollo debido a factores ambientales adversos y servicios de salud inadecuados. Entre los pacientes epilépticos, del 20% al 40% son resistentes al tratamiento médico. La epilepsia no controlada afecta a los pacientes a nivel social, económico y académico. El aumento en la frecuencia y gravedad de las crisis epilépticas aumenta la mortalidad.

Uno de los pasos más importantes al planificar el tratamiento para la epilepsia es detectar la lesión que causa la enfermedad. Tanto el electroencefalograma (EEG) como la resonancia magnética (RM) pueden detectar las causas de las crisis epilépticas mientras éstas suceden. La detección de las lesiones en la RM depende de la experiencia de los especialistas que la realicen y la calidad de las imágenes obtenidas con los resonadores. La epilepsia en uno de los campos en los cuales se ha estudiado con mayor profundidad el uso de las resonancias magnéticas 3.0-T. En los casos de epilepsia refractaria, las imágenes 3.0-T eran superiores a las 1.5-T para detectar las lesiones. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia y las diferencias de las anomalías en el cerebro detectadas por la RM en una cohorte de pacientes epilépticos resistentes y no resistentes a los fármacos antiepilépticos.

Materiales y métodos

Se estudiaron 264 pacientes adultos que fueron diagnosticados con epilepsia entre 2009 y 2011. Del total de 264 pacientes, 150 eran hombres y 114 mujeres de 18 a 82 años, con una edad promedio de 31.3 años. De la muestra estudiada, 94 personas eran resistentes al tratamiento farmacológico y 179 individuos respondían adecuadamente a los antiepilépticos. El diagnóstico fue realizado mediante los hallazgos clínicos y del EEG por medio de un neurólogo. Los pacientes fueron informados acerca de la enfermedad y de cómo administrarse los fármacos indicados. Se midieron las drogas en sangre de manera regular. Los pacientes refractarios al tratamiento fueron aquellos que tuvieron dos o más convulsiones por mes por un período de 2 años con dos o más sustancias antiepilépticas. Las evaluaciones fueron realizadas mediante un resonador de cuerpo entero 3.0-T. Se les realizó RM a todos los pacientes según los criterios del protocolo del hospital. Todas las imágenes fueron evaluadas por dos radiólogos con experiencia. Se dividieron los trastornos que pueden causar epilepsia en seis grupos: lesión cerebral, esclerosis del hipocampo, anomalías vasculares, tumores y quistes. En los casos de lesión cerebral, se registraba el área de dicha lesión. La lesión epileptógena no fue detectada en el 54.9% de los pacientes. En el 45.1% de las personas estudiadas, al menos se detectó un trastorno que podría estar causando las crisis epilépticas. En el 67% de los pacientes refractarios al tratamiento farmacológico, se encontraron lesiones mediante la RM, mientras que en un grupo que respondía a los fármacos se encontraron lesiones en el 32.9% de estos pacientes. La diferencia fue estadísticamente significativa en estos dos grupos. La causa más frecuente entre los factores causales de epilepsia fue la lesión cerebral, que estuvo presente en el 18.6% de los pacientes. De los 49 pacientes con lesión cerebral, 30 casos fueron de origen traumático, mientras que 19 fueron por enfermedades cerebrovasculares. El lóbulo frontal fue el más afectado seguido del lóbulo temporal. Entre los pacientes con lesión cerebral, la lesión en el parénquima fue la más frecuente en los sujetos que respondieron a la farmacoterapia, mientras que, en



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

el grupo refractario al tratamiento, ésa fue la tercera causa más frecuentemente encontrada. La esclerosis del hipocampo fue la segunda causa más frecuente, fue detectada en el 15.9% de todos los pacientes y fue la más prevalente en el grupo refractario a los antiepilepticos con un porcentaje de 35.1% en este grupo. Se encontraron anomalías en la corteza en el 3.8% de los pacientes. Estos hallazgos sucedieron únicamente en los pacientes refractarios al tratamiento farmacológico. En el 3.8% de la muestra se encontraron trastornos vasculares. La prevalencia de estas anomalías entre los pacientes refractarios a antiepilepticos y los que respondían no tuvo diferencias. De la muestra estudiada, cuatro pacientes tenían tumores. Se observaron tres casos de astrocitomas y uno de ganglioglioma. Los tumores fueron encontrados en los pacientes refractarios a los antiepilepticos. Los quistes, de ubicación aracnoidea, se detectaron en cuatro individuos que respondieron adecuadamente al tratamiento farmacológico.

Discusión

La epilepsia es una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel mundial. Existe tratamiento farmacológico que es eficaz en dos tercios de los casos que se diagnostican con epilepsia. En pacientes que no responden al tratamiento, una opción es intervenir quirúrgicamente. En el presente estudio se detectaron lesiones en un 45.1% de los pacientes. El 67% de estos sujetos correspondieron al grupo que respondía a los fármacos y un 32.2% al grupo refractario al tratamiento. El número bajo de causas encontradas podría deberse a que la muestra del estudio consistió en adultos que se realizaban procedimientos diagnósticos por primera vez. La lesión cerebral es una de las causas más frecuentes de epilepsia. El origen de la lesión cerebral suele ser traumático o debido a daño cerebrovascular. La otra causa que ocasiona daño en el parénquima y desencadena epilepsia en adultos mayores es la enfermedad cerebrovascular. En este estudio, la causa que se encontró con más frecuencia fue el daño al parénquima. Una de las causas por las cuales la lesión cerebral fue la patología más observada fue que la muestra consistía únicamente de personas adultas. El hallazgo de que las lesiones se encontraban más en los lóbulos frontal y temporal puede atribuirse a que la región frontal está más expuesta a traumatismos. En relación con las anomalías vasculares, el porcentaje del 3.5% que se detectó en este estudio es similar al que se encuentra en la bibliografía existente. En cuanto a los tumores, éstos son una importante causa de epilepsia, ya que responden al tratamiento quirúrgico, pero también pueden tener consecuencias fatales. Es imprescindible un diagnóstico precoz. Uno de los primeros síntomas de tumor cerebral pueden ser las crisis epilépticas. En general, los tumores que se detectan en los casos de epilepsia refractaria se encuentran en el lóbulo temporal y son de bajo grado. En este estudio, el porcentaje de pacientes con tumores fue del 1.5%, lo cual resultó menor que lo encontrado en la bibliografía existente.

Conclusión

En este estudio con RM 3.0-T, se pudo encontrar el foco epileptógeno en casi la mitad de los pacientes. La causa más frecuente de epilepsia fue la lesión cerebral y, luego, la segunda causa más frecuente fue la esclerosis en el hipocampo. Se encontró el foco epileptógeno en, aproximadamente, dos tercios de las personas refractarias al tratamiento comparado con el hallazgo del foco epileptógeno en un tercio de los pacientes que respondían adecuadamente a los antiepilepticos. La causa más frecuente en los pacientes que no respondieron fue la esclerosis del hipocampo, mientras que, en el grupo que sí respondió, fue la lesión cerebral. La RM 3.0-T permite detectar los focos epileptógenos en la mayoría de los pacientes refractarios al tratamiento con antiepilepticos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136994

4 - Trastornos del Movimiento en la Enfermedad Cerebrovascular

Mehanna R, Jankovic J

Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

[*Movement Disorders in Cerebrovascular Disease*]

Lancet Neurology 12(6):597-608, Jun 2013

Se estima que la presencia de trastornos del movimiento causados por enfermedad cerebrovascular varía entre el 1% y el 4% del total de casos. Afecta de similar forma a ambos sexos y puede presentar cualquier tipo de movimiento involuntario; sin embargo, las manifestaciones clínicas más frecuentes son la presencia de hemicorea y distonía.

Los trastornos del movimiento se dividen en hiperkinéticos, que son los caracterizados por la presencia de movimientos involuntarios excesivos, e hipocinéticos, en los cuales predomina la falta de movimiento o un entecimiento. A su vez, se pueden clasificar como primarios cuando no se logra determinar la causa y secundarios cuando se deben a alguna alteración evidente a nivel del sistema nervioso central. La enfermedad cerebrovascular es causante de un 22% de los movimientos anormales de tipo secundario.

Anatomía funcional de los ganglios basales

El circuito motor de los ganglios basales está conformado por distintas zonas corticales que se conectan al núcleo estriado, a partir de este núcleo y mediante una vía denominada directa, a través de interconexiones hacia el segmento interno del globo pálido y posteriormente con el tálamo, se ejerce una acción excitatoria sobre diversas regiones de la corteza motora. De forma paralela existe una vía denominada indirecta, en la cual mediante interconexiones con el segmento externo del globo pálido y con el núcleo subtalámico se conecta el tálamo cerebral, la actividad de esta vía indirecta es predominantemente inhibitoria

a nivel talámico. Es necesario tener en cuenta que este sistema de los ganglios basales y de sus distintas conexiones no es más que una descripción simplificada de lo que se constituye en un complejo circuito motor, cuya alteración en alguno de sus segmentos causa un amplio espectro de trastornos del movimiento.

Si bien los ganglios basales desempeñan un papel muy importante en el control motor, sólo en un pequeño porcentaje de casos en los que existe daño a nivel de alguna de estas estructuras se desencadenan los trastornos del movimiento. Según los datos publicados en distintas series, aproximadamente un 1% de los pacientes que cursan con una enfermedad cerebrovascular localizada a nivel de los ganglios basales presentan algún tipo de trastorno del movimiento. Se desconoce la causa de la baja prevalencia de movimientos anormales posteriores a un daño de los ganglios basales; sin embargo, se postulan hipótesis tales como una notable plasticidad cerebral en regiones de los circuitos afectados o la presencia de mecanismos compensatorios que confieren resistencia y protección contra la pérdida del control motor.

Epidemiología

Se estima que la presencia de trastornos del movimiento causados por enfermedad cerebrovascular varía entre el 1% y el 4% del total de casos. Afecta de similar forma a ambos sexos y el promedio de edad de presentación se encuentra entre los 60 y los 70 años.

Generalmente, los movimientos son unilaterales y contralaterales a la lesión vascular, sin embargo se han descrito casos aislados de compromiso bilateral o en los cuales existe afección en el mismo lado de la lesión cerebral.

Según la bibliografía, se puede presentar cualquier tipo de trastorno del movimiento, sin embargo las manifestaciones clínicas más frecuentes son la presencia de hemiparesia y distonía.

Pronóstico

La aparición de movimientos involuntarios puede tener lugar de forma inmediata al daño cerebrovascular o en su defecto iniciarse de forma tardía. La latencia entre el período agudo del evento y el inicio de los trastornos del movimiento puede variar de un día a varios años, lo cual depende en parte del tipo de movimiento involuntario; generalmente, la corea se presenta de forma más temprana, y el parkinsonismo se constituye en el cuadro más tardío. Se desconoce la fisiopatología por la cual existe un retraso en el inicio de los movimientos anormales, entre las hipótesis propuestas se mencionan la presencia de una degeneración neuronal transináptica, la presencia de cambios inflamatorios, estrés oxidativo, transmisión efáptica, remielinización, reorganización sináptica central y neuroplasticidad.

Localización y tipo de las lesiones vasculares

Los territorios que se asocian en mayor frecuencia con la aparición de movimientos involuntarios son el núcleo estriado y el globo pálido (44%), siguen en frecuencia las lesiones localizadas a nivel del tálamo (37%), se debe considerar que un mismo tipo de movimiento involuntario puede producirse por lesiones en distintas regiones del sistema nervioso central. El subtipo de enfermedad cerebrovascular más comúnmente asociado con la presencia de movimientos anormales es la de pequeño vaso; sin embargo, también se han descrito casos asociados con enfermedad cerebrovascular de tipo cardioembólico o de grandes vasos y a la presencia de hemorragia subaracnoidea, infartos en territorios limítrofes, así como en pacientes con moyamoya.

Parkinsonismo vascular

Se define como parkinsonismo vascular un grupo heterogéneo de cuadros en los cuales las personas afectadas presentan un síndrome parkinsoniano de presumible causa vascular debido a la presencia de múltiples lesiones de tipo isquémico a nivel cerebral. Se atribuye a un 3% a 12% de todos los casos de parkinsonismo y se constituye en la segunda causa en frecuencia después de la enfermedad de Parkinson.

La forma clínica clásica de presentación es un cuadro parkinsoniano con compromiso predominante de miembros inferiores, con la presencia de una marcha con aumento de la base de sustentación, arrastre de los pies y congelamiento al caminar asociado con inestabilidad postural; generalmente es de compromiso bilateral y simétrico, con ausencia de temblor y frecuentemente asociado con signos de liberación piramidal, parálisis seudobulbar, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo. Menos del 50% de los casos tienen respuesta positiva al tratamiento con levodopa.

El parkinsonismo vascular está asociado con la presencia de lesiones isquémicas unilaterales o bilaterales a nivel del cuerpo estriado, del núcleo lenticular o de la protuberancia; también se han descrito casos de parkinsonismo en pacientes con enfermedad de Binswanger y en la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés).

El tratamiento debe centrarse en la realización de terapias de rehabilitación motora y de la marcha, terapia ocupacional y especialmente en la detección y tratamiento de aterosclerosis, diabetes, hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular.

Corea, balismo y atetosis

Se denomina corea a la presencia de movimientos involuntarios, irregulares y continuos que se producen en un segmento del cuerpo; balismo es un movimiento más brusco y de gran amplitud, en tanto que la atetosis se define a una forma más lenta de corea, que tiene un compromiso predominantemente distal.

En términos generales, se asocia la presencia de hemiparesia con lesiones a nivel del núcleo lenticular o a nivel de la región del tálamo. Típicamente se relaciona el hemibalismo con una lesión a nivel del núcleo



subtalámico; sin embargo, en una serie de 22 pacientes con hemibalismo, sólo 27% de los casos presentaban lesiones en esta región, en un porcentaje similar se asoció con infartos en otras regiones de los ganglios basales, en 14% se observaron lesiones en la región temporal y en 32% no se encontró ningún tipo de lesión a nivel cerebral.

La mayoría de los casos de corea y de hemibalismo por lesiones vasculares cerebrales son autolimitados; sin embargo, ya que causan un incremento en la morbilidad de los pacientes afectados se recomienda un tratamiento farmacológico mientras persista el movimiento. Entre los fármacos que se utilizan se destacan los neurolépticos tradicionales y los de nueva generación, los cuales bloquean los receptores dopaminérgicos, otra opción terapéutica es el uso de tetrabenazina que es un fármaco que actúa mediante el bloqueo de almacenamiento de dopamina, razón por la cual tiene la ventaja de no producir discinesias tardías. En casos graves o en los casos en los que los pacientes presenten escasa respuesta a la terapia farmacológica se puede recurrir al tratamiento quirúrgico con la realización de una palidotomía unilateral o, en su defecto, la colocación de un estimulador profundo cerebral a nivel talámico.

Distonía

Se define la distonía como la contracción muscular sostenida o intermitente que causa posturas anormales, movimientos involuntarios o la combinación de ambos; típicamente, presenta un patrón en torsión y también pueden asociarse con la presencia de temblor.

La distonía se constituye en la segunda forma de trastorno del movimiento producida debido a una enfermedad cerebrovascular después de la corea y puede ser focal, segmentaria e incluso generalizada. Entre algunas variantes de presentación se destacan la distonía mioclónica, que son posturas distónicas bruscas de corta duración; el temblor distónico, los movimientos distónico-atetóticos, y los cuadros de distonía paroxística.

Las lesiones que se asocian más frecuentemente con la presencia de distonía son las localizadas a nivel del núcleo lenticular, especialmente cuando está comprometido el putamen. Adicionalmente, se han descrito casos de distonía en el contexto de lesiones a nivel del núcleo ventral intermedio o lesiones talámicas posterolaterales.

El tratamiento es sintomático y el fármaco de elección es la administración local de toxina botulínica en casos de distonía focal o segmentaria. En los casos de que el compromiso sea generalizado se pueden utilizar drogas de acción sistémica, baclofeno intratecal y estimulación cerebral profunda.

Temblor

Es un movimiento involuntario rítmico, regular y oscilatorio causado por la contracción alternante o sincrónica de músculos antagonistas, puede estar presente en reposo o aparecer durante la actividad, en cuyo caso a su vez se divide en temblor de tipo postural,

que se produce cuando se mantiene un segmento del cuerpo en contra de la gravedad, o el de tipo cinético, que es el temblor presente durante el movimiento voluntario del miembro afectado. Cuando se debe a una lesión vascular, generalmente es multifocal o segmentario y predominantemente unilateral. El temblor a menudo está causado por lesiones a nivel de tálamo posterior o lesiones que dañan las vías dento-rubro-talámicas, cerebelotalámicas o nigroestriatales.

Se denomina temblor rúbico, mesencefálico o de Holmes, a un tipo de temblor de gran amplitud causado por lesiones a nivel del núcleo rojo o estructuras adyacentes que tiene la característica clínica de presentarse en reposo y exacerbarse en la postura y durante la acción. A su vez, lesiones que comprometen el territorio anatómico denominado triángulo de Guillain-Mollaret, que afectan el núcleo dentado, el núcleo rojo y el núcleo olivar inferior son causantes de la presencia de mioclonías palatinas, que son movimientos rítmicos y lentos (1 a 3 ciclos por segundo) y generalmente asociados a la hipertrofia del núcleo olivar inferior.

El temblor es en la mayoría de los casos refractario al tratamiento farmacológico, las drogas de primera elección son el propranolol y la primidona, pero en la mayoría de los afectados son poco útiles en la remisión de la sintomatología. En casos graves se puede recurrir a la estimulación cerebral profunda a nivel del núcleo ventral intermedio o ventral posterior del tálamo.

Mioclonías

Las mioclonías son movimientos involuntarios bruscos, de inicio súbito de corta duración, que asemejan a sacudidas y que se producen por la contracción (mioclonías positivas) o por la inhibición de la contracción (mioclonías negativas) de determinados grupos musculares.

Las mioclonías que se desencadenan debido a una lesión vascular cerebral son generalmente focales o segmentarias y secundarias al compromiso a nivel del mesencéfalo, de la protuberancia o a nivel del tálamo. Para su tratamiento, los fármacos que se utilizan de primera línea son el clonazepam y el ácido valproico, sin embargo se pueden emplear otras drogas tales como el levitiracetam, la primidona, la acetazolamida y la tetrabenazina.

Hipercinesias paroxísticas transitorias (*limb shaking*)

Existen movimientos involuntarios que se asocian a la presencia de lesiones cerebrales de tipo vascular y que se producen de forma intermitente, paroxística y transitoria, los cuales son difíciles de caracterizar desde el punto de vista semiológico, entre estos se destaca la presencia de sacudidas transitorias de miembros superiores, de segundos o minutos de duración, y que generalmente están asociadas con una paresia en el miembro afectado; en la mayoría de los casos dichos movimientos están en relación con la presencia de estenosis carotídea o vertebrobasilar grave que genera la disminución del flujo sanguíneo cerebral y se

precipitan en condiciones donde disminuye la perfusión cerebral, tales como levantarse bruscamente o toser. Dichos movimientos involuntarios representan formas de ataques isquémicos transitorios.

Otros tipos de movimientos anormales

Entre otras formas de trastornos del movimiento secundarios a lesiones vasculares cerebrales se destacan las estereotipias, usualmente atribuidas a infartos en territorios del lóbulo parietal, a nivel de las arterias lenticuloestriadas, talámicas, del mesencéfalo o en territorio de la arteria cerebral media. Raramente también se han descrito algunos casos de tics secundarios a lesiones a nivel del núcleo estriado, del globo pálido o a nivel de la corteza frontal o parietal.

Conclusiones y perspectivas futuras

Los autores postulan que son necesarios nuevos estudios en los cuales se utilicen técnicas modernas de neuroradiología y de neurofisiología que permitan una mejor caracterización anatómica y una consecuente correlación clínica entre la localización de las lesiones vasculares y su presentación clínica.

Si bien la enfermedad cerebrovascular es una de las causas más frecuentes de morbilidad de causa neurológica, el compromiso de los ganglios basales o del tronco cerebral raramente causa trastornos del movimiento, a su vez se subraya que no existe una correlación clínica y anatómica estricta entre la localización de las lesiones implicadas en el cuadro y la presentación clínica del movimiento involuntario observado.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136991

5 - Patología Tau y Neurodegeneración

Spillantini M, Goedert M

University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

[*Tau Pathology and Neurodegeneration*]

Lancet Neurology 12(6):609-622, Jun 2013

La disfunción de la proteína tau resulta suficiente para provocar neurodegeneración y demencia. Dado que la conversión de proteína tau soluble en filamentos insolubles es importante para la aparición de enfermedades neurodegenerativas, esta proteína tau puede considerarse un blanco terapéutico potencial.

Tanto la enfermedad de Alzheimer (EA) como la de Parkinson (EP) se caracterizan por la disfunción progresiva y la muerte de las células nerviosas. Hasta el momento no se cuenta con tratamientos fundamentados en la fisiopatología de dichas

enfermedades, sino que se aplican estrategias sintomáticas. Las inclusiones proteicas son características patológicas específicas de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. De hecho, la formación de inclusiones proteicas y el proceso de neurodegeneración tienen un vínculo causal.

Existen mutaciones patogénicas que resultan en la sobreproducción de proteínas amiloidogénicas y en un aumento de la tendencia de agregación proteica, con la consiguiente toxicidad. Tanto los haces neurofibrilares como los cuerpos de Pick están compuestos por la proteína tau asociada con los microtúbulos en estado hiperfosforilado y filamentosos. A su vez, las mutaciones del gen *MAPT* que codifica la proteína tau generan demencia frontotemporal y parkinsonismo hereditario, afecciones caracterizadas por inclusiones filamentosas conformadas por la proteína tau hiperfosforilada. Puede indicarse entonces que la disfunción de la proteína tau resulta suficiente para provocar neurodegeneración y demencia. Dado que la conversión de proteína tau soluble en filamentos insolubles es importante para la aparición de enfermedades neurodegenerativas, esta proteína puede considerarse un blanco terapéutico potencial.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el ensamblaje de la proteína tau y su relación con la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas denominadas "taupatías". Asimismo, se evaluó la creación de tratamientos acordes con dicho mecanismo fisiopatológico.

Funciones de la proteína tau

La proteína tau tendría una función relacionada con la estabilización y el ensamblaje de los microtúbulos. A nivel cerebral se encuentra concentrada principalmente en los axones y presenta diferentes isoformas generadas por el acoplamiento alternativo del ARN mensajero del gen *MAPT* ubicado en el cromosoma 17q21.31. Los microtúbulos se unen a la tubulina y la tau y la expresión de esta última es principalmente elevada en la sustancia gris del neocórtex. Los cambios localizados del acoplamiento alternativo de la MAPT resultan en taupatías esporádicas.

La proteína tau se agrega para conformar filamentos de amiloide. Dichos agregados son deletéreos y pueden inducir neurotoxicidad. La formación de filamentos puede tener lugar a partir de proteína tau no fosforilada gracias a la intervención de compuestos con carga negativa como los glucosaminoglucanos y los ácidos grasos libres. Los resultados obtenidos en animales de experimentación permiten indicar que los agregados de proteína tau afectan el transporte axonal.

Fosforilación de la proteína tau

La hiperfosforilación de la proteína tau se observa en presencia de enfermedades relacionadas con la formación de filamentos de esta proteína e impide su interacción con los microtúbulos. Esta hiperfosforilación antecedería la formación de los filamentos, aunque no se sabe si es necesaria y suficiente para dicho



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

ensamblaje. En la actualidad se conocen numerosos sitios de fosforilación de la proteína tau y proteínas quinasas y fosfatasa que intervienen en la conformación de la proteína y pueden ser de utilidad terapéutica.

El aumento de la fosforilación de la proteína tau puede ser reversible y tiene lugar en condiciones normales. Por ejemplo, dicho proceso se observa durante el desarrollo del cerebro fetal, la hibernación y la hipotermia. En presencia de EA puede observarse una disminución de la expresión y la actividad de la proteína fosfatasa 2A (PP2A). De todos modos, es necesario contar con información que permita comprender los mecanismos subyacentes a la fosforilación fisiológica y patológica de la proteína tau. Es posible que el plegamiento inadecuado de la proteína favorezca su hiperfosforilación y el aumento de la cantidad de proteína no unida a los microtúbulos.

Se sabe que la fosforilación de la serina y la treonina tiene lugar al inicio del proceso de agregación de la proteína tau. No obstante, también se describieron modificaciones posteriores a la fosforilación, tales como la acetilación. Esta última afecta la capacidad de la proteína tau para unirse a los microtúbulos y aumenta la formación de filamentos. Los depósitos filamentosos de proteína tau hiperfosforilada pueden provocar diferentes taupatías, lo cual se debería a la afectación de diferentes regiones cerebrales y tipos celulares. A su vez, dicha afección dependería de las isoformas de la proteína tau que componen los filamentos.

EA y proteína tau

La síntesis y la agregación del amiloide beta 42 pueden verse aumentados debido a la existencia de mutaciones genéticas. Los genes implicados son los que codifican la proteína precursora de amiloide (APP) y la presenilina 1 y 2 (PSEN 1 y 2), entre otros. La acumulación de amiloide beta resulta en su oligomerización, así como en la hiperfosforilación y agregación de la proteína tau, la disfunción sináptica, la muerte celular y la atrofia cerebral. En cambio, existe una mutación heterocigota del gen APP que resulta en una disminución de la síntesis de amiloide beta del 40% y protege ante la aparición de EA y deterioro cognitivo. De todos modos, los resultados de diferentes estudios permiten indicar que la neurodegeneración comienza antes del depósito de amiloide beta.

Si bien las inclusiones de proteína tau aumentan con la vejez, la aparición de EA solo tendría lugar una vez que se forman los depósitos de beta amiloide y se deposita la proteína tau en el neocórtex. Según lo informado, los agregados de proteína tau aparecen a edades más tempranas en comparación con las placas de amiloide beta. La proteína tau hiperfosforilada se acumularía en primer lugar en el *locus coeruleus* para propagarse luego hacia la corteza entorrinal y otras regiones cerebrales. Esta distribución puede definirse según los estadios de Braak 1 a 6, que varían desde el pródromo de la EA hasta la EA manifiesta. Las moléculas de la proteína tau responsables de

la propagación no serían las mismas moléculas responsables de la toxicidad. Por ejemplo, se informó que la inducción de la patología tau dependería de la presencia de tau insoluble Pro301Ser.

Los agregados de proteína tau se hallaron en equilibrio con la proteína tau monomérica en el espacio extracelular. La proteína tau extracelular es neurotóxica, ya que induce un aumento del nivel de calcio intracelular generado por la activación de los receptores colinérgicos muscarínicos. Además, la proteína tau es internalizada en las células mediante un mecanismo de micropinocitosis que depende de la presencia de de glucosaminoglucanos sulfatados en la superficie celular. Estos procesos resultan tóxicos y se observan en diferentes regiones cerebrales, lo cual se asocia con manifestaciones clínicas características.

Consecuencias terapéuticas

La mayoría de los tratamientos disponibles para los pacientes con EA están dirigidos a los procesos vinculados con el amiloide beta. No obstante, el interés acerca de las estrategias que actúan sobre la proteína tau es creciente. Por ejemplo, la inhibición y la reversión de la agregación de la proteína tau son blancos terapéuticos promisorios. El centro de los filamentos conformados por la proteína tau se caracteriza por repeticiones de aminoácidos que son un blanco potencial para la creación de terapias destinadas a inhibir la formación de filamentos. De acuerdo con la información disponible, la fenotiazina azul de metileno inhibe la agregación de la proteína tau *in vitro* al modificar los residuos de cistina que integran las repeticiones mencionadas. Es necesario contar con estudios clínicos que confirmen la utilidad de dicho agente.

El nivel de fosforilación de la proteína tau depende de la actividad de proteínas quinasas y fosfatasa cuya inhibición y activación, respectivamente, pueden resultar terapéuticas en caso de taupatías como la EA. No obstante, la creación de drogas con dicho efecto se ve obstaculizada por la cantidad de sustratos que tienen dichas enzimas. Además, la proteína tau es fosforilada en numerosos sitios y dicho proceso se asociaría con la actividad de diferentes quinasas. Hasta el momento no se demostró un efecto beneficioso claro sobre la neurodegeneración a largo plazo asociada con la inhibición de las quinasas. La activación de las fosfatasa es otra estrategia potencialmente útil para eliminar los grupos fosfato de la proteína tau. La principal fosfatasa cerebral es la PP2A, cuya metilación aumenta su nivel de actividad. El ácido fólico promueve la metilación de la PP2A, en tanto que la metformina aumenta la actividad de la enzima.

Dado que la agregación de la proteína tau depende de su concentración, la disminución de la concentración de la proteína podría ser una estrategia terapéutica beneficiosa. No obstante, el beneficio sólo sería máximo si la estrategia terapéutica se aplica antes de la agregación de la proteína, lo cual requiere la identificación de los pacientes que se encuentran en dicho estadio. La degradación de la proteína tau tiene

lugar a nivel de los proteasomas. Por este motivo se propuso que el aumento de la función de los proteasomas podría constituir una estrategia terapéutica efectiva para los pacientes con taupatías.

Los agregados de proteína tau se propagan entre las células y hacia el espacio extracelular. Por lo tanto, la eliminación de los agregados extracelulares de la proteína tau mediante la administración de anticuerpos específicos puede ser útil con fines terapéuticos. En un estudio realizado *in vitro* se bloqueó la propagación de los agregados de proteína tau mediante el empleo de anticuerpos monoclonales anti-tau. Asimismo, en estudios efectuados en animales de experimentación se observaron beneficios ante la inmunización activa o pasiva contra la proteína tau. Dado que la inmunización activa puede aumentar el riesgo de taupatías, la estrategia pasiva sería la más apropiada.

La hiperfosforilación de la proteína tau se asocia con una disminución de su capacidad para interactuar con los microtúbulos. En consecuencia, la pérdida parcial de la función de la proteína sería necesaria para iniciar el efecto tóxico. Dado que la agregación de la proteína tau se asociaría con la desestabilización de los microtúbulos, la estabilización de estos últimos sería beneficiosa. Un agente potencialmente útil al respecto podría ser la epotilona D. De acuerdo con la información disponible, dicho compuesto es un estabilizador de los microtúbulos que ingresa en el cerebro y aumenta la cantidad de microtúbulos, disminuye la distrofia axonal y mejora el transporte axonal y la cognición en modelos efectuados en animales de experimentación. Es necesario contar con estudios adicionales sobre las estrategias terapéuticas potenciales mencionadas.

Conclusión

La hiperfosforilación y la agregación de la proteína tau resultan en la conformación de inclusiones filamentosas intracelulares observadas en diferentes enfermedades neurodegenerativas. Es posible que la agregación de la proteína tau sea responsable de la sintomatología y constituya un mediador de neurodegeneración. De hecho, se halló que la disfunción de la proteína tau es suficiente para generar demencia. Los tratamientos específicos para los pacientes con taupatías deberían actuar en la vía que resulta en el ensamble de monómeros solubles de proteína tau en agregados insolubles.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136992



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

6 - Estudian la Relación entre Dolor, Depresión y Calidad de Vida en los Enfermos con Infección por VIH

Keltner J, Vaida F, Grant I y colaboradores

Psychosomatics 53(4):380-386, Jul 2012

Según los resultados de diversos estudios, la prevalencia de neuropatía sensitiva distal en los enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es del 20%. El trastorno es la complicación neurológica más frecuente y por lo general difícil de tratar. Asimismo, en estos pacientes, el dolor crónico y el dolor neuropático distal a menudo se asocian con depresión.

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) permitió prolongar sustancialmente la supervivencia de las personas con infección por VIH, de allí que, en la actualidad, el control del dolor y la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) representan objetivos terapéuticos esenciales. Tanto el dolor como la depresión afectan en forma considerable la CVRS. Sin embargo, sólo unos pocos estudios han relacionado la intensidad del dolor con el compromiso de la CVRS. La influencia de la depresión tampoco se analizó con precisión. La mejor comprensión de las interacciones entre el dolor y la depresión permitiría, sin duda, optimizar el abordaje global de estos enfermos.

El presente estudio transversal tuvo por finalidad conocer la prevalencia de dolor y de trastornos del estado de ánimo y la CVRS en una amplia muestra de enfermos con infección por VIH; en opinión de los autores, la intensidad del dolor (no así los trastornos del estado de ánimo) tendría una influencia decisiva en la CVRS y en el bienestar general.

La muestra para el estudio abarcó 397 pacientes VIH positivos con dolor neuropático distal, participantes del *Central Nervous System HIV Anti-Retroviral Therapy Effects Research* (CHARTER), una investigación prospectiva realizada en seis centros académicos de los Estados Unidos.

El diagnóstico de dolor neuropático distal se estableció con la evaluación neurológica estandarizada; los síntomas neuropáticos incluyeron el dolor, las parestesias y la pérdida de sensibilidad. Los profesionales cuantificaron la intensidad del dolor en cinco categorías. En total, 301 de los 397 participantes del CHARTER con dolor neuropático distal presentaron al menos un signo de neuropatía sensitiva bilateral.

La CVRS se valoró con el *Medical Outcomes Study (MOS)-HIV Health Survey*, uno de los instrumentos más utilizados. El cuestionario permite discriminar las distintas poblaciones de enfermos y predice la evolución. La escala de 35 secciones abarca 10 dominios (percepción de salud, desempeño físico, desempeño social, rol social, desempeño cognitivo, dolor, vitalidad, salud mental, angustia y calidad de

vida), con una puntuación global de 0 a 100 puntos; los puntajes más altos reflejan mejor calidad de vida. Las escalas proporcionan los puntajes globales de salud física y salud mental y se categorizan en tres dimensiones: salud general, estado funcional y bienestar. La pregunta 2 del *MOS-HIV Health Survey* analiza específicamente la presencia e intensidad del dolor en las últimas cuatro semanas, en seis categorías.

Los profesionales también realizaron entrevistas estructuradas. Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos: TARGA, en especial la utilización actual o en el pasado de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (zalcitabina, didanosina y estavudina), ya que estos agentes se asocian con neuropatía, los marcadores históricos de la enfermedad (carga viral y recuento de linfocitos T CD4+) y la presencia simultánea de infección por el virus de hepatitis C.

La depresión se valoró con el *Beck Depression Inventory* (BDI-II) de 21 secciones que se evalúan con escalas de 0 a 3 puntos, que reflejan la dimensión cognitiva/afectiva (tristeza, culpa) y la somática (fatiga, pérdida de peso) en los últimos 14 días. Las puntuaciones de 0 a 13 sugieren depresión mínima, de 14 a 19 puntos indican depresión leve, de 20 a 28 puntos denotan depresión moderada y de 29 a 63 puntos, depresión grave. Se tuvo en cuenta el antecedente de depresión mayor en el curso de la vida y en los últimos 30 días.

La intensidad del dolor se correlacionó con las 10 escalas de la MOS-HIV y con la puntuación total del BDI-II con coeficientes de Pearson; las comparaciones se realizaron con pruebas de la *t*. En los modelos con ajuste se consideraron la edad, el sexo, el origen étnico, el nivel educativo y el recuento de linfocitos T CD4+.

Casi todos los enfermos eran hombres de origen caucásico y afroamericanos, de edad intermedia; por lo general estaban tratados con antirretrovirales al momento del estudio. Los pacientes referían depresión (al menos de intensidad leve); 183 sujetos tenían antecedentes de un episodio de depresión mayor. Prácticamente tres de cada cuatro participantes referían dolor de intensidad moderada a muy grave.

La depresión y los puntajes de intensidad del dolor se correlacionaron negativamente con las escalas MOS-HIV; las correlaciones fueron más importantes en las 4 de las 5 subescalas de la MOS-HIV que reflejan el "bienestar". Debido a que la depresión puede manifestarse en forma de dolor (depresión enmascarada) los autores repitieron los análisis en los enfermos que presentaban al menos un signo de neuropatía bilateral y compararon los sujetos con antecedentes de depresión mayor o sin ellos. Las correlaciones de las cinco escalas de "bienestar" de la MOS-HIV con el dolor y la depresión prácticamente fueron las mismas en los 301 pacientes con al menos un signo de neuropatía bilateral y los 397 enfermos en general.

Asimismo, las correlaciones fueron semejantes al comparar los 183 pacientes con antecedentes de depresión mayor y los 214 pacientes sin antecedentes de depresión mayor. Los resultados también fueron similares cuando se consideraron los dominios somáticos del BDI-II (secciones 14 a 21).

Los *Physical Health Scores* (PHS) y *Mental Health Scores* (MHS) se correlacionaron en forma negativa y significativa con la puntuación total en el BDI-II (gravedad de los síntomas depresivos) y con la intensidad del dolor. La intensidad del dolor se correlacionó más fuertemente con la PHS ($r = -0.611$) que con la gravedad de la depresión ($r = -0.447$; $p = 0.0005$). La depresión, en cambio, se correlacionó más con la MHS ($r = -0.778$) que con la intensidad del dolor ($r = -0.314$; $p < 0.0001$).

Los autores trabajaron bajo la hipótesis de que en los enfermos con dolor neuropático distal vinculado con la infección por VIH, la intensidad del dolor sería el parámetro más fuertemente asociado con el bienestar general y la calidad de vida. Sin embargo, los resultados no confirmaron esta teoría, ya que se comprobó que la variable que mejor se correlaciona con la calidad de vida es la depresión. Ambos aspectos, por lo tanto, deben ser correctamente evaluados y tratados.

La neuropatía dolorosa vinculada con el VIH representa un problema clínico cada vez importante; se considera que tres de cada cuatro enfermos presentan dolor de intensidad moderada o muy alta. Además, esta forma de neuropatía suele ser resistente a las terapias convencionales con antidepresivos, anticonvulsivos, opioides y agentes tópicos. De allí la importancia de comprender con precisión cuáles son los factores, independientemente del dolor, que contribuyen al deterioro de la calidad de vida. Diversos estudios demostraron que los trastornos del estado de ánimo afectan considerablemente la CVRS en los enfermos con infección por VIH.

Sin embargo, la mayoría de los trabajos al respecto analizaron cada uno de estos aspectos por separado; por ejemplo, en los ensayos que evaluaron el estado de ánimo, el dolor o ambos trastornos, por lo general no se analizó la calidad de vida y a la inversa. Por su parte, los síndromes dolorosos en los pacientes VIH positivos tienen diversa etiología y se manifiestan como distintos estados de dolor agudo o crónico. Sea cual fuere su origen, el dolor compromete sustancialmente la calidad de vida, la realización de las actividades cotidianas y la productividad laboral. Además, se asocia con depresión, en tanto que la depresión, *per se*, determina la calidad de vida relacionada con el dolor. Los estudios al respecto han mostrado resultados dispares, posiblemente como consecuencia de la heterogeneidad diagnóstica. Por ejemplo, los enfermos con dolor neuropático difieren de los sujetos con dolor nociceptivo en términos de la percepción y la experiencia vinculadas con el síntoma.

Debido a la naturaleza transversal de la investigación no fue posible establecer causalidad; además, los resultados podrían no ser aplicables a todos los enfermos con infección por VIH. A pesar de estas

limitaciones, los resultados ponen claramente de manifiesto la necesidad de realizar más estudios para conocer con precisión la influencia de la depresión sobre el dolor, y viceversa, y para optimizar la calidad de vida en los enfermos con infección por VIH y neuropatía dolorosa, señalan por último los autores.

 + Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/132055

7 - La Administración de Bajas Dosis de Quetiapina Parece una Alternativa Segura durante el Embarazo

Grover S, Madan R

European Neuropsychopharmacology 24(1), Dic 2012

Debido a limitaciones éticas, no resulta posible la realización de estudios controlados y aleatorizados con la participación de embarazadas. Por lo tanto, la información disponible acerca de la utilización de quetiapina durante la gestación procede de casos clínicos. Así, no se cuenta con datos relativos al uso de este fármaco en embarazos sucesivos.

Se describe el caso de una mujer de 24 años con antecedentes de esquizofrenia catatónica de tres meses de evolución, de comienzo insidioso y no asociada con alteraciones en los parámetros bioquímicos, los electrolitos circulantes, el electrocardiograma o las imágenes cerebrales obtenidas por tomografía computarizada. Se indicó un tratamiento inicial con risperidona y terapia electroconvulsiva. Sin embargo, la risperidona precipitó la aparición de síntomas extrapiramidales acentuados, por lo cual se sustituyó la terapia farmacológica por quetiapina, con incremento gradual de la dosis hasta 250 mg/día. La combinación de este fármaco con la terapia electroconvulsiva se correlacionó con la mejoría significativa de los síntomas.

Después de seis meses de tratamiento, se diagnosticó un primer embarazo, durante el cual se mantuvo el esquema terapéutico con quetiapina, con la incorporación de ácido fólico y un suplemento de hierro. La paciente dio a luz una niña sana de 2.5 kg, nacida de término y nutrida mediante lactancia sin complicaciones. Un año después se verificó un nuevo embarazo, durante el cual se mantuvo la terapia con 250 mg diarios de quetiapina; nuevamente se logró el nacimiento de una niña sana de 2.4 kg de término, también nutrida mediante lactancia durante seis meses. Durante el seguimiento, no se comprobaron complicaciones en ambas niñas.

Se advierte que la mayor parte de la información disponible acerca de la exposición a la quetiapina durante el embarazo no permite sospechar la inducción de malformaciones graves o complicaciones neonatales. De acuerdo con los datos del fabricante, se han reconocido ocho casos de malformaciones congénitas para un total de 446 embarazadas que recibían el fármaco; sin embargo, en siete de estas ocho mujeres se utilizaban otras drogas junto a la

terapia con quetiapina. Asimismo, en una casuística de 36 embarazadas con exposición a la quetiapina, no se corroboró un incremento del riesgo de efectos teratogénicos. Se cita que, en el presente análisis, se describe el probable primer caso de embarazos sucesivos en una paciente tratada con este fármaco. En función de la evolución clínica, los autores manifiestan que la quetiapina en bajas dosis parece una estrategia segura durante la gestación.



Información adicional en
www.siicsalud.com/data/insic.php/132010

8 - Estudian la Vinculación entre la Depresión y el Insomnio en los Adolescentes

Roberts R, Duong H

Journal of Affective Disorders 148(1):66-71, May 2013

El insomnio y la depresión son trastornos frecuentes en los adolescentes y adultos jóvenes. En diversos estudios con adolescentes, la prevalencia de insomnio en el año previo fue del 4.4% al 13.4% y, en el transcurso de la vida, alcanzó el 10.7%. Los valores respectivos para la depresión fueron del 2% al 8% y del 12% al 18%. Numerosos trabajos, por otra parte, sugirieron una vinculación entre ambos trastornos. Cabe recordar que el insomnio y la hipersomnia son criterios diagnósticos principales para la depresión mayor, tanto en los adolescentes como en los adultos. Sin embargo, en relación con el insomnio es importante establecer el diagnóstico diferencial entre el trastorno primario y aquel que aparece en asociación con otras anormalidades psiquiátricas, entre ellas la depresión mayor.

El insomnio y la depresión mayor también parecen estar vinculados desde el punto de vista epidemiológico, especialmente entre los adultos. A su vez, el insomnio crónico representa un factor de riesgo de depresión mayor, en tanto que la depresión mayor se asociaría con menos riesgo de insomnio. En este último caso, sin embargo, la evidencia es más limitada. La relación temporal entre ambas anormalidades, sin embargo, no ha sido muy estudiada; ningún trabajo analizó prospectivamente la asociación entre el insomnio y la depresión. En el presente estudio, los autores tuvieron por finalidad evaluar la relación entre ambas anormalidades en dos cohortes de 4 175 adolescentes de 11 a 17 años, 3 134 (75%) de los cuales fueron evaluados nuevamente un año más tarde.

Los participantes, de 11 a 17 años, se reclutaron a partir de dos organizaciones de salud de la región metropolitana de Houston; la cohorte reflejó la distribución por edad, el origen étnico y la distribución por sexo en la población de la región en el año 2000. Los diagnósticos psiquiátricos se establecieron con la *Diagnostic Interview Schedule for Children* (DISC-IV), versión 4. Para el análisis se consideró también la prevalencia de depresión y otras anormalidades del estado de ánimo en el año previo.

Ningún cuestionario para las investigaciones epidemiológicas en niños y adolescentes incluye específicamente dominios para conocer el insomnio, su frecuencia y duración. Por lo tanto, se utilizaron los criterios del DSM-IV: dificultad para conciliar el sueño o para mantenerlo y sueño no reparador, entre otros, en las cuatro semanas anteriores. Se utilizaron tres mediciones para el insomnio: P_1 , cualquier síntoma de insomnio; P_2 , al menos un síntoma asociado con trastornos del sueño más fatiga o somnolencia diurna, y P_3 , es decir enfermos con P_2 sin trastornos del estado de ánimo, ansiedad o consumo de drogas. En los modelos se realizó ajuste según la edad (12 años o menos, 13 a 15 años y 16 años o más), el sexo y los ingresos económicos familiares.

En los análisis estadísticos se evaluó la relación entre el insomnio (P_1 , P_2 y P_3) y la depresión en la primera evaluación; se calcularon los *odds ratio* (OR) ajustados. En un segundo paso se determinó el valor del insomnio (P_1 , P_2 y P_3) en la predicción de depresión.

La prevalencia basal de insomnio (P_1 , P_2 y P_3) fue de 26.8%, 6.7% y 4.7%, respectivamente.

El 56.1% de los pacientes con depresión mayor presentó, también P_1 , y el 21.2% de los enfermos tuvo P_2 . Es decir que el 21.2% de los jóvenes con depresión mayor presentaron al menos una manifestación sugestiva de insomnio, asociada con compromiso de las actividades diurnas. A la inversa, el 3.4% de los participantes con P_1 y el 5.2% de los adolescentes con P_2 reunieron los criterios de depresión mayor.

El insomnio basal (P_1) aumentó el riesgo de depresión mayor y de síntomas depresivos en 2 a 3 veces; sin embargo, en los modelos con ajuste, P_2 predijo los síntomas depresivos pero no la depresión mayor.

La depresión mayor incrementó la probabilidad de insomnio (P_1 ; OR ajustado de 1.42 y P_2 : OR ajustado de 2.31). Los riesgos fueron más bajos cuando se consideraron los síntomas depresivos en vez de la depresión mayor (OR de 1.39 y 1.31, respectivamente). Los resultados, sin embargo, difirieron según la medición aplicada.

Por definición, señalan los autores, el diagnóstico de depresión mayor excluye la posibilidad de insomnio primario (P_3). Los resultados demostraron una fuerte asociación entre el insomnio y la depresión. En los modelos de variables múltiples, la depresión mayor sólo incrementó el riesgo de P_2 , en tanto que los síntomas depresivos se asociaron con mayor riesgo de P_1 .

Los autores tuvieron por finalidad determinar la vinculación recíproca entre el insomnio y la depresión en una cohorte de adolescentes, evaluada en dos ocasiones. Al inicio del estudio se comprobó que las mediciones de P_1 y P_2 se asociaron con depresión mayor y con síntomas depresivos. Las conexiones fueron moderadas. Igualmente, la presencia de P_1 basal, no así de P_2 , duplicó el riesgo de depresión mayor en la segunda valoración. El hallazgo, señalan los autores, fue sorprendente ya que, por definición, P_2 caracteriza el insomnio más grave. P_1 y P_2 también predijeron la aparición de síntomas depresivos.

Los síntomas depresivos anticiparon el insomnio P_1 mientras que la depresión mayor sólo predijo el insomnio P_2 ; el riesgo de P_3 (el indicador de insomnio primario) fue moderado, de 2.3. Los resultados en conjunto, señalan los expertos, sugieren que la asociación entre el insomnio y la depresión mayor es bidireccional: el insomnio incrementa el riesgo de depresión y esta última aumenta la probabilidad de P_2 , en ambos casos el aumento riesgo fue cercano a dos veces. Diversos trabajos previos sugirieron que el insomnio aumenta el riesgo de depresión en los adolescentes y adultos jóvenes; sin embargo, otros estudios mostraron resultados opuestos. No obstante, sólo una de las investigaciones anteriores tuvo diseño prospectivo. El presente trabajo con adultos jóvenes, en cambio, incluyó un seguimiento de 20 años.

La falta de inclusión de los módulos de insomnio o de otros trastornos del sueño según el DSM-IV representó, sin duda, la principal limitación del presente estudio. Por lo tanto no fue posible diferenciar entre los trastornos del sueño, primarios y secundarios. Sin embargo, los autores advierten que los criterios aplicados permiten capturar la mayoría de las anomalías del sueño, propuestas por el *American Academy of Sleep Medicine Work Group*. Debido a las diferentes definiciones utilizadas en los estudios previos, las comparaciones entre los trabajos son sumamente difíciles.

La metodología aplicada en la presente ocasión no permitió conocer los trastornos del sueño, agudos y crónicos, ya que los enfermos refirieron los síntomas en las últimas cuatro semanas. Una investigación epidemiológica anterior sugirió que la mediana de la duración del insomnio es de 24 meses. Por lo tanto, tampoco fue posible conocer si la asociación entre el insomnio y la depresión difiere según la duración del primero. En el estudio, tampoco se dispuso de mediciones fisiológicas; sin embargo, la evidencia en conjunto indica que las variables subjetivas se correlacionan muy bien con las objetivas. Tampoco se dispuso de referencias de los padres de los adolescentes.

Por primera vez, el presente estudio evaluó las asociaciones recíprocas entre el insomnio y la depresión mayor en los adolescentes. Los resultados indican que el insomnio aumenta en dos a tres veces el riesgo de depresión y, en menor medida, de síntomas depresivos. A su vez, los pacientes con depresión mayor o síntomas depresivos presentaron riesgo más alto de insomnio. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos a largo plazo para conocer las interacciones y la evolución de ambos trastornos; también se deberá evaluar la asociación entre otras anomalías del sueño, por ejemplo la hipersomnia y las pesadillas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136988

9 - Influencia de la Diabetes en los Trastornos de la Marcha en los Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Kotagal V, Albin R, Bohnen N y colaboradores

Parkinsonism & Related Disorders 19(5):522-526, May 2013

Los mecanismos subyacentes responsables de la heterogeneidad de los síntomas motores en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) aún no se conocen. La inestabilidad postural y las dificultades para la marcha (IPDM) identifican un subtipo motor, habitualmente presente en etapas avanzadas de la enfermedad, asociado con compromiso sustancial de la calidad de vida. A diferencia de otros trastornos motores de la EP, la EP con IPDM por lo general responde poco al tratamiento con agentes dopaminérgicos, probablemente como consecuencia de la participación de múltiples factores etiopatogénicos. La IPDM sin duda es una de las anomalías que más contribuye a los puntajes altos en la escala de Hoehn y Yahr (YH).

Los enfermos de edad avanzada con diabetes suelen presentar trastornos motores parkinsonianos, por ejemplo alteraciones de la marcha y rigidez en ausencia de temblor o bradicinesia. Por otra parte, la diabetes puede agravar las manifestaciones motoras de la EP. En un estudio, los pacientes diabéticos con EP tuvieron mayores puntajes motores y estuvieron tratados con dosis más altas de agentes dopaminérgicos; el 20.2% de estos enfermos presentó estadio III de HY en comparación con sólo 4.5% de los pacientes con EP sin diabetes. Los hallazgos en conjunto sugieren que la diabetes exacerbaría en forma preferencial los trastornos motores de la EP.

La disfunción motora axial responde menos a la terapia de reemplazo con fármacos dopaminérgicos, un fenómeno que podría obedecer a la participación de mecanismos no relacionados con la desnervación dopaminérgica nigroestriada. En el presente estudio, los autores compararon pacientes con EP y diabetes o sin diabetes con la finalidad de conocer las consecuencias del trastorno metabólico sobre las manifestaciones motoras de la EP, independientemente del nivel de desnervación dopaminérgica nigroestriada.

El ensayo de casos y controles abarcó 13 enfermos con EP y diabetes tipo 2 (EP-D) y 26 pacientes con EP, sin diabetes (EP-sD). Los enfermos con EP-D estaban tratados con metformina, sulfonilureas, insulina y tiazolidindionas (n = 9, 5, 3 y 3, respectivamente). Ambos grupos fueron comparables en términos de la edad, el sexo y la duración de la enfermedad neurológica. Se consideraron el índice de masa corporal (IMC) y los antecedentes de hipertensión arterial.

Todos los participantes reunían los criterios de EP del *UK Parkinson Disease Society Bank Research Center*. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) con ^{11}C dihidrotetrabenazina (DTBZ), con la estimación del volumen de distribución de los transportadores vesiculares de monoaminas (DVR

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

VMAT2, por sus siglas en inglés), confirmó EP en todos los pacientes. La *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) se valoró en el estado "off", luego de la interrupción de la medicación dopaminérgica durante la noche. Se consideraron en especial las subescalas de la UPDRS de bradicinesia, temblor, rigidez e IPDM. Además de la PET, todos los enfermos fueron sometidos a resonancia magnética nuclear (RMN) con secuencia tridimensional de inversión y recuperación (*inversion-recovery-prepared turbo-field-echo* [FLAIR]) y con secuencia SPGR, asociadas con excelente resolución para la discriminación de las estructuras corticales y subcorticales y para identificar la leucoaraiosis supratentorial. Las secuencias FLAIR y SPGR, recuerdan los autores, son útiles para valorar la sustancia blanca cerebelosa, una región parcialmente preservada en la leucoaraiosis vinculada con el envejecimiento y que, por lo tanto, puede ser utilizada como referencia para la identificación del aumento de la intensidad de las señales en la región supratentorial. Este procedimiento, añaden, proporciona una valoración más sensible y uniforme del compromiso de la sustancia blanca; se utilizó un umbral de 1.65 DE en las regiones frontal, parietal, temporal, occipital, tronco encefálico y cerebelo. De esta forma se calculó el volumen de la sustancia blanca supratentorial y se valoraron las regiones con señales de mayor intensidad. La polineuropatía se estudió mediante pruebas de vibración.

Las características demográficas de los dos grupos se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado, de la *t* y de Fischer, según el caso. En los modelos de regresión, la bradicinesia, el temblor, la rigidez y los puntajes de la subescala de IPDM fueron las variables dependientes en tanto que la diabetes y el DVR en la PET fueron covariables. De esta forma se determinó la influencia de la diabetes sobre los puntajes de las subescalas motoras, con ajuste según la magnitud de la deservación dopaminérgica de la región nigroestriada; en los modelos finales también se realizaron ajustes según el IMC (ya que la obesidad puede comprometer la valoración clínica de la IPDM) y la presencia de hipertensión arterial.

La edad, el sexo, la duración de la enfermedad y la dosis de levodopa fueron similares en los casos y los controles. Los puntajes en la escala HY fueron ligeramente más altos en los pacientes con EP-D; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La hipertensión arterial fue más frecuente en los sujetos con EP-D en comparación con los pacientes con EP-sD (69.2% y 34.6%, respectivamente); el IMC también fue más alto en los primeros (33.4 kg/m² respecto de 27.6 kg/m² en los individuos con EP-sD). No se registraron diferencias entre los grupos en la magnitud de la leucoaraiosis supratentorial o del tronco encefálico, como tampoco en las pruebas de vibración. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes de ambos grupos en la magnitud de la hiperintensidad cerebelosa (0.69 ± 1.32 respecto de 0.53 ± 1.13 hiperintensidades por paciente, en el mismo orden; *p* = 0.87).

En un paso posterior se comparó la influencia de la diabetes de menos de 2 años de evolución y de más tiempo de evolución; no se encontraron diferencias importantes entre los grupos en los puntajes de la subescala de IPDM entre los individuos con diabetes de más de 2 años de evolución (5.1 ± 3.2 en comparación con 4.8 ± 2.3 en los enfermos con diabetes de menor tiempo de evolución; *p* = 0.86); el mismo fenómeno se observó al analizar la duración de la hipertensión arterial. Los fármacos antihipertensivos fueron similares en los pacientes con EP-D y los enfermos con EP-sD.

No se registraron diferencias sustanciales en el DVR en el estriado entre los casos y controles. La presencia de diabetes predijo los puntajes de la subescala de IPDM (*p* = 0.0005) pero no los de las subescalas de bradicinesia (*p* = 0.055) o de rigidez (*p* = 0.176). En cambio, el DVR de DTBZ en el estriado fue un factor predictivo independiente de los puntajes de bradicinesia, rigidez e IPDM.

En un análisis *post hoc* se determinó la influencia del IMC y de la hipertensión arterial sobre el mayor compromiso de la IPDM en los enfermos con diabetes; en estos modelos, la diabetes se mantuvo como un factor predictivo de los puntajes de IPDM (*p* = 0.028), incluso después de considerar el DVR de DTBZ del estriado, el IMC y los antecedentes de hipertensión arterial.

La presencia de diabetes, en los pacientes con EP, aumenta la gravedad de la IPDM; el fenómeno no se relacionó con diferencias en la deservación dopaminérgica del estriado, en la leucoaraiosis o en la polineuropatía de fibras de gran tamaño. Además, la asociación persistió incluso después de considerar el IMC y la hipertensión arterial.

Se estima que la inflamación y el estrés oxidativo tienen un papel fisiopatológico importante en la EP; ambos mecanismos se agravarían en los enfermos diabéticos. Sin embargo, añaden los autores, las conexiones entre la EP y la diabetes son complejas. Aunque en un estudio, del 50% al 80% de los pacientes con EP presentaron trastornos en el metabolismo de la glucosa, la importancia de este hallazgo en términos de la etiopatogenia todavía no se definió. Los agentes dopaminérgicos pueden ocasionar hiperglucemia; aun así, en los pacientes con EP temprana también se comprobó menor sensibilidad a la insulina. La información en conjunto avala los efectos motores desfavorables de la diabetes en las personas con EP.

Se sabe que la IPDM es un factor de riesgo de demencia en la EP; los estudios futuros serán de ayuda para conocer si la diabetes y las enfermedades cardiovasculares representan verdaderos factores de riesgo de trastornos motores en las personas con EP. De hecho, las anomalías en el metabolismo de la glucosa podrían asociarse con patología mitocondrial. En este contexto, el tratamiento con pioglitazona, un agonista de los receptores activados por el proliferador de los peroxisomas, que aumenta el metabolismo de las mitocondrias está siendo investigado en los enfermos con EP; los resultados serán, sin duda, de enorme trascendencia en términos terapéuticos.

Debido al diseño transversal no fue posible establecer causalidad; además, la muestra evaluada fue pequeña y estuvo integrada en su mayoría por hombres. Aunque no se registraron diferencias entre los casos y los controles en términos de las dosis de los agentes dopaminérgicos, en equivalentes de levodopa, algunos trabajos previos sugirieron que la levodopa puede asociarse con deficiencia de cianocobalamina, una situación que merece mayor análisis.

Los hallazgos del presente estudio confirman que la diabetes exacerba los trastornos motores no dopaminérgicos, en los pacientes con EP. Los estudios futuros longitudinales serán de gran ayuda para conocer mejor la influencia de los trastornos del metabolismo de la glucosa, en términos de la progresión temprana de la EP. Cabe destacar, concluyen los autores, que en la actualidad se investiga el efecto neurológico de las terapias destinadas a mejorar el metabolismo de la glucosa en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los resultados podrían, por lo tanto, también ser aplicables a los sujetos con EP e IPDM. El control de la glucemia es un factor de riesgo potencialmente modificable, a diferencia de los factores genéticos y de otro tipo que predisponen a la EP.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136989

10 - La Inquietud Motriz de los Miembros Inferiores Participa de las Alteraciones del Sueño en los Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Shimohata T, Nishizawa M

Parkinsonism & Related Disorders 19(5):571-572, May 2013

La necesidad imperiosa de movimiento consiste en una sensación no placentera en las extremidades inferiores, que forma parte del síndrome de piernas inquietas. Aquellas personas con necesidad imperiosa de movimiento que no cumplen con los criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas presentan inquietud motriz de miembros inferiores. A diferencia de lo observado en el síndrome de piernas inquietas, se describe un mayor riesgo de inquietud motriz de miembros inferiores en los pacientes con enfermedad de Parkinson que no han recibido tratamiento, en comparación con sujetos de control. De acuerdo con los datos de algunos estudios, se ha informado que la inquietud motriz de miembros inferiores forma parte de las alteraciones del sueño descritas en los individuos con enfermedad de Parkinson.

En el presente análisis, se describen los resultados de un ensayo en el que participaron pacientes controlados en dos instituciones de Niigata (Japón), con presencia de síntomas parkinsonianos en función de las recomendaciones del *UK Parkinson Disease Society Brain Bank*. En esa cohorte, se pesquisarón los casos de síndrome de piernas inquietas e inquietud

motriz de miembros inferiores. Se evaluaron en este grupo poblacional de estudio la duración del sueño y las manifestaciones subjetivas de insomnio. Con este objetivo, se definió como somnolencia diurna excesiva un puntaje mayor de 10 puntos en el cuestionario validado *Epworth Sleepiness Scale*.

El grupo de estudio estaba integrado con 158 personas con enfermedad de Parkinson, con una media de edad de 70.3 ± 9.4 años y predominio de mujeres. La proporción de participantes con necesidad imperiosa de movimiento, síndrome de piernas inquietas e inquietud motriz de miembros inferiores se estimó en 30%, 11% y 19%, en orden respectivo. Se demostró que la duración del sueño fue significativamente más breve en los individuos con síndrome de piernas inquietas, en comparación con aquellos sin necesidad imperiosa de movimiento ($p = 0.009$). Asimismo, se destaca que la prevalencia de insomnio subjetivo resultó significativamente superior en los subgrupos de enfermos con síndrome de piernas inquietas e inquietud motriz de miembros inferiores, cuando fueron comparados con los pacientes con enfermedad de Parkinson sin necesidad imperiosa de movimiento ($p = 0.004$ y $p = 0.029$, en ese orden). Se agrega que la proporción de participantes con somnolencia diurna excesiva fue más elevada entre aquellos sujetos con síndrome de piernas inquietas, cuando se los comparó con los pacientes con necesidad imperiosa de movimiento.

De acuerdo con los investigadores, las diferencias en la duración del sueño y la prevalencia tanto de somnolencia diurna excesiva como de insomnio subjetivo entre los distintos subgrupos de pacientes con enfermedad de Parkinson permiten sospechar una participación de la inquietud motriz de miembros inferiores en las alteraciones del sueño. Por consiguiente, se especula que esta afección podría constituir un potencial objetivo de tratamiento en los individuos con alteraciones del sueño y somnolencia diurna excesiva en estos pacientes. Se destaca la importancia de una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes de la inquietud motriz de miembros inferiores en los sujetos con enfermedad de Parkinson; entre esos procesos, podría sugerirse una forma incompleta y secundaria del síndrome de piernas inquietas en asociación con acatisia nocturna y alteraciones de la sensibilidad en los miembros inferiores.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136990



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

Contacto directo con expertos

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

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

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Citicolina en el tratamiento del traumatismo...	• Dr. Julio J. Secades. Grupo Ferrer, 08029, Barcelona, Barcelona, España
B	Síndrome metabólico y calidad de vida..	• Dr. Leticia Medeiros-Ferreira. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Barcelona, 08042, Barcelona, España
1	Seguridad, Tolerabilidad y Respuesta...	• Dr. D. Winblad. Karolinska Institutet Alzheimer Disease Research Centre and Clinical Trial Unit, Geriatric Clinic, Estocolmo, Suecia
2	Evalúan el Efecto de Fármacos Antiepilépticos...	• Dr. S. Bagnato. Unit of Neurophysiology, Rehabilitation Department, Fondazione Istituto San Raffaele, Giglio, Italia
3	Comparación entre Hallazgos...	• Dr. F. Ekici. Dicle University School of Medicine, Department of Radiology, Diyarbakir, Turquía
4	Trastornos del Movimiento..	• Dr. R. Mehanna. Baylor College of Medicine Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Houston, Texas, EE.UU.
5	Patología Tau y Neurodegeneración	• Dr. M. G. Spillantini. John van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido
6	Estudian la Relación entre Dolor, Depresión...	• Dr. J. R. Keltner. Department of Psychiatry, University of California-San Diego, San Diego, California, EE.UU.
7	La Administración de Bajas Dosis...	• Dr. S. Grover. Dept. of Psychiatry, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India
8	Estudian la Vinculación entre la Depresión...	• Dr. R. E. Roberts. Division of Health Promotion and Behavioral Sciences, UTHealth, School of Public Health, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas, EE.UU.
9	Influencia de la Diabetes en los Trastornos...	• Dr. V. Kotagal. Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.
10	La Inquietud Motriz de los Miembros...	• Dr. T. Shimohata. Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, 951-8585, Niigata, Japón

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	¿Qué porcentaje de pacientes con enfermedad de Alzheimer presenta anticuerpos contra el péptido amiloide beta, en asociación con la inmunoterapia activa con CAD106?	A) Alrededor del 30%. B) Alrededor del 40%. C) Alrededor del 50%. D) Entre el 70% y el 80%.
2	¿Cuál de los siguientes fármacos antiepilépticos (FAE) están indicados en pacientes en estado vegetativo o estado de mínima conciencia que presentan crisis convulsivas?	A) Los FAE tradicionales. B) Los FAE de segunda generación. C) No está indicado el uso de FAE en pacientes en estado vegetativo o estado de mínima conciencia. D) A y B son verdaderas.
3	¿Qué porcentaje de pacientes con epilepsia responde adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos?	A) Dos de cada tres pacientes con epilepsia responden adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos. B) Uno de cada tres pacientes con epilepsia responde adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos. C) La mitad de los pacientes con epilepsia responde adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos. D) Todos los pacientes con epilepsia responden adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos.
4	¿Cuál de los siguientes movimientos involuntarios se puede presentar como una complicación posterior a una enfermedad cerebrovascular?	A) Hemicorea. B) Distonía. C) Tics. D) Todas las anteriores.
5	¿Qué consecuencias puede tener la hiperfosforilación de la proteína tau?	A) Aumenta la interacción de la proteína tau con los microtúbulos. B) No afecta su capacidad de interacción con los microtúbulos. C) La proteína tau nunca se fosforila. D) Disminuye su capacidad para interactuar con los microtúbulos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Entre el 70% y el 80%.	En el primer estudio en seres humanos, el 67% y 82% de los enfermos tratados con 3 dosis de 50 y 150 µg de CAD106, respectivamente, presentaron anticuerpos específicos.	D
2	A y B son verdaderas.	El empleo de un amplio rango de FAE no interfiere en el pronóstico a corto plazo de la recuperación del estado de conciencia y de la función cognitiva en pacientes con estado vegetativo o con estado de mínima conciencia. Los FAE podrían ser utilizados para el tratamiento de crisis epilépticas en pacientes con daño cerebral agudo, sin riesgo de que causen un efecto negativo sobre su recuperación.	D
3	Dos de cada tres pacientes con epilepsia responden adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos.	Existe tratamiento farmacológico que es eficaz en 2/3 de los casos que se diagnostican con epilepsia. En pacientes que no responden al tratamiento, una opción es intervenir quirúrgicamente.	A
4	Todas las anteriores.	Según la bibliografía, se puede presentar cualquier tipo de trastorno del movimiento secundario a una enfermedad cerebrovascular, sin embargo las manifestaciones clínicas más frecuentes son la presencia de hemicorea y distonía.	D
5	Disminuye su capacidad para interactuar con los microtúbulos.	La hiperfosforilación de la proteína tau se asocia con una disminución de su capacidad para interactuar con los microtúbulos.	D