

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurología

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

Volumen 3, Número 6, Mayo 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes**
Carolina Sobrido-Sampedro, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - La Afección Cognitiva Subjetiva Predice el Deterioro en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Desempeño Cognitivo Normal**
Hong J, Sunwoo M, Hyu Lee P y colaboradores
Neurobiology of Aging 35(7):1739-1743, Jul 2014 8
- 2 - Comparación entre la Pregabalina y el Pramipexol para el Tratamiento de los Pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas**
Allen R, Chen C, Winkelman J y colaboradores
New England Journal of Medicine 370(7):621-631, Feb 2014 9
- 3 - Efecto Neuroprotector del Levetiracetam en Presencia de Daño Cerebral Hipóxico Isquémico en Neonatos de Ratas**
Komur M, Okuyaz C, Beydagi H y colaboradores
Childs Nervous System, Feb 2014 11
- 4 - Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en Pacientes con VIH/Sida: Estudio Observacional Realizado en un Centro de Atención Especializada en el Norte de la India**
Sharma S, Soneja M, Wig N y colaboradores
Indian Journal of Medical Research 138(1):72-77, Jul 2013 13
- 5 - Resultados del Tratamiento con Pregabalina en Pacientes con Lumbalgia y Depresión**
Tetsunaga T, Tetsunaga T, Ozaki T y colaboradores
Journal of Orthopaedic Science 19(2):229-234, Mar 2014 14
- 6 - Crecimiento e Impacto de los Centros de la Enfermedad de Alzheimer Medidos por Análisis de Redes Sociales**
Hughes M, Peeler J, Trojanowski J y colaboradores
JAMA Neurology 71(4):412-420, 2014 16
- 7 - La Retina como Biomarcador de la Enfermedad de Parkinson**
Lee J, Ahn J, Kim T, Jeon B
Journal of Parkinson's Disease, Feb 2014 17

- 8 - Levetiracetam en Comparación con Ácido Valproico para la Prevención de las Convulsiones Posquirúrgicas luego de una Cirugía de Tumores Supratentoriales: una Revisión Estadística Retrospectiva**
Lee Y, Kim T, Kim C y colaboradores
CNS Drugs 27(9):753-759, Sep 2013 18

- 9 - Afasia Progresiva Primaria: Del Síndrome a la Enfermedad**
Matías-Giuiu J, García-Ramos R
Neurología (Barcelona, Spain) 28(6):366-374, Jul-Ago 2013 20

Novedades seleccionadas

- 10 - El Estrés Oxidativo Interviene en la Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer**
Cervellati C, Romani A, Zuliani G y colaboradores
Biomed Research International, (309507) 2014 23
- 11 - Importancia del Desempeño Cotidiano para Evaluar las Cuestiones Económicas Vinculadas con la Enfermedad de Alzheimer**
Kasai M, Meguro K
Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 3(1):482-488, Dic 2013 24

Más novedades seleccionadas 25
Contacto directo 28
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29-30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	A, B, 9
Bioquímica	9, 12
Diagnóstico por Imágenes	A, 4, 7, 9
Diagnóstico por Laboratorio	9
Epidemiología	9
Farmacología	B, 2, 3, 5, 8, 9
Fonoaudiología	9
Genética Humana	9
Geriatría	1, 9-11
Gerontopsiquiatría	1, 6, 10
Hematología	A
Infectología	B, 4
Medicina Familiar	9
Medicina Farmacéutica	B, 2, 3, 5, 9
Medicina Interna	A, B, 1, 9-11
Neurocirugía	A, B, 8
Oftalmología	7
Oncología	A
Pediatría	B, 3
Psiquiatría Clínica de Adultos	5, 10
Salud Mental	1, 5, 9, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, 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. Largaña,
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/Trabajos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Director científico

Roberto Rey

Fuentes científicas

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

Central nervous system primary lymphomas neuroimaging in immunocompetent patients

“Ante la presunción de un linfoma primario del sistema nervioso central, el papel de las técnicas de diagnóstico por imágenes y la histopatología resultan cruciales para el diagnóstico.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Carolina Sobrido-Sampedro

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, 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.

Vigo, España (especial para SIIC)

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin, agresivo, que se origina más frecuentemente en el cerebro y, aunque puede afectar las leptomeninges, los ojos y la médula espinal, no presenta evidencia de infiltración linfomatosa en otra localización en el momento del diagnóstico. Es una neoplasia muy poco frecuente, ya que representa aproximadamente del 3% al 5% de todas las neoplasias primarias intracraneales. La etiopatogenia del LPSNC es desconocida y su pronóstico infausto. Un diagnóstico rápido es crucial para un adecuado abordaje de los pacientes. Actualmente, la resonancia magnética (RM) con contraste es la técnica de imagen idónea ante la presunción de LPSNC.

SIIC: El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una neoplasia hematológica de baja prevalencia e incidencia. ¿Qué grupos de pacientes se caracterizan por presentar un mayor número de casos?

CS-S: La incidencia del LPSNC aumentó significativamente en las décadas pasadas (1970-1995), y en la actualidad parece haberse estabilizado o aumenta muy discretamente. Este incremento de la incidencia pudo deberse,

en gran parte, a la epidemia de VIH, ya que disminuyó posteriormente gracias a los avances en la terapia anti-retroviral.


Aunque debemos tener en cuenta que los linfomas son una complicación oportunista frecuente en el estado de inmunosupresión, el grupo de riesgo en la actualidad parece corresponder a aquellos individuos inmunocompetentes mayores de 60 años, en quienes se ha triplicado la incidencia. El incremento es aún más significativo si nos referimos a aquellos pacientes que superan los 75 años, en los que la incidencia continúa aumentando exponencialmente.

En estudios recientes se ha observado un incremento de la incidencia de LPSNC en individuos inmunocompetentes. ¿A qué puede atribuirse este cambio en la epidemiología?

Dado que la etiopatogenia del LPSNC es desconocida, y aunque existen múltiples hipótesis, no está claro a qué le podemos atribuir este aumento de incidencia en pacientes inmunocompetentes. No sabemos ni el lugar de origen de las células linfomatosas ni los mecanismos biológicos implicados en la transformación neoplásica.

Se ignora por qué el LPSNC se desarrolla primariamente en un órgano que carece de sistema linfático; aunque sí se cree que tanto las infecciones virales como bacterianas son factores etiológicos importantes. Asimismo, la inmunopositividad considerable de la molécula de adhesión CD44 sugiere que ésta y sus ligandos participan activamente en la infiltración del parénquima del sistema nervioso central (SNC); además, múltiples análisis pangenómicos revelan la implicación del cromosoma 6q en la etiopatogenia del LPSNC.

En definitiva, pese a que la etiopatogenia final del LPSNC continúa siendo desconocida, las últimas investigaciones sugieren la participación de más de un mecanismo patogénico.

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

De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿cuáles son las variantes histológicas más frecuentes del LPSNC?

Entre los subtipos de LPSNC según la morfología y el linaje celular (neoplasias de células B, células T y células *natural killer*), el de células B supone aproximadamente el 95% al 98% de todos los linfomas, representando, dentro de este grupo, el de células grandes aproximadamente un 50% y siguiéndole en frecuencia el linfoma folicular con un 25%. Raras veces los LPSNC se corresponden con células T.

La mayoría de los LPSNC están compuestos por una gran cantidad de células linfomatosas con fenotipo B de grado intermedio o alto de malignidad (raras veces de bajo grado), por lo que no pueden diferenciarse histológicamente de los linfomas no Hodgkin del sistema extraganglionar, dato curioso ya que las células B están ausentes en el cerebro normal.

Por favor, describa brevemente la metodología del estudio realizado.

Hemos realizado un estudio descriptivo, retrospectivo de aquellos pacientes con LPSNC no Hodgkin de células grandes de tipo B diagnosticados por el servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Xeral de Vigo (CHUVI) y el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) (España), desde enero de 1997 hasta diciembre de 2010, tras la realización de una biopsia cerebral.

Se analizaron múltiples variables clínicas, epidemiológicas y de imagen con los datos obtenidos de las historias clínicas físicas y electrónicas de los pacientes incluidos. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio; teniendo en cuenta sus características, se valoró una posible asociación entre éstas con la realización posterior de un estudio de supervivencia. El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0.05$ y el análisis de los datos se llevó a cabo con el programa informático SPSS-17.

¿Cuáles fueron los principales signos y síntomas de la presentación clínica en los pacientes con LPSNC?

La presentación clínica fue muy variada. Los tres síntomas de presentación más frecuentes fueron las cefaleas, la inestabilidad de la marcha y la hemiparesia/hemiplejía, similar en alguna serie descrita.

Las crisis epilépticas fueron poco frecuentes en nuestra muestra, al contrario que en otro tipo de tumores cerebrales, hecho que probablemente se explica por su frecuente localización en estructuras profundas sin que habitualmente afecte a la sustancia gris cortical.

En relación con la localización anatómica, ¿cuál fue la prevalencia de compromiso de estructuras profundas y de lesiones infratentoriales?

Generalmente se informa que el linfoma envuelve preferentemente el parénquima profundo y especialmente los ganglios de la base; de hecho, en nuestro estudio más de la mitad de las lesiones se localizaron en estructuras profundas. La mayoría de las lesiones fueron supratentoriales, lo cual está en concordancia con los datos de la bibliografía existente; sin embargo, respecto a la localización en la fosa posterior, que se cita como rara en la literatura, en nuestra serie encontramos este tipo de lesión en hasta un 33.9% de los pacientes. Quizás este hecho pueda explicarse por la dificultad de visualizar adecuadamente esta estructura en los estudios de tomografía computarizada (TC) que se utilizan en algunas de las

series revisadas, mientras que en nuestro caso todos los pacientes fueron estudiados también con RM.

En el análisis de las imágenes, ¿se reconoció un predominio de lesiones hipointensas o hiperintensas en la RM?

De acuerdo con la bibliografía, en nuestra serie, en secuencias ponderadas en T1 las lesiones son principalmente hipointensas o isointensas.

Respecto a las secuencias ponderadas en T2, la mayoría de las lesiones son predominantemente hiperintensas (en contraposición a los resultados de algunos autores en los que las lesiones son principalmente isointensas-hipointensas, pero en concordancia con los datos de otros estudios) hecho que puede estar influido por el alto porcentaje de lesiones heterogéneas de nuestra serie, incluida, como cabría esperar, la degeneración necrótica que otorga un aumento de señal característico a las lesiones en esta secuencia.

¿Cree que las características de las imágenes de estos pacientes resultan diferentes a las descritas en los sujetos inmunocomprometidos? ¿Por qué?

Realizamos un estudio de idéntica metodología en pacientes inmunodeprimidos y, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sí obtuvimos un predominio diferente de las características por imagen ya que la semiología radiológica más habitual en los pacientes inmunocompetentes fue la forma multifocal y la hiperdensidad en la TC, con realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste de imagen frente a las lesiones de los pacientes inmunodeprimidos, que se caracterizaban por la forma unifocal y la hipodensidad en la TC, con realce intenso y heterogéneo tras la administración de contraste.

Tanto el predominio de la heterogeneidad de las lesiones en pacientes inmunodeprimidos como la hipodensidad predominante en este grupo se relacionarían con la elevada presencia de necrosis, hallazgo que está asociado significativamente con un aumento de tamaño, que se traduce en la escasa irrigación de la lesión tumoral. Cuando alcanzan un cierto tamaño, la porción central recibe muy poca sangre y se producen en su interior zonas de necrosis.

En función de su experiencia, ¿se dispone de trabajos previos similares efectuados en España o América Latina?

Según nuestra experiencia, aunque no hemos encontrado estudios que se centren en neuroimagen de los pacientes según su inmunidad, sí hemos revisado diferentes y excelentes trabajos sobre el tema, entre los que se puede citar, por ejemplo, una interesante publicación realizada por Gualco y col. en Brasil; un excelente trabajo sobre el papel de técnicas avanzadas en RM en tumores cerebrales realizado por el Dr. Fayed-Miguel y su equipo, en España, o bien un exhaustivo estudio del LPSNC en pacientes con sida, de Corti y col., en Argentina.

En el ensayo realizado, se incluyeron exclusivamente pacientes adolescentes y adultos. ¿Estima que los resultados pueden extrapolarse a la población pediátrica con LPSNC?

Es difícil de decir, ya que si el LPSNC es una entidad rara en adultos, más todavía lo es en niños, en los que se cita que pueden representar aproximadamente el 1% de los LPSNC. Debido a la rareza del tumor, no existen estudios

con un número importantes de casos a los que podamos atribuir una u otra característica de imagen de forma significativa. Si bien, dado que aproximadamente el 70% de los LPSNC de la población pediátrica son linfomas no Hodgkin difusos de células grandes tipo B, creemos que el comportamiento por imagen de nuestro estudio se podría extrapolar a esta población.

¿Cuáles son las áreas en las que considera que deben mejorarse los conocimientos actuales acerca del LPSNC?

El LPSNC es una entidad incierta en la gran mayoría de sus aspectos por lo que debe haber un intenso esfuerzo en mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, la cual es de suma importancia para un adecuado abordaje del paciente, investigar los mecanismos biológicos y moleculares, administrar un tratamiento óptimo, así como

prevenir la neurotoxicidad iatrogénica y aclarar los posibles factores de riesgo.

A modo de conclusión, ¿qué recomendaciones propone para la práctica clínica cotidiana de aquellos profesionales de la salud que asisten a estos pacientes?

El LPSNC es una entidad asistida multidisciplinariamente, tanto por radiólogos, oncólogos, neurólogos, neurocirujanos, hematólogos, patólogos y radioterapeutas por lo que sería conveniente actuar en consenso. Además, no debemos olvidarnos que una actuación rápida ante un paciente con presunción de LPSNC es fundamental ya que el diagnóstico y el tratamiento rápidos pueden mejorar la supervivencia y causar menos secuelas; por ello, el papel de las técnicas de imagen y la histopatología es crucial para el diagnóstico.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Cómo citar este artículo

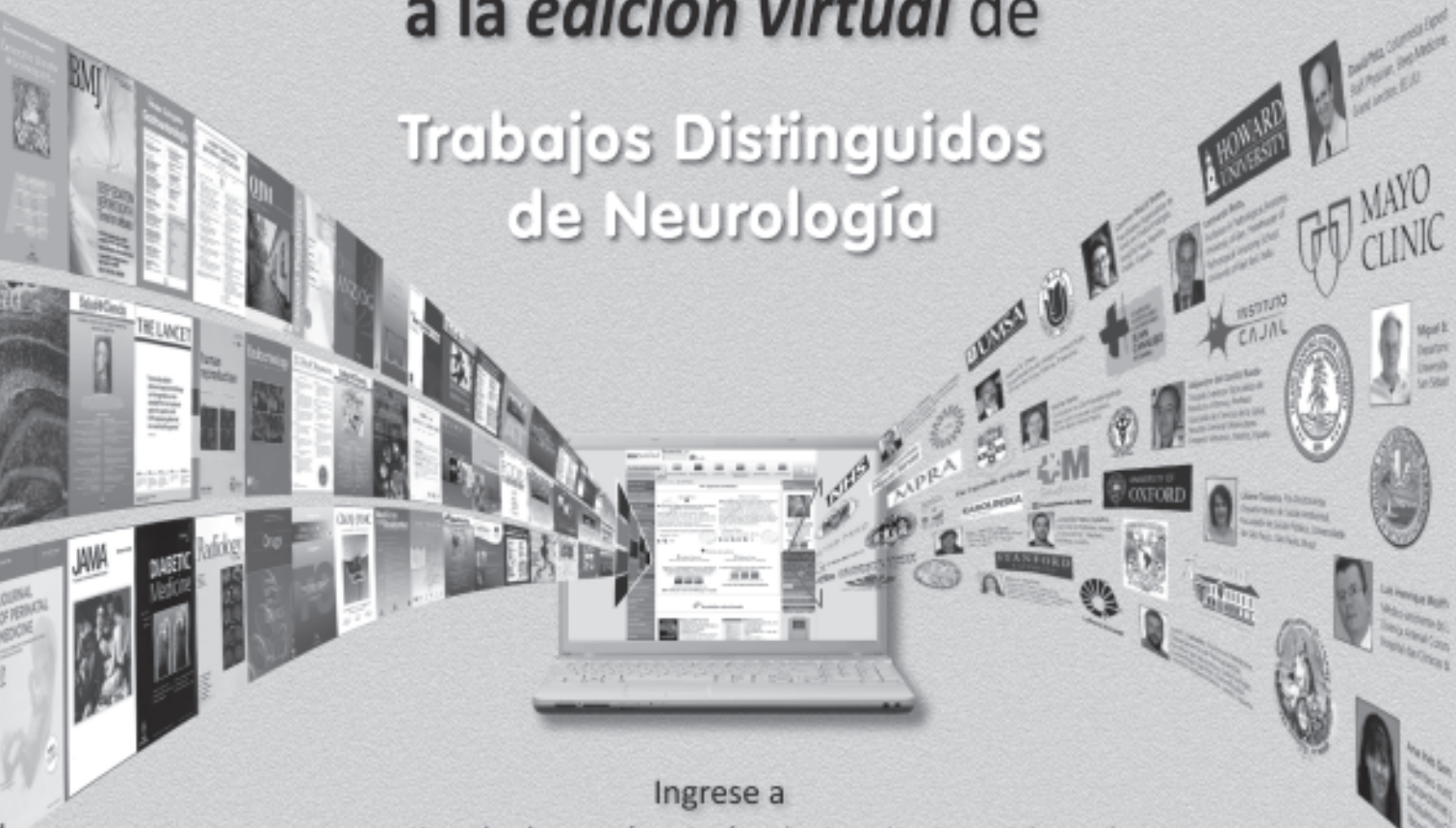
Sobrido-Sampedro C. Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. Trabajos Distinguidos Neurología 3(6):4-6, May 2014.

How to cite this article

Sobrido-Sampedro C. Central nervous system primary lymphomas neuroimaging in immunocompetent patients. Trabajos Distinguidos Neurología 3(6):4-6, May 2014.

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 (2014) 8-22

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 - La Afección Cognitiva Subjetiva Predice el Deterioro en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Desempeño Cognitivo Normal

Hong J, Sunwoo M, Hyu Lee P y colaboradores

Yonsei University, Kangwon-do, Corea del Sur

[Subjective Cognitive Decline Predicts Future Deterioration in Cognitively Normal Patients with Parkinson's Disease]

Neurobiology of Aging 35(7):1739-1743, Jul 2014

La afección subjetiva del desempeño cognitivo es frecuente en las personas ancianas y puede observarse en pacientes con enfermedad de Parkinson sin trastornos objetivos del desempeño cognitivo. Su presencia es un indicador de riesgo de deterioro cognitivo leve y un predictor de trastornos cognitivos en el futuro.

La afección subjetiva del desempeño cognitivo es frecuente en las personas ancianas. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, dicha afección predice el deterioro cognitivo o la aparición de demencia y puede asociarse con la depresión y los rasgos de la personalidad. También se informó una asociación entre el deterioro cognitivo subjetivo y las entidades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). Además, el deterioro cognitivo leve (DCL) observado en pacientes con EA o EP es un factor de riesgo de demencia.

Los pacientes con EP y deterioro cognitivo subjetivo presentan un nivel mayor de atrofia cortical y de afección neuropsicológica en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo subjetivo. Esto permite indicar que este último se relaciona con cambios patológicos vinculados con la EP. También se informó una correlación entre la función mnésica y el desempeño cognitivo objetivo en pacientes con EP. Es necesario contar con estudios prospectivos para definir el papel del deterioro cognitivo subjetivo como factor predictivo de disfunción cognitiva futura en pacientes con EP.

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes con EP y desempeño cognitivo normal con el fin de evaluar en forma prospectiva los cambios cognitivos durante un período medio de 2.4 años. El objetivo fue investigar si el deterioro cognitivo subjetivo es un factor de riesgo de disfunción cognitiva futura en pacientes con EP y un nivel normal de desempeño cognitivo.

Pacientes y métodos

El estudio fue realizado con 46 pacientes ambulatorios seleccionados mediante la revisión de

las historias clínicas del *Yonsei University Severance Hospital*. Los pacientes incluidos fueron aquellos con EP y un desempeño cognitivo normal. El diagnóstico de EP se llevó a cabo mediante la aplicación de los criterios del *UK PD Society Brain Bank*, en tanto que el desempeño cognitivo fue evaluado mediante la versión coreana de la *Mini-Mental State Examination* (K-MMSE) y la aplicación de pruebas neuropsicológicas adicionales. Los pacientes fueron clasificados según la presencia o la ausencia de deterioro cognitivo subjetivo, evaluado mediante la anamnesis. El período medio de seguimiento fue de 2.4 años.

La evaluación de los síntomas motores de la EP tuvo lugar mediante la *Unified PD Rating Scale* (UPDRS). También se asignó un puntaje a las hiperintensidades de la sustancia blanca. La sintomatología depresiva fue evaluada mediante el *Beck Depression Inventory* (BDI). Para conocer el desempeño cognitivo se utilizó la K-MMSE y la *Seoul Neuropsychological Screening Battery*. Los dominios cognitivos evaluados incluyeron la atención, el lenguaje, el desempeño visoespacial, la memoria y el desempeño ejecutivo. Los pacientes con un desempeño cognitivo normal fueron aquellos que obtuvieron resultados superiores al percentilo 16 para su edad y nivel educativo ante la aplicación de la K-MMSE y no presentaban disfunción cotidiana. El DCL se definió según los criterios de la *Movement Disorder Society*. Por último, los autores estimaron el índice anual de deterioro cognitivo.

Resultados

La duración media de la EP fue de tres años, en tanto que el puntaje medio en la UPDRS correspondiente al desempeño motor fue de 19.3. Los grupos de pacientes con deterioro cognitivo subjetivo o sin dicho cuadro no difirieron significativamente en términos de sexo, edad, duración de los síntomas motores, nivel educativo, puntaje del BDI, puntaje correspondiente a las hiperintensidades de la sustancia blanca y puntaje en la UPDRS y en la K-MMSE. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el desempeño cognitivo al inicio del estudio. No obstante, los pacientes con deterioro cognitivo subjetivo presentaron un índice de disminución de la fluidez semántica y de la memoria visoespacial mayor, en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo subjetivo. Asimismo, la presencia de deterioro cognitivo subjetivo se asoció con un deterioro mayor al evaluar la capacidad de denominación. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ante la valoración del resto de los dominios cognitivos.

De acuerdo con los resultados de la evaluación de seguimiento, un total de 33 pacientes mantuvieron la normalidad del desempeño cognitivo, en tanto que 13 pacientes recibieron el diagnóstico de DCL y ninguno presentó demencia. El diagnóstico de DCL durante el período de seguimiento fue más frecuente entre los pacientes con deterioro cognitivo subjetivo en comparación con los pacientes sin dicho cuadro. El DCL también fue más frecuente entre los sujetos con un puntaje mayor en la UPDRS. Tanto el deterioro cognitivo subjetivo como el puntaje elevado en la UPDRS fueron factores predictivos significativos de DCL.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con EP y desempeño cognitivo normal que presentan deterioro cognitivo subjetivo tienen un índice anual de deterioro cognitivo superior y evolucionan hacia el DCL con mayor frecuencia que los individuos sin deterioro cognitivo subjetivo. En consecuencia, esta última afección puede considerarse un factor de riesgo de disfunción cognitiva en caso de EP. En algunos estudios se sugirió que existe una relación entre el deterioro cognitivo subjetivo y los cambios bioquímicos y neuroanatómicos característicos de la EA. También se halló que el deterioro cognitivo subjetivo se relaciona con la patología de la EA y que indica la presencia de un proceso degenerativo. En coincidencia, los autores del presente estudio hallaron que el deterioro cognitivo subjetivo en pacientes con EP refleja una disfunción cognitiva provocada por cambios patológicos relacionados con la entidad.

A diferencia de lo informado en estudios anteriores, el desempeño cognitivo observado al inicio del estudio no difirió según la presencia o la ausencia de deterioro cognitivo subjetivo. Dicha discrepancia podría deberse al nivel educativo o cognitivo de las poblaciones evaluadas. Los autores destacan que el seguimiento longitudinal de los pacientes reveló un deterioro rápido de la fluidez semántica y de la memoria en presencia de deterioro cognitivo subjetivo y EP. En otros estudios se informó que la disminución de la fluidez semántica es un predictor significativo de demencia en pacientes con EP. También se halló que la disfunción mnésica es una característica central del deterioro cognitivo observado en pacientes con EP.

El deterioro cognitivo subjetivo fue un factor predictivo independiente de DCL en presencia de EP. En estudios anteriores se informó una asociación entre el deterioro cognitivo subjetivo y la depresión o el nivel de hiperintensidades de la sustancia blanca. Dicho hallazgo no coincidió con los resultados obtenidos en el presente estudio. De hecho, los autores consideran que el deterioro cognitivo subjetivo en pacientes con EP es un predictor de deterioro cognitivo sin importar la presencia de depresión o hiperintensidades de la sustancia blanca.

La información disponible sobre el valor predictivo de la gravedad de los síntomas motores asociados con la EP en términos de deterioro cognitivo es heterogénea. En diferentes estudios se halló que el parkinsonismo grave es un factor de riesgo de demencia en pacientes con EP. En la presente investigación, los síntomas motores fueron un factor de riesgo significativo de DCL. Es necesario contar con una herramienta específica para la evaluación del deterioro cognitivo subjetivo en pacientes con EP.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacan que los resultados no fueron interpretados sobre la base de hallazgos patológicos. Además, el período de seguimiento fue relativamente breve y la cantidad de pacientes evaluados fue escasa.

Conclusión

El deterioro cognitivo subjetivo en pacientes con EP y desempeño cognitivo normal es un factor de riesgo independiente de DCL y un predictor de deterioro cognitivo futuro.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141566

2 - Comparación entre la Pregabalina y el Pramipexol para el Tratamiento de los Pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas

Allen R, Chen C, Winkelman J y colaboradores

Johns Hopkins University, Baltimore; Pfizer Global Research and Development, Groton; Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

[Comparison of Pregabalin with Pramipexole for Restless Legs Syndrome]

New England Journal of Medicine 370(7):621-631, Feb 2014

El tratamiento dopaminérgico de los pacientes con síndrome de piernas inquietas se vincula con los supuestos trastornos dopaminérgicos asociados con la entidad. No obstante, la administración de pregabalina resultó efectiva a pesar de la ausencia de efectos dopaminérgicos directos de la droga.

El síndrome de piernas inquietas (SPI), o enfermedad de Willis-Ekbom, se caracteriza por la necesidad de mover las piernas durante el reposo, principalmente en horario nocturno, y constituye un problema de salud significativo pero poco comprendido y reconocido. En los casos graves se alteran en forma notoria el sueño, la calidad de vida y la productividad. El tratamiento en general es crónico e incluye el empleo de levodopa y agonistas dopaminérgicos de acción corta como el pramipexol y el ropinirol. No obstante, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede empeorar el cuadro clínico y generar síntomas más intensos y molestos, en comparación con lo observado al inicio del cuadro clínico. Este evento disminuye la eficacia del tratamiento dopaminérgico a largo plazo y es considerado iatrogénico por algunos autores. No obstante, los resultados de los estudios disponibles



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

también indican que el empeoramiento sintomático se vincula con las fluctuaciones normales de los síntomas del SPI.

A diferencia de la pérdida de eficacia, el empeoramiento del del SPI asociado con la administración de agonistas dopaminérgicos consiste en la presencia de síntomas más graves que los observados antes del inicio del tratamiento. En general, dichos síntomas aparecen a primera hora de la mañana, en tanto que puede observarse cierto beneficio terapéutico por la noche, especialmente si el tratamiento incluye la toma nocturna de una droga con vida media breve. El aumento de la dosis empeora aun más la sintomatología.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento de los pacientes con SPI con agentes alternativos a los fármacos dopaminérgicos. Además, se evaluó la naturaleza iatrogénica del empeoramiento sintomático durante un período de seguimiento de un año de duración. Las drogas comparadas fueron el pramipexol, un agente dopaminérgico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de los pacientes con SPI, y la pregabalina, un anticonvulsivo y analgésico empleado para el tratamiento de los pacientes con dolor y epilepsia que resultó eficaz en presencia de SPI.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y se llevó a cabo en diferentes sitios de Europa y los Estados Unidos. Participaron pacientes adultos con SPI moderado a grave. Los síntomas debían predominar en horario nocturno, haber comenzado al menos seis meses antes del inicio del estudio y estar presentes al menos 15 noches durante el mes anterior a la detección sistemática. El diagnóstico se confirmó mediante la *IRLS Study Group Rating Scale*. Sólo se incluyeron pacientes con un puntaje mayor o igual a 15 en dicha escala durante la primera semana de estudio.

Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir placebo, 0.25 mg/día de pramipexol, 0.5 mg/día de pramipexol o 300 mg/día de pregabalina. Luego de 12 semanas, los sujetos que habían recibido placebo fueron tratados con una de las otras tres opciones durante el resto del estudio, es decir, durante 40 semanas más. Todos los participantes habían interrumpido el tratamiento anterior al menos dos semanas antes del inicio del estudio. Todos los fármacos fueron administrados entre 1 y 3 horas antes de dormir.

Los pacientes fueron evaluados al inicio del tratamiento y luego de 2, 6, 10, 12 y 14 semanas. Las evaluaciones posteriores fueron mensuales. En cada consulta se aplicaron la *IRLS Severity Scale*, la *Augmentation Severity Rating Scale* (ASRS) y la *Structured Interview for the Diagnosis of Augmentation* (SIDA). También se empleó la escala *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I). La comparación entre la pregabalina y el placebo se efectuó según el cambio del puntaje de la IRLS y la proporción de pacientes con mejorías notorias ante la aplicación de

la escala CGI-I. La comparación entre la pregabalina y el pramipexol se efectuó en términos de porcentaje de pacientes que presentaron un empeoramiento significativo del cuadro clínico. En segundo lugar se comparó la eficacia del pramipexol y la pregabalina a corto y largo plazo. Además, los pacientes debían registrar el dolor de sus miembros inferiores mediante una escala analógica visual, y la calidad de vida y del sueño mediante un cuestionario específico. La seguridad del tratamiento fue evaluada según la aparición de eventos adversos y los resultados de los análisis de laboratorio. Además, en cada consulta se solicitó a los pacientes que completasen la *Columbia Suicide Severity Rating Scale* con el fin de valorar la ideación o la conducta suicida.

Resultados

En total, 719 pacientes recibieron una o más dosis de las drogas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características de los participantes. Luego de 12 semanas de tratamiento, la administración de pregabalina se asoció con una disminución significativa del puntaje en la IRLS, en comparación con el uso de placebo. La mejoría clínica asociada con la administración de pregabalina también pudo apreciarse al aplicar la escala CGI-I. El tratamiento con 0.5 mg/día de pramipexol se vinculó con una disminución significativa del puntaje de la IRLS y con una mejoría superior en el resultado de la escala CGI-I, en comparación con la administración de placebo. Esto no tuvo lugar ante el tratamiento con 0.25 mg de pramipexol.

La disminución del puntaje de la IRLS fue mayor ante la administración de pregabalina en comparación con el uso de ambas dosis de pramipexol, tanto a las 12 como a las 52 semanas de seguimiento. La proporción de pacientes que presentaron una mejoría sintomática apreciada mediante la escala CGI-I a las 12 y 52 semanas de tratamiento fue mayor ante la administración de pregabalina en comparación con la administración de 0.25 mg/día de pramipexol. Esta diferencia no se verificó al considerar el tratamiento con 0.5 mg/día de la droga.

El porcentaje de pacientes que presentaron un empeoramiento sintomático significativo durante el tratamiento con pregabalina o con 0.25 y 0.5 mg/día de pramipexol fue 2.1%, 5.3%, y 7.7%, respectivamente. Al considerar los pacientes que recibieron tratamiento activo durante 52 semanas, el empeoramiento sintomático significativo tuvo lugar en el 1.7% de los que recibieron pregabalina y en el 6.6% y el 9% de los que recibieron 0.25 o 0.5 mg/día de pramipexol, respectivamente. Ningún paciente tratado con pregabalina presentó un empeoramiento sintomático significativo durante los primeros seis meses de tratamiento. En cambio, el 1.8% y el 1.1% de los pacientes tratados con 0.25 y 0.5 mg/día de pramipexol presentaron un empeoramiento sintomático significativo durante dicho período. De acuerdo con lo observado durante las primeras 12 semanas de tratamiento, el empeoramiento sintomático significativo

sólo tuvo lugar en un paciente tratado con 0.25 mg/día de pramipexol.

Tanto el dolor de los miembros inferiores como la calidad de vida mejoraron ante la administración de pregabalina o 0.5 mg/día de pramipexol. La mejora del sueño fue mayor ante la administración de pregabalina en comparación con la administración de ambas dosis de pramipexol. No obstante, la disminución de la latencia del sueño fue mayor al administrar ambas dosis de pramipexol en comparación con lo observado ante el tratamiento con pregabalina.

La interrupción del tratamiento debida a la aparición de eventos adversos fue menor frente a la administración de pramipexol en comparación con lo observado al utilizar pregabalina. Los eventos adversos más frecuentes del tratamiento con pregabalina incluyeron los mareos, la somnolencia, la fatiga y las cefaleas. En cambio, los cuadros más frecuentes asociados con la administración de pramipexol fueron las cefaleas, las náuseas y la fatiga. Las situaciones que generaron la interrupción del tratamiento con pregabalina con mayor frecuencia fueron la somnolencia y los mareos. En cuanto al pramipexol, los cuadros que provocaron más abandonos fueron las náuseas y las cefaleas. El 94% de los eventos adversos fueron leves o moderados. Se registraron 11 casos de ideación suicida, de los cuales 6, 3 y 2 tuvieron lugar en pacientes tratados con pregabalina, 0.25 mg/día de pramipexol y 0.5 mg/día de pramipexol, respectivamente.

Discusión

El tratamiento con 300 mg/día de pregabalina durante 12 semanas se asoció con una mejora significativa del SPI y con una frecuencia significativamente inferior de empeoramiento sintomático en comparación con la administración de 0.5 mg/día de pramipexol luego de 52 semanas de seguimiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores consideran que el empeoramiento significativo del cuadro de SPI es iatrogénico y se asocia con el tratamiento con agentes dopaminérgicos. Dicho cuadro no constituye un empeoramiento natural o vinculado con factores médicos o conductuales. Si el empeoramiento del cuadro clínico tuviera una causa natural se habría observado con una frecuencia similar en todos los grupos. Si bien la administración de 0.5 mg/día de pramipexol tuvo una eficacia superior en comparación con la administración de 0.25 mg/día, el empleo de dosis mayores también se asoció con un nivel superior de empeoramiento sintomático. La efectividad del tratamiento con 300 mg/día de pregabalina fue similar frente a la efectividad del tratamiento con 0.5 mg/día de pramipexol, pero este último se vinculó con una frecuencia superior de empeoramiento sintomático.

Los resultados obtenidos permiten indicar que cuanto mayor es la duración del tratamiento farmacológico en presencia de SPI, mayor es la frecuencia de empeoramiento sintomático significativo. Además, la incidencia de empeoramiento sintomático fue mayor a medida que aumentó la dosis de pramipexol. Este

hallazgo coincide con lo informado en otros estudios sobre el empleo de levodopa en pacientes con SPI.

El tratamiento dopaminérgico de los individuos con SPI se vincula con los supuestos trastornos dopaminérgicos asociados con dicha afección. No obstante, la administración de pregabalina resultó efectiva a pesar de la ausencia de efectos dopaminérgicos directos de la droga. Debe considerarse que la administración de pregabalina se asoció con una frecuencia inferior de náuseas, vómitos y cefaleas, en comparación con la administración de pramipexol. Aun así, la pregabalina provocó más casos de ideación suicida, mareos, somnolencia y aumento ponderal. Estos últimos cuadros pueden limitar el empleo del fármaco a largo plazo.



Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/141569

3 - Efecto Neuroprotector del Levetiracetam en Presencia de Daño Cerebral Hipóxico Isquémico en Neonatos de Ratas

Komur M, Okuyaz C, Beydagi H y colaboradores

Mersin University School of Medicine, Mersin, Turquía

[Neuroprotective Effect of Levetiracetam on Hypoxic Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats]

Childs Nervous System, Feb 2014

El daño cerebral hipóxico isquémico es una de las causas principales de muerte, parálisis cerebral, retraso mental y epilepsia durante el período neonatal. El tratamiento con levetiracetam podría ser de utilidad en presencia de daño cerebral hipóxico isquémico ya que la droga tiene un efecto neuroprotector.

Es sabido que la inmadurez cerebral aumenta la susceptibilidad ante la hipoxia y la isquemia. De hecho, el daño cerebral hipóxico isquémico (DCHI) es una de las causas principales de muerte, parálisis cerebral, retraso mental y epilepsia durante el período neonatal. En presencia de hipoxia se observa la afección de regiones específicas como el tálamo, la sustancia blanca periventricular y el hipocampo y la muerte celular por necrosis, apoptosis o ambas. Además, las lesiones más importantes tienen lugar durante el período de reperusión. Por lo tanto, la aplicación de estrategias para disminuir el DCHI antes del inicio de dicho período es fundamental.

El levetiracetam es una droga antiépiléptica cuyo mecanismo de acción no se comprende en profundidad. Según la información disponible, actúa sobre los canales de calcio tipo N o sobre la proteína de la vesícula sináptica tipo 2A (SV2A) y disminuye el nivel de calcio intracelular. Dichas acciones resultan en un efecto neuroprotector y antiépiléptico. De acuerdo con lo hallado en animales de experimentación, el levetiracetam disminuye el daño cerebral posterior al ligamiento de la arteria cerebral media. Asimismo, la droga disminuyó la apoptosis en el tejido cerebral

de ratas en estado epiléptico y la apoptosis neuronal vinculada con la hipoxia.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto del levetiracetam sobre la apoptosis neuronal en neonatos de ratas con DCHI.

Métodos

Se emplearon ratas Wistar macho de 7 días que fueron divididas en cuatro grupos de 27 animales cada uno. El grupo 1 fue sometido a una intervención falsa mediante una incisión en el cuello en ausencia de ligamiento de la arteria carótida y provocación de DCHI. El grupo 2 recibió solución salina por vía intraperitoneal luego de la provocación de DCHI. Los grupos 3 y 4 recibieron 100 y 200 mg/kg de levetiracetam diluido en solución salina por vía intraperitoneal luego de la provocación de DCHI.

Una vez completados los procedimientos iniciales, se obtuvieron muestras de sangre intracardíaca de 9 ratas por grupo para medir el nivel de malondialdehído (MDA), un indicador de estrés oxidativo, glutatión peroxidasa (GPO), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa. Estas tres últimas enzimas son antioxidantes. Luego, las ratas fueron sacrificadas por decapitación con el objetivo de evaluar la apoptosis neuronal en el tejido cerebral. El resto de los animales fueron evaluados en un laberinto acuático de Morris con el fin de valorar el aprendizaje y la memoria en la semana 14 y sacrificados en la semana 16 para luego medir el peso corporal y cerebral.

Resultados

De acuerdo con la evaluación llevada a cabo, la cantidad de células apoptóticas en el hemisferio cerebral derecho de las ratas tratadas con solución salina fue significativamente superior en comparación con lo observado en los grupos restantes. Al comparar el grupo 1 frente a los grupos tratados con levetiracetam también se observó una disminución significativa de la cantidad de células apoptóticas en estos últimos grupos. Asimismo, la administración de 200 mg/kg de la droga resultó en un número significativamente inferior de células apoptóticas en comparación con la administración de 100 mg/kg. La cantidad de células apoptóticas halladas en el hemisferio cerebral izquierdo de las ratas tratadas con solución salina fue significativamente mayor en comparación con lo observado en los grupos restantes.

Asimismo, el grupo 1 presentó una cantidad significativamente inferior de células apoptóticas en el hemisferio izquierdo en comparación con el grupo tratado con 100 mg/kg de levetiracetam. No se hallaron diferencias significativas entre ambos hemisferios en términos de cantidad de células apoptóticas en el grupo 1. En cambio, el hemisferio derecho de los grupos restantes presentó una cantidad significativamente superior de células apoptóticas en comparación con el hemisferio izquierdo.

El análisis bioquímico de las muestras de sangre indicó niveles significativamente superiores de MDA en el grupo tratado con solución salina en comparación con

el grupo 1. Los niveles de GPO y SOD hallados en el grupo tratado con 200 mg/kg de levetiracetam fueron significativamente superiores en comparación con lo observado en los grupos restantes.

En cuanto a los hallazgos obtenidos en el laberinto acuático de Morris, la evaluación del tiempo requerido para hallar la plataforma de referencia indicó valores decrecientes y significativos para las ratas incluidas en los grupos 1, 3 y 4. Las ratas incluidas en los grupos 1 y 4 fueron las más rápidas durante los primeros 4 días de evaluación. Al comparar los días 1 y 4 de evaluación se observó que los grupos 1 y 4 fueron los que presentaron una disminución mayor del tiempo requerido para llegar a la plataforma, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Dichos grupos difirieron significativamente al respecto frente a los grupos 2 y 3.

Los cerebros de las ratas incluidas en el grupo 1 fueron normales. En cambio, se verificó la contracción del hemisferio derecho de las ratas de los grupos restantes, es decir, de aquellas con DCHI. Dicha contracción fue mayor en las ratas tratadas con solución salina o con 100 mg/kg de levetiracetam. Además, estas ratas presentaron contornos hemisféricos más irregulares. No se hallaron diferencias significativas en cuanto al peso cerebral entre los grupos 1 y 4. De hecho, dichos grupos presentaron los valores más elevados de peso cerebral y difirieron significativamente al respecto en comparación con los grupos 2 y 3. El peso corporal fue más elevado en el grupo 1 que en el resto de los grupos, en tanto que el peso más bajo fue observado en el grupo 3. Ambos grupos difirieron significativamente al valorar el peso corporal de las ratas. Los índices de peso entre el cerebro y el cuerpo fueron más elevados en los grupos 1 y 4 y difirieron significativamente frente a lo observado en los grupos 2 y 3.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos y en coincidencia con lo hallado en estudios anteriores, la cantidad de neuronas apoptóticas fue significativamente menor ante el tratamiento con levetiracetam, en comparación con la administración de solución salina. Dicha disminución fue dependiente de la dosis de levetiracetam administrada. También se halló un nivel plasmático de MDA elevado en el grupo que recibió solución salina, con diferencias significativas al respecto frente al grupo que recibió la intervención falsa. Los niveles plasmáticos de MDA fueron inferiores en los grupos tratados con levetiracetam en comparación con el grupo tratado con solución salina, aunque la diferencia entre dichos grupos no fue significativa. Lo antedicho permite sugerir que el tratamiento con levetiracetam disminuye el nivel de MDA, un indicador de estrés oxidativo. Es necesario contar con más estudios al respecto.

Según la información disponible, existe una relación entre el DCHI y el nivel de enzimas antioxidantes como la GPO, la SOD y la catalasa. El aumento del nivel de dichas enzimas sería un mecanismo de defensa

celular y estaría favorecido por la administración de levetiracetam. En coincidencia con lo hallado en otros estudios, el tratamiento con 200 mg/kg de levetiracetam se asoció con un aumento significativo del nivel de GPO y SOD en comparación con el resto de los grupos. En consecuencia, los autores sugieren que el efecto del levetiracetam habría tenido lugar mediante el aumento del nivel de las enzimas antioxidantes. Esto coincide con la disminución del nivel de MDA provocada por la droga.

Los hallazgos obtenidos en el laberinto acuático indicaron que el tratamiento con levetiracetam contribuyó de manera favorable y dependiente de la dosis a mejorar las habilidades de aprendizaje de las ratas. Además, el tratamiento con levetiracetam favoreció el manejo de las crisis epilépticas. Asimismo, el levetiracetam tuvo un efecto positivo y dependiente de la dosis sobre el peso corporal y cerebral. Es posible que la malnutrición y las dificultades de alimentación vinculadas con el DCHI se reduzcan al disminuir la gravedad de dicho daño.

Los autores consideran que el tratamiento con levetiracetam puede ser de utilidad en presencia de crisis epilépticas neonatales y DCHI. La droga tuvo un efecto neuroprotector que se asoció con la disminución de la cantidad de neuronas apoptóticas y contribuyó con el proceso de aprendizaje en forma positiva. Uno de los mecanismos neuroprotectores del levetiracetam sería el aumento del nivel de enzimas antioxidantes. En consecuencia, el levetiracetam podría emplearse con seguridad en neonatos con DCHI y crisis epilépticas. Es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141568

4 - Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en Pacientes con VIH/Sida: Estudio Observacional Realizado en un Centro de Atención Especializada en el Norte de la India

Sharma S, Soneja M, Wig N y colaboradores

All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

[Progressive Multifocal Leucoencephalopathy in HIV/AIDS: Observational Study from a Tertiary Care Centre in Northern India]

Indian Journal of Medical Research 138(1): 72-77, Jul 2013

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) provocado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la enfermedad que predispone a la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva con mayor frecuencia. No obstante, la frecuencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con VIH/sida disminuyó gracias al progreso de la terapia antirretroviral.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), provocado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es la enfermedad que predispone a la aparición

de leucoencefalopatía multifocal progresiva con mayor frecuencia. Este último cuadro es provocado por el poliomavirus JC (JCV). Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se observó una disminución significativa de la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la frecuencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con VIH/sida y las características clínicas y la supervivencia de dichos sujetos en un centro de atención especializada ubicado en el norte de la India.

Pacientes y métodos

Se evaluó la información correspondiente a los pacientes adultos con VIH/sida y leucoencefalopatía multifocal progresiva atendidos en el *All India Institute of Medical Sciences* ubicado en Nueva Delhi, desde julio de 2006 hasta junio de 2011. Este centro de atención especializada generalmente brinda asistencia a personas de bajo nivel socioeconómico. El diagnóstico clínico de leucoencefalopatía multifocal progresiva fue sospechado en pacientes con déficit neurológico de inicio subagudo. Además del examen clínico, los individuos fueron evaluados mediante tomografía computarizada o por resonancia magnética.

Los pacientes fueron clasificados según la presencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva confirmada mediante la evaluación histológica o de laboratorio o de leucoencefalopatía multifocal progresiva posible. A su vez, la leucoencefalopatía multifocal progresiva fue clasificada como clásica o asociada con un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Este último síndrome fue definido en presencia de una leucoencefalopatía multifocal progresiva de empeoramiento rápido luego del inicio de la TARGA, con recuperación inmunológica y signos y síntomas indicativos de un proceso inflamatorio o infeccioso.

Las evaluaciones efectuadas a los pacientes incluyeron la medición de parámetros bioquímicos y hematológicos, el recuento de células T CD4 y la carga viral plasmática. La infección por VIH fue corroborada mediante enzoinmunoensayo (ELISA). Todos los pacientes fueron evaluados mediante resonancia magnética cerebral con contraste con el fin de corroborar el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Para detectar el JCV en el líquido cefalorraquídeo se efectuó una punción lumbar. Los pacientes recibieron evaluaciones mensuales, aunque la frecuencia del seguimiento se definió según la complejidad de cada caso. La TARGA incluyó el empleo de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. No se administró tratamiento especial para la leucoencefalopatía multifocal progresiva. En cada consulta los profesionales evaluaron la mejoría clínica, la toxicidad del tratamiento, la aparición de nuevas infecciones y el cumplimiento terapéutico.

Resultados

Los autores evaluaron la información correspondiente a 1 465 pacientes, 18 de los cuales presentaban

leucoencefalopatía multifocal progresiva. El 83% de los sujetos con leucoencefalopatía multifocal progresiva eran de sexo masculino. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 36.9 ± 7.8 años. El 22% de los casos fueron confirmados mediante análisis de laboratorio, en tanto que el resto fueron casos posibles de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En diez de los pacientes la leucoencefalopatía multifocal progresiva fue la enfermedad que definió la presencia de sida y su diagnóstico se asoció con el inicio de la TARGA. El resto de los pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva habían recibido TARGA durante un período medio de cinco meses.

La presentación clínica más frecuente observada en pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva incluyó la debilidad focal de los miembros inferiores. Los hallazgos obtenidos en el líquido cefalorraquídeo de 14 pacientes indicaron un aumento del nivel de proteínas en seis casos y pleocitosis en tres. La detección del JCV pudo efectuarse en cuatro sujetos y arrojó resultados positivos en todos los casos. Todos los participantes con leucoencefalopatía multifocal progresiva presentaron lesiones multifocales en la sustancia blanca. El 78% de los pacientes tenían leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica, en tanto que el 22% presentaban leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Tres pacientes presentaron síntomas dentro de los seis meses de iniciada la TARGA, en tanto que uno presentó un empeoramiento paradójico de los síntomas luego del inicio de los síntomas combinado con una mejoría del estado inmunológico. El diagnóstico del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune tuvo lugar luego de una media de 12 semanas desde el inicio de la TARGA. El 61% de los pacientes fallecieron durante el estudio.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el 1.2% de los pacientes presentaban leucoencefalopatía multifocal progresiva. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva tuvo lugar en sujetos con inmunosupresión avanzada. Además, en el 56% de los enfermos, la leucoencefalopatía multifocal progresiva constituyó el cuadro de presentación del sida. Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado por otros autores. El período medio de supervivencia de la población evaluada fue de 7.6 meses. Esto coincide con la información publicada a partir de la aparición de la TARGA. Hasta el momento, la TARGA es el único tratamiento eficaz para los pacientes con infección por JCV.

Una limitación del presente estudio se vincula con la escasez de recursos disponibles en la India, ya que dicha situación disminuye la posibilidad de realizar un diagnóstico histológico de leucoencefalopatía multifocal progresiva. De igual modo, la detección del JCV en el líquido cefalorraquídeo y la evaluación de la carga viral son costosas y sólo pueden efectuarse en pocos casos. No obstante, los diagnósticos fueron efectuados sobre

la base de las herramientas disponibles y los hallazgos obtenidos mediante el examen clínico y por resonancia magnética. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener información concluyente sobre el tratamiento de los pacientes con VIH/sida que tienen leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Conclusión

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es infrecuente en la población de pacientes con VIH/sida residentes en la India; dicha frecuencia disminuirá aun más gracias a la instauración temprana de la TARGA. El diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva tuvo lugar con frecuencia en pacientes con inmunosupresión avanzada y un pronóstico desfavorable en términos de supervivencia. La ausencia de respuesta a la TARGA se asoció con un deterioro clínico considerable y un pronóstico especialmente desfavorable. Se recomienda que todos los pacientes con déficit neurológico y hallazgos característicos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en la resonancia magnética sean evaluados con el fin de detectar la infección por VIH.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141571

5 - Resultados del Tratamiento con Pregabalina en Pacientes con Lumbalgia y Depresión

Tetsunaga T, Tetsunaga T, Ozaki T y colaboradores

Okayama University Hospital, Okayama, Japón

[Outcomes of Pregabalin in Lumbar-Disease Patients with Depression]

Journal of Orthopaedic Science 19(2):229-234, Mar 2014

La lumbalgia es una enfermedad frecuente cuya cronicidad se asocia con mecanismos neuropáticos y nociceptivos. Su presentación en comorbilidad con la depresión se observa en numerosos casos. La administración de pregabalina puede ser una opción terapéutica útil en pacientes que presentan ambos trastornos.

La lumbalgia es una entidad frecuente cuya cronicidad se asocia con mecanismos neuropáticos y nociceptivos. En presencia de dolor neuropático puede observarse una intensidad sintomática elevada. Además, es frecuente la comorbilidad con otros trastornos como la depresión. De hecho, se acepta la existencia de una relación entre el estado de salud mental y la lumbalgia y sus consecuencias. El tratamiento con antidepresivos y antiinflamatorios no esteroides (AINE) puede ser inadecuado en estos pacientes. En consecuencia, se intentan otros abordajes como la cirugía y la rehabilitación.

La pregabalina es una droga que actúa mediante la unión a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio presinápticos dependientes del voltaje ubicados en el sistema nervioso central y periférico. El fármaco provoca una disminución de la liberación de

neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P, que resulta en el alivio del dolor. El empleo de pregabalina también tiene lugar en pacientes con dolor neuropático periférico, incluida la lumbalgia degenerativa.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar el resultado del tratamiento con pregabalina en pacientes con dolor neuropático en presencia o ausencia de comorbilidad con depresión.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes ambulatorios con lumbalgia de origen neuropático. Sólo se incluyeron sujetos con dolor persistente durante más de tres meses que no lograron aliviarse mediante el tratamiento conservador. Al inicio del estudio todos los pacientes completaron un cuestionario y brindaron información clínica y demográfica. El tratamiento consistió en la administración de 150 mg de pregabalina por vía oral. Los controles fueron realizados a las 2, 4, 6 y 8 semanas de estudio con el fin de asegurar el cumplimiento terapéutico. En ausencia de respuesta adecuada a la terapia, la dosis se aumentó hasta 300 mg/día. En cambio, ante la presencia de efectos adversos se disminuyó la dosis hasta la mitad. En presencia de insomnio, los pacientes recibieron una dosis de 0.25 mg de brotizolam por vía oral.

La evaluación clínica se llevó a cabo mediante una escala visual analógica (EVA) de 100 mm con el fin de medir la intensidad del dolor, tanto al inicio como a las ocho semanas de tratamiento con pregabalina. La gravedad del cuadro clínico también fue evaluada mediante los criterios de la *Japanese Orthopaedic Association* (JOA) para el tratamiento de los pacientes con lumbalgia. También se evaluaron los efectos adversos de la pregabalina y la necesidad de tratamiento para mejorar el sueño. La evaluación de la depresión tuvo lugar mediante la *Zung Self-Rating Depression Scale* (SDS). Finalmente, la discapacidad provocada por el dolor fue evaluada mediante el *Oswestry Disability Index* (ODI).

Resultados

Participaron 64 pacientes, 29 hombres y 35 mujeres, de una media de 63.3 años. La media de duración del dolor fue de 69.8 meses. Los cuadros clínicos observados fueron estenosis espinal, hernia de disco lumbar, dolor posquirúrgico y neuropatía por compresión nerviosa generada por un tumor. En total, 47 pacientes recibieron 150 mg/día de pregabalina, en tanto que cinco participantes requirieron un aumento de la dosis hasta 300 mg/día y 12 individuos debieron disminuir la dosis por cuestiones de tolerabilidad.

De acuerdo con los resultados de la SDS, 27 pacientes presentaban depresión. No se observaron diferencias significativas entre los individuos con depresión y sin depresión en términos de edad, duración del dolor y

puntaje asignado mediante la aplicación de los criterios de la JOA. No obstante, el puntaje de la EVA obtenido entre los pacientes con depresión fue significativamente superior en comparación con el puntaje obtenido en el grupo sin depresión. Luego del tratamiento con pregabalina se observó una disminución significativa del puntaje de la SDS en el grupo de pacientes con depresión. Dicha disminución no fue significativa en ausencia de depresión. El puntaje de la EVA disminuyó significativamente luego de ocho semanas de tratamiento, tanto en presencia como en ausencia de depresión. Luego del tratamiento con pregabalina, ambos grupos presentaron un aumento significativo del puntaje correspondiente a los criterios de la JOA. Este aumento indicó una mejoría. Además, el tratamiento con pregabalina disminuyó en forma significativa el puntaje del ODI en el grupo de pacientes con depresión. Dicho efecto fue menor en ausencia de depresión. La necesidad de tratamiento con brotizolam antes del inicio del tratamiento con pregabalina tuvo lugar en el 37.8% y el 48.1% de los pacientes sin depresión y con depresión, respectivamente. Luego del tratamiento con pregabalina, los porcentajes hallados fueron 21.6% y 22.2%, en igual orden.

Los efectos adversos asociados con la administración de pregabalina incluyeron la somnolencia, los mareos, el aumento ponderal y las erupciones cutáneas. No obstante, ningún paciente abandonó el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos. La somnolencia tuvo lugar en el 40.5% y en el 55.6% de los sujetos sin depresión y con depresión, respectivamente. El puntaje en la EVA no difirió significativamente entre los pacientes con o sin somnolencia antes de iniciar el tratamiento o a las ocho semanas de seguimiento. La somnolencia tampoco influyó sobre el resultado de la SDS y sobre el efecto analgésico de la pregabalina. La disminución del puntaje de la EVA luego de ocho semanas de tratamiento fue significativa, tanto en presencia como en ausencia de depresión, sin importar la presencia de somnolencia. Por último, el puntaje en la SDS disminuyó significativamente luego de ocho semanas de tratamiento en el grupo de pacientes con depresión, tanto en presencia como en ausencia de somnolencia.

Discusión

La cronicidad de la lumbalgia puede vincularse con factores psicológicos. La presencia de dolor crónico se asocia con ansiedad, depresión y trastornos del sueño con la consiguiente alteración del desempeño de los pacientes. En consecuencia, el tratamiento no debe ser únicamente biológico, sino que es importante la inclusión de estrategias psicológicas y psicosociales. Hasta el momento no quedan claros los beneficios del tratamiento antidepresivo en pacientes con lumbalgia crónica.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la administración de pregabalina disminuyó significativamente el puntaje en la EVA en pacientes con lumbalgia crónica en presencia o ausencia de depresión. Además, los sujetos depresivos



presentaron una disminución significativa del puntaje correspondiente a la depresión. Según lo hallado por otros autores, la pregabalina disminuye el dolor en pacientes con fibromialgia, tanto en presencia como en ausencia de depresión. La magnitud de efecto superior observada en el grupo de individuos con depresión incluido en el presente estudio permite indicar que la droga tiene un efecto directo sobre el dolor, pero también actúa de manera indirecta sobre dicho síntoma. Ambos efectos favorecieron la disminución de la lumbalgia.

La administración de pregabalina resultó bien tolerada y generó eventos adversos generalmente leves a moderados que no provocaron la interrupción del tratamiento. Si bien la droga provocó mareos y somnolencia, su administración disminuyó en forma significativa los trastornos del sueño. Más aun, el tratamiento con pregabalina permitió disminuir la frecuencia de empleo de brotizolam para mejorar el sueño. Por lo tanto, la pregabalina actuaría sobre la interacción entre la lumbalgia crónica y los trastornos del sueño y del estado de ánimo. Lo antedicho permite sugerir que la pregabalina es una alternativa terapéutica viable para los pacientes con dolor neuropático que no responden al tratamiento con AINE, antidepresivos o ambos.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores mencionan que no se incluyó un grupo control integrado por pacientes que no recibieron tratamiento. Además, el origen de la lumbalgia fue heterogéneo y no se vinculó con una enfermedad determinada. De todos modos, concluyen que la pregabalina es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de los pacientes con lumbalgia en comorbilidad con depresión.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141570

6 - Crecimiento e Impacto de los Centros de la Enfermedad de Alzheimer Medidos por Análisis de Redes Sociales

Hughes M, Peeler J, Trojanowski J y colaboradores

University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

[The Growth and Impact of Alzheimer Disease Centers as Measured by Social Network Analysis]

JAMA Neurology 71(4):412-420, 2014

El programa de Centros de Enfermedad de Alzheimer ha tenido gran éxito e impacto, y sus características administrativas y estructurales pueden ser replicadas en otros campos de investigación orientada a los pacientes.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno degenerativo responsable de la mayor parte de los casos de demencia a partir de los 65 años. Más de 35 millones de personas a nivel mundial sufren de EA y demencias relacionadas, y esta afección acarrea costos anuales de más de US\$600 000 millones, aproximadamente un 1% del producto bruto interno mundial. A futuro, el

panorama es alarmante debido al envejecimiento de poblaciones como la de los Estados Unidos, que puede llegar a tener 16 millones de habitantes afectados por esta enfermedad en el año 2050.

Debido al creciente interés en la EA, en 1984 se crearon los primeros centros de EA (CEA) en las principales escuelas de medicina estadounidenses, con 27 entidades hasta la fecha. Uno de los principales objetivos de estos centros es la obtención de la capacidad y la infraestructura necesarias para la investigación independiente y coordinada sobre la EA, por lo que se crearon bases de datos electrónicas para el trabajo en la identificación de genes asociados, factores de riesgo, herramientas de imágenes, biomarcadores, características fisiopatogénicas y otras variables importantes en este trastorno. Debido a que el cometido de esta política es la colaboración interuniversitaria, el análisis de dichos trabajos cooperativos mediante el análisis social de redes (ARS), representada como el vínculo entre dos o más investigadores, es una herramienta adecuada para la valoración de su funcionamiento, los investigadores más colaboradores y las estrategias para generar más protocolos conjuntos.

La siguiente revisión establece redes según el ARS de cada año desde la creación de los CEA para analizar su crecimiento, productividad e impacto a través del tiempo, para establecer su efectividad en la consecución de la colaboración entre los distintos establecimientos.

Métodos

Se confeccionaron manualmente gráficos sobre los trabajos publicados por los CEA entre 1985 y 2012. Cada artículo debía contar con al menos dos autores pertenecientes a un CEA, uno de los cuales debía ser miembro *senior*. Se identificaron los pares de autores y se evaluó la cantidad de publicaciones conjuntas.

Resultados

Los CEA publicaron un total de 12 170 artículos originales entre 1985 y 2012. Mediante el análisis de redes de interacción se identificaron distintas tendencias en cuanto a la evolución de los centros. En los primeros años del programa, las conexiones entre los autores seguían el camino de colaboraciones previas a 1985. En los 10 a 15 años siguientes, la apertura de nuevos CEA y el reclutamiento de mayor cantidad de investigadores ampliaron la red de coautoría hasta alcanzar una meseta en 2010. Sin embargo, el volumen de colaboraciones siguió en aumento. Por ejemplo, en 2012 se registraron 9 018 colaboraciones entre 662 investigadores que originaron 857 publicaciones de los CEA, en contraste con las 139 colaboraciones de 1985.

A través de los años, el número de publicaciones de los CEA se ha incrementado en forma casi lineal, como podría predecirse a raíz del aumento en la cantidad de centros. Sin embargo, el número de investigadores es similar al de hace diez años, lo que sugiere un aumento en la productividad de cada autor. Esta teoría se ve reforzada por el aumento de colaboraciones anuales durante los últimos 25 años. El trabajo en equipo se

da tanto entre miembros del mismo centro como entre distintas instituciones. Este último ítem ha presentado un crecimiento muy notable desde el principio de la década de 1990 hasta la fecha, hasta representar el 80% de las colaboraciones del programa.

El porcentaje de autores conectados al miembro más prolífico también ha aumentado con el correr de los años, lo que implica un importante crecimiento en cuanto a la conectividad: el 90% de los autores de los CEA se conectan entre sí, directa o indirectamente, en el transcurso de un año.

En cuanto al nivel institucional, los CEA más activos colaboran al menos una vez al año con otros 26 centros, lo que representa un 92.0% de las conexiones teóricamente posibles. El total de colaboraciones entre los centros es muy variable entre los distintos períodos, pero el promedio total de coautorías entre dos instituciones es de 122. Claramente, el trabajo conjunto es la norma y no la excepción.

Los temas de interés en cuanto a los trabajos se mantuvieron repetidamente desde la creación de los CEA, aunque se pusieron de manifiesto tendencias al aumento de los artículos relacionados con la genética y a la disminución en cuanto a la utilización de términos farmacológicos. Además, el organismo modelo para el estudio de la EA cambió, debido a esta modificación en los aspectos más investigados del trastorno: las ratas fueron sustituidas por ratones transgénicos. Asimismo, los estudios incluyeron cada vez más características que tuvieran en cuenta la variabilidad interindividual, como el sexo y, predominantemente, la edad.

La gran tasa de colaboraciones que se halló en este estudio sugiere que es posible llevar a cabo investigaciones inusualmente grandes y multicéntricas, con metodologías ambiciosas. Esto puede ponerse de manifiesto al tener en cuenta la cantidad de citas a los trabajos de los CEA en otras publicaciones, lo que reflejaría el impacto de esta iniciativa en la investigación sobre la EA. La tasa de citas es mayor que la esperable por azar, y el 10.5% de las colaboraciones se encuentran en el 1% de los artículos sobre EA más citados. Además, el 85% de los protocolos es citado tantas veces como el artículo promedio en cada año desde la creación de los CEA. Los esfuerzos colaborativos multicéntricos tendieron a tener un impacto mayor, con alrededor del doble de probabilidades de ser citados.

Discusión

Los principales fenómenos hallados por este trabajo son el incremento en las colaboraciones entre los CEA y sus investigadores desde 1985 hasta la fecha, el crecimiento en la cantidad de trabajos conjuntos entre distintas instituciones, y el alto impacto de las publicaciones multicéntricas de los CEA en el campo de la EA. Pese a las dificultades a la hora de demostrar la causalidad, estos datos indican que el programa de CEA ha tenido éxito a la hora de fomentar la colaboración interuniversitaria, parte fundamental de su razón de ser. Sin embargo, este artículo no describe completamente las razones del éxito de los CEA, debido a que hay otros

protocolos que no han sido expuestos y han logrado un éxito rotundo con consecuencias positivas en la investigación de la EA.

Conclusiones

El programa de CEA ha tenido gran éxito e impacto, y sus características administrativas y estructurales pueden ser replicadas en otros campos de investigación orientada a los pacientes. La cultura del protocolo, que apoya la colaboración en cuanto a recursos, información e ideas, es clave para la consecución de sus objetivos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141603

7 - La Retina como Biomarcador de la Enfermedad de Parkinson

Lee J, Ahn J, Kim T, Jeon B

Seoul National University, Seúl, Corea del Sur

[Optical Coherence Tomography in Parkinson's Disease: Is the Retina a Biomarker?]

Journal of Parkinson's Disease, Feb 2014

Existe la posibilidad de que la retina sea un reflejo del compromiso central o un biomarcador o predictivo de la progresión de la enfermedad de Parkinson y las alucinaciones visuales.

Los síntomas visuales son una manifestación no motora frecuente de la enfermedad de Parkinson (EP). Dichos síntomas incluyen la pérdida de la agudeza visual, la diplopía y las alteraciones en la percepción, como ilusiones y alucinaciones. La frecuencia de estas alucinaciones visuales (AV) puede alcanzar del 40% al 75% de los pacientes con EP, incluso en ausencia de demencia, y su aparición es una característica específica de esta enfermedad que la distingue de otros parkinsonismos.

Las alteraciones del sistema visual desempeñan un papel fundamental en la aparición de las AV. Según estudios recientes, las características más frecuentes son la hiperactividad en las conexiones corticales en reposo y la disfunción de las sinapsis durante la atención. El procesamiento de la información visual también puede estar alterado a nivel periférico, ya que se ha observado un déficit de dopamina en la retina en pacientes con EP.

Disfunción de la retina y disfunción visual primaria en la EP

La retina posee células amacrinias dopaminérgicas en su capa nuclear interna (CNI) y la dopamina ejerce acciones en la adaptación a la luz y a nivel trófico. Tanto en modelos *post mortem* de pacientes con EP como en estudios en animales se encontró que el contenido de dopamina en la retina era escaso, con una pérdida de los procesos dopaminérgicos a nivel de la fovea, la zona de mayor agudeza y sensibilidad al contraste visual, lo que altera la función de dicha zona.

Varios estudios han informado que la EP con AV se asocia con una disminución de la agudeza visual, la visión en colores y la sensibilidad al contraste. Además, la agudeza visual puede ser un factor predictivo de AV, depresión y demencia en los pacientes con EP. Las otras características afectadas en la enfermedad parecen estar relacionadas con otros factores, además de las alteraciones de la vía aferente. Asimismo, estas afirmaciones se contradicen con lo observado en otros trabajos.

La falta de congruencia en los resultados sobre la disfunción visual como elemento de riesgo para las AV en la EP puede deberse a que, probablemente, la etiopatogenia de estas alteraciones sea multifactorial. Deberán conducirse estudios grandes y prospectivos para la evaluación de otras características asociadas con las AV. Además, deberá analizarse si las disfunciones visuales descritas son exclusivas de la EP o si también aparecen en otros parkinsonismos que excepcionalmente manifiestan AV.

Cambios estructurales en la retina en pacientes con EP

Estudios que utilizaron tomografías de coherencia óptica (TCO) sugieren que las alteraciones visuales en la EP no son sólo funcionales, sino que también se relacionan con cambios estructurales en la retina. Varias investigaciones han encontrado un adelgazamiento en la capa de fibras del nervio óptico (CFNO) en regiones variadas y sin relación con el tratamiento farmacológico. Un trabajo demostró que los pacientes acinéticos presentaban mayor frecuencia de alteraciones en la retina inferonasal que los que sufrían temblor como síntoma dominante. También, en otros protocolos no se observaron alteraciones en la CFNO. Esto puede deberse a las distintas variantes metodológicas de la TCO, el pequeño tamaño de las muestras y la heterogeneidad en la edad y el tiempo de progresión de la EP de los participantes. Es interesante resaltar que algunos estudios demostraron una correlación entre el grosor de la CFNO y la gravedad y la progresión de la EP.

Otra región que puede presentar alteraciones estructurales es la mácula, que incluye a la fovea, una región cuya funcionalidad se ve comprometida en la EP. De los 9 estudios que analizaron esta zona, 3 encontraron una disminución de su volumen en la EP e, incluso, uno demostró una correlación inversamente proporcional entre los puntajes de gravedad de la EP y el grosor de la fovea.

En cuanto al análisis de las capas verticales de la retina, ciertos trabajos informaron adelgazamientos en la capa plexiforme externa (CPE), pero en pacientes con parálisis supranuclear progresiva, de más edad y en muestras pequeñas. La CPE de pacientes con EP se observó adelgazada en otro estudio. La falta de correspondencia entre los resultados obliga al diseño de investigaciones más amplias para llegar a conclusiones firmes en este aspecto. Otras zonas involucradas en menor cantidad de protocolos son la CNI, la depresión foveal y la CFNO. Esta última fue significativamente más delgada en los pacientes que presentaron AV en

un trabajo, pero la muestra de pacientes fue pequeña, pocos individuos presentaban demencia y el análisis de las capas de la retina era técnicamente limitado.

La presencia de AV en pacientes con demencia o sin ésta puede ser un indicador de que las alteraciones estructurales desempeñan un papel fundamental en su aparición, incluso en ausencia de degeneración cortical. El adelgazamiento de la CFNO puede ser un proceso primario o secundario a la degeneración transináptica de estructuras superiores. Además, este cambio en el grosor puede estar relacionado con cambios corticales como sucede en la esclerosis múltiple.

Conclusiones

El mecanismo fisiopatogénico exacto por el cual aparecen las modificaciones retinianas en la EP sigue siendo desconocido, y su influencia en el procesamiento de la información visual es poco clara. Existe la posibilidad de que la retina sea un reflejo del compromiso central o un biomarcador o predictivo de la progresión de la EP y las AV. Se requieren estudios más profundos para definir las consecuencias funcionales del adelgazamiento de ciertas capas de la retina y su relación temporal con las alucinaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141605

8 - Levetiracetam en Comparación con Ácido Valproico para la Prevención de las Convulsiones Posquirúrgicas luego de una Cirugía de Tumores Supratentoriales: una Revisión Estadística Retrospectiva

Lee Y, Kim T, Kim C y colaboradores

Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Corea del Sur

[Levetiracetam Compared with Valproic Acid for the Prevention of Postoperative Seizures after Supratentorial Tumor Surgery: A Retrospective Chart Review]

CNS Drugs 27(9):753-759, Sep 2013

El levetiracetam podría ser superior al ácido valproico, en términos de seguridad y durabilidad, luego de la cirugía de tumores supratentoriales.

Las convulsiones suelen ser una complicación frecuente de la cirugía de los tumores cerebrales supratentoriales. De hecho, hasta 60% de las personas con tumores cerebrales puede presentar convulsiones luego del diagnóstico. Si bien el empleo profiláctico de anticonvulsivos no está recomendado en las cirugías de tumores cerebrales, muchos centros lo emplean en forma perioperatoria.

Los anticonvulsivos de primera generación, como el ácido valproico, la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital, han sido empleados para la profilaxis posoperatoria de las convulsiones de los pacientes con tumores cerebrales. No obstante, estos fármacos se asocian con alta incidencia de efectos colaterales, especialmente complicaciones a largo plazo, que

pueden ser graves. Muchos de estos fármacos son metabolizados mediante el sistema enzimático hepático del citocromo P450.

El ácido valproico se emplea para el tratamiento de las convulsiones parciales y generalizadas, así como para la prevención de las convulsiones posoperatorias en pacientes con tumores cerebrales. Más aun, este fármaco tiene propiedades inhibitorias de las desacetilasas de histonas y confiere beneficio antitumoral en combinación con agentes quimioterapéuticos. No obstante, provoca hepatotoxicidad, trombocitopenia y coagulopatía.

El levetiracetam es un potente anticonvulsivo de segunda generación que se asocia con baja incidencia de efectos colaterales graves y no tiene efecto sobre las enzimas hepáticas.

Los autores realizaron un estudio retrospectivo para comparar la aparición de convulsiones y los efectos colaterales en dos cohortes de pacientes posquirúrgicos con tumores cerebrales supratentoriales tratados con levetiracetam o con ácido valproico.

Métodos

Entre enero de 2009 y junio de 2012, 496 pacientes con tumores supratentoriales primarios y secundarios fueron tratados en el Departamento de Neurocirugía de un hospital universitario de Seúl, Corea del Sur. Los criterios de inclusión comprendieron: enfermos tratados con levetiracetam o con ácido valproico, como profilaxis anticonvulsiva única, y sujetos que tuvieron seguimiento clínico durante al menos un mes posterior a la cirugía. De los 496 pacientes, 198 fueron tratados con otros antiepilépticos o no recibieron medicación profiláctica y 16 fueron seguidos por menos de un mes, con lo que finalmente 282 individuos fueron incluidos en el estudio.

De los 282 pacientes, 148 eran mujeres y 134 eran hombres. La mediana de edad fue de 50.9 años. Todos los participantes tenían tumores intracraniales supratentoriales, incluidos 104 gliomas de alto grado (36.9%), 33 gliomas de bajo grado (11.7%), 95 meningiomas (33.7%) y 50 tumores de otros tipos (17.7%). El 20% de los enfermos experimentaron convulsiones prequirúrgicas. En 220 casos los tumores fueron removidos y en 62 se realizaron biopsias. La duración promedio del seguimiento fue de 14.4 ± 10.2 meses. Los 282 participantes fueron clasificados en el grupo de levetiracetam (51 pacientes) y en el de ácido valproico (231 pacientes).

La administración de anticonvulsivos fue interrumpida si no se produjeron convulsiones dentro de un mes de realizada la cirugía. Los pacientes que presentaron convulsiones preoperatorias o posoperatorias mantuvieron el tratamiento anticonvulsivo durante al menos un año después de la cirugía. En presencia de convulsiones intratables en los pacientes medicados con un solo agente anticonvulsivo se agregó otro fármaco, o el que se usaba se cambió por otro. Entre los pacientes tratados con ácido valproico, aquellos que experimentaron hepatotoxicidad o alteraciones hematológicas o renales en el período posoperatorio

fueron cambiados a terapia con levetiracetam. No obstante, se indicó oxcarbazepina o topiramato en presencia de somnolencia o alteración del estado de ánimo.

Los pacientes tratados con anticonvulsivos fueron seguidos clínicamente durante dos o tres meses. Los investigadores compararon los resultados de la aparición de las convulsiones y los efectos colaterales de los grupos de levetiracetam y de ácido valproico. El efecto sobre las convulsiones fue evaluado dentro del mes posterior a la cirugía.

Resultados

De los 282 pacientes con tumores supratentoriales, 51 fueron tratados con levetiracetam y 231 con ácido valproico para profilaxis anticonvulsiva posoperatoria.

Se observaron convulsiones prequirúrgicas en el 43.1% de los pacientes del grupo tratado con levetiracetam frente al 14.7% entre los enfermos tratados con ácido valproico. Los tumores del grupo que recibía levetiracetam incluyeron 20 gliomas de alto grado, 13 meningiomas y 6 gliomas de bajo grado. La localización frontal fue la más frecuente (35.3%), seguida por la parietooccipital (27.5%). En el grupo asignado a ácido valproico, los tumores comprendieron 84 gliomas de alto grado, 82 meningiomas y 27 gliomas de bajo grado. La localización frontal fue la más frecuente (37.2%). No obstante, 24.7% fueron localizaciones profundas y 21.2% localizaciones temporales. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto de la patología o la localización tumoral.

El período de seguimiento fue de 16.8 ± 9.9 meses en el grupo que recibió levetiracetam y de 13.9 ± 10.5 meses en el tratado con ácido valproico.

El 6.7% de los pacientes presentó convulsiones dentro de un mes. Todos los episodios se produjeron durante el período de empleo del fármaco anticonvulsivo. En el grupo tratado con levetiracetam, el 7.8% de los pacientes experimentaron una convulsión posoperatoria, frente al 6.5% en el grupo que recibió ácido valproico ($n = 0.905$).

Dentro de la semana posterior a la cirugía tuvieron lugar cuatro convulsiones en el grupo tratado con levetiracetam (una parcial y tres generalizadas) y diez en el grupo medicado con ácido valproico (tres parciales y siete generalizadas). Entre los días posquirúrgicos 8 y 30 no se produjeron convulsiones en el grupo que recibió levetiracetam pero se observaron cinco episodios en el grupo tratado con ácido valproico (tres parciales y dos generalizadas). No se registraron diferencias en la aparición de convulsiones en el período posquirúrgico temprano (dentro de los 7 días), en comparación con el período tardío (8 a 30 días) en ninguno de los grupos.

En el análisis de subgrupos, entre los pacientes con antecedentes de convulsiones, éstas se produjeron en el 13.6% de 22 pacientes tratados con levetiracetam y en el 8.8% de 34 sujetos tratados con ácido valproico ($p = 0.570$). Entre los enfermos sin antecedente de convulsiones se produjo una convulsión en 29 individuos tratados con levetiracetam (4.5%), en

comparación con 12 en 197 pacientes tratados con ácido valproico (6.1%) ($p = 0.568$). No se observaron diferencias en la aparición de convulsiones entre los sujetos con antecedente de convulsiones en comparación con los enfermos sin dicho antecedente.

La incidencia de efectos colaterales fue del 9.8% en el grupo tratado con levetiracetam, frente al 26.8% en el grupo medicado con ácido valproico; la diferencia fue estadísticamente significativa. Todos los efectos colaterales se produjeron durante el período de mantenimiento de la dosis. El tiempo promedio de aparición fue de 3.3 ± 3.8 meses, en el grupo con levetiracetam, y de 1.5 ± 1.5 meses entre los enfermos que recibían ácido valproico; la diferencia fue estadísticamente significativa.

El período promedio de uso fue de 56 ± 6 meses entre los enfermos medicados con levetiracetam y de 27 ± 3.4 meses en el grupo de ácido valproico, con una diferencia estadísticamente significativa. La incidencia de efectos colaterales en los pacientes con gliomas fue del 27.7% y, en aquellos con meningiomas, del 17.8% ($p = 0.087$). En el grupo tratado con levetiracetam se produjeron alteraciones hematológicas en un 5.9% de los casos (dos de trombocitopenia y uno de pancitopenia). En el grupo que recibía ácido valproico se registraron diez casos de hepatotoxicidad (tres de grado I, seis de grado II y una de grado III), 20 casos de hiperamoniemia y diez casos de alteraciones hematológicas (seis de trombocitopenia, tres de pancitopenia y uno de leucopenia). Además, se registraron dos efectos adversos graves: síndrome de Stevens-Johnson e insuficiencia hepática.

De acuerdo con el protocolo, el 38.5% de los pacientes del grupo medicado con ácido valproico cambiaron a levetiracetam o lo agregaron. Estos enfermos incluían 21 que experimentaron convulsiones no controladas y 58 sujetos con efectos colaterales provocados por el ácido valproico. En el seguimiento a largo plazo sólo se observaron convulsiones en el 4.5% de los pacientes y efectos colaterales en el 1.1% de los casos.

En el grupo tratado con levetiracetam, sólo un 17.6% de los pacientes cambiaron o agregaron otro anticonvulsivo ($p = 0.005$); cuatro enfermos con convulsiones no controladas y cinco con efectos colaterales.

Discusión

Dado que el presente estudio incluyó una elevada proporción de casos de meningiomas y metástasis, la tasa de convulsiones prequirúrgicas fue relativamente baja (19.8%).

El levetiracetam presenta varias ventajas sobre otros fármacos antiepilépticos convencionales. Tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico favorable, no induce enzimas hepáticas y se excreta por vía renal. Además, presenta baja incidencia de efectos colaterales graves; los más frecuentes comprenden mareos, somnolencia y cambios del estado de ánimo. No se han descrito interacciones con otros fármacos y puede emplearse en dosis de hasta 5 000 mg diarios.

En el presente estudio, no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de convulsiones posoperatorias entre los pacientes tratados con levetiracetam y con ácido valproico en forma profiláctica después de la cirugía tumoral supratentorial. Asimismo, la aparición de convulsiones posoperatorias tempranas y tardías no difirió entre los dos grupos. Se esperaba una mayor vulnerabilidad entre los pacientes que recibían levetiracetam ante la aparición de convulsiones posoperatorias, debido a la mayor tasa de antecedentes de convulsiones que el grupo de enfermos tratados con ácido valproico. No obstante, un análisis de subgrupos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Este estudio también mostró menor incidencia de efectos colaterales entre los sujetos tratados con levetiracetam respecto de aquellos que recibían ácido valproico. Más aun, los efectos colaterales en el grupo tratado con ácido valproico se produjeron durante un período de uso más corto respecto del levetiracetam. Además, el ácido valproico se asoció con complicaciones graves como insuficiencia hepática y síndrome de Stevens-Johnson.

Los autores señalan, a partir de los resultados obtenidos, que el levetiracetam podría ser más seguro que el ácido valproico para el empleo como profilaxis anticonvulsiva prolongada luego de la cirugía de tumores supratentoriales.

En conclusión, las tasas de control posoperatorio de las convulsiones no resultaron estadísticamente diferentes entre los pacientes que recibían uno u otro fármaco. No obstante, el levetiracetam podría ser superior al ácido valproico en términos de seguridad y durabilidad luego de la cirugía de tumores supratentoriales.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/138689

9 - Afasia Progresiva Primaria: Del Síndrome a la Enfermedad

Matías-Giuiu J, García-Ramos R

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

[Primary Progressive Aphasia: From Syndrome to Disease]

Neurología (Barcelona, Spain) 28(6):366-374, Jul-Ago 2013

La afasia progresiva primaria es un trastorno neurodegenerativo heterogéneo, clínicamente caracterizado por el deterioro progresivo del lenguaje. Las formas no fluente, semántica y logopélica son las tres variantes principales de la enfermedad.

La afasia progresiva primaria (APP) es un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida, caracterizado por el deterioro gradual del lenguaje. El diagnóstico se establece en los enfermos que presentan trastornos del lenguaje, como principal manifestación clínica durante los dos primeros años de la enfermedad, como mínimo. La capacidad visual y espacial y la

memoria no están comprometidas; las alteraciones para la realización de las actividades cotidianas obedecen exclusivamente a los trastornos del lenguaje. La APP puede ser el síntoma de presentación de múltiples enfermedades neurológicas. En el presente artículo, los autores describen los principales aspectos clínicos de la APP.

Epidemiología y factores de riesgo

Por lo general, la APP se inicia entre los 50 y 70 años; los resultados en relación con la frecuencia según el sexo han sido dispares. La prevalencia de la demencia frontotemporal (DFT) es de alrededor de 5 por millón de habitantes y de 1 a 15 casos por 100 000, entre los sujetos de menos de 65 años. La APP representa del 20% al 40% de los casos de DFT. Algunos estudios refirieron una prevalencia mayor de APP en los enfermos con trastornos del aprendizaje, por ejemplo, en la dislexia.

La mayoría de los casos de APP son esporádicos; los casos familiares, por lo general, son secundarios a mutaciones en el gen de la proteína tau asociada con los microtúbulos (MAPT, [*microtubule-associated protein tau*]) o en el gen de la progranulina. Las primeras se observan en los pacientes con DFT y trastornos del comportamiento, en tanto que las últimas se relacionan con las formas de DFT con inclusiones de ubiquitina (DFT-U). Las mutaciones de la progranulina se presentan clásicamente como afasia logopélica, en tanto que las del gen de la MAPT suelen manifestarse como afasia semántica o no fluente. Sin embargo, los fenotipos varían considerablemente, incluso en la misma familia. El genotipo *APOE* ayuda a predecir la enfermedad de Alzheimer (EA) en la APP.

Fenotipos clínicos

Se han descrito tres tipos clínicos principales de APP, cada uno de ellos asociado con patrones específicos anatomopatológicos y funcionales. Los tres subtipos incluyen la variante agramatical o no fluente, la variante semántica y la variante logopélica; cabe destacar, sin embargo, que algunos enfermos no pueden clasificarse en ninguno de estos grupos. Recientemente, se han propuesto criterios específicos para distinguir cada una de las variantes; aunque no son aceptados por todos los grupos, permiten una mejor comparación de los resultados de los estudios.

La variante agramatical se caracteriza por los errores gramaticales, las parafasias fonológicas, las dificultades para la comprensión de las estructuras gramaticales complejas y, en ocasiones, la apraxia orofacial y la acalculia. La prosodia también puede estar comprometida.

La variante semántica de la APP obedece a la pérdida progresiva de la comprensión semántica; el lenguaje es fluente y gramáticamente correcto, pero las denominaciones son incorrectas, la comprensión de palabras simples está reducida y el reconocimiento de los objetos está francamente alterado. La variante logopélica se caracteriza por el lenguaje anómico, con pausas frecuentes y menor fluencia. En ocasiones, esta variante se confunde con la APP agramatical.

La capacidad para la repetición de oraciones y las dificultades para encontrar las palabras correctas son los principales trastornos que caracterizan a la variante logopélica de la APP y que la confunden con la afasia de conducción. Otros síntomas ayudan, también, a diferenciar las distintas formas de APP. Por ejemplo, los trastornos del comportamiento son comunes en la variante semántica. Los signos extrapiramidales son, en cambio, más comunes en las formas agramatical (bradicinesia y rigidez) y logopélica (trastornos de la marcha).

Progresión y pronóstico

Debido a que los trastornos de la memoria son típicos del envejecimiento, la distinción entre las modificaciones normales y patológicas es esencial. En cambio, los trastornos del lenguaje siempre son anormales, ya que nunca son exclusivamente atribuibles al envejecimiento en sí mismo.

La afasia evoluciona en forma progresiva hasta el mutismo completo. La pérdida de la independencia suele observarse en etapas más avanzadas, en comparación con lo que sucede en otros tipos de demencia. En algunos enfermos, los trastornos del lenguaje persisten como la única alteración, en tanto que en otros pacientes aparecen deficiencias cognitivas, trastornos del comportamiento o manifestaciones extrapiramidales. Por el momento, no se ha definido con precisión la frecuencia con la cual la APP evoluciona a demencia generalizada. En un estudio longitudinal, el 54% de los enfermos con APP presentó un segundo o un tercer síndrome durante el seguimiento. La *Addenbrooke's Cognitive Examination* puede ser útil en términos diagnósticos y evolutivos; la *Progressive Aphasia Severity Scale*, de 10 dominios, es específica para la valoración de la afasia.

Hallazgos anatomopatológicos

El intervalo de 2 años, como mínimo, entre la afasia y la aparición de otras anormalidades ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y las formas típicas de la EA que se manifiestan inicialmente con trastornos del lenguaje. Los hallazgos anatomopatológicos se clasifican en 3 grandes grupos: enfermedades tau-positivas o taupatías; las entidades tau-negativas como la DFT, ubiquitina positiva relacionada con TDP-43, y la EA. La demencia sin signos histopatológicos específicos y la demencia con cuerpos de Lewy son formas menos comunes. Cada una de las formas clínicas se vincula preferentemente con un perfil anatomopatológico. Por ejemplo, en una revisión de 145 casos, la afasia progresiva no fluente se vinculó fundamentalmente con la DFT tau-positiva, mientras que la demencia semántica se asoció con la DFT-U; la afasia logopélica, por su parte, se asoció con la EA. Cabe destacar, sin embargo, que la forma clínica se relaciona con hallazgos puntuales sólo en el 50% al 70% de los casos; debido a que los criterios diagnósticos para las diferentes formas clínicas no son los mismos, las comparaciones entre los estudios son complejas.

La edad al inicio podría ser más baja en la DFT tau-negativa, en comparación con la DFT tau-positiva y la EA. La supervivencia, en cambio, parece ser similar en todas las formas. El verdadero papel de la EA en la APP todavía no se definió. Si bien la atrofia predomina en las regiones vinculadas con el lenguaje, la distribución de las redes de neurofibrillas y de las placas neuríticas no difiere de la que se observa en los pacientes con EA y síndrome amnésico típico. Los autores señalan, no obstante, que un mismo enfermo puede presentar dos formas distintas de trastornos neurodegenerativos, como consecuencia de factores etiológicos o etiopatogénicos comunes.

Estudios de imágenes

La resonancia magnética es de ayuda para determinar el espesor cortical y conocer patrones de atrofia, asociados con cada una de las variantes. La atrofia frontal inferior izquierda y la atrofia insular se observan en la APP agramatical, mientras que la atrofia temporal anterior bilateral, pero a predominio del lado izquierdo, es característica de la variante semántica. Asimismo, si bien en la medida en que la enfermedad progresa hay compromiso de otras regiones, el patrón de extensión sigue siendo bastante particular en cada forma de afasia.

En la forma no fluente, se observó un compromiso de las vías dorsales, en tanto que, en la afasia logopélica, el componente temporoparietal de la vía dorsal es el más afectado. Los estudios en conjunto revelaron un daño de la sustancia blanca y de las diferentes vías neuronales involucradas en el lenguaje. Es posible que el compromiso particular de algunas de ellas sea propio para cada forma clínica de afasia y, de hecho, algunos estudios mostraron que los síntomas lingüísticos pueden predecir el patrón clínico.

La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) reveló una captación focal en todas las formas de afasia progresiva, independientemente de los rasgos anatomopatológicos subyacentes. Se ha comprobado la reducción del metabolismo en la región prerrolándica en las variantes no fluentes, y en la región posrrolándica, en las formas fluentes. A su vez, se observaron patrones específicos funcionales en cada una de las variantes de afasia: menor metabolismo del lóbulo frontal en la APP agramatical, menor metabolismo del lóbulo temporal anterior en la APP semántica y trastornos del lóbulo temporoparietal en la APP logopélica; sin embargo, las anomalías siempre predominan en el lado izquierdo del cerebro. La reducción del metabolismo temporoparietal, especialmente cuando aparece en forma bilateral, sugiere EA. La PET con el componente Pittsburg también mostró una mayor captación en la variante logopélica. No obstante, todas las observaciones mencionadas se obtuvieron en estudios a pequeña escala, de modo tal que las conclusiones no son definitivas en ningún caso.

Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

Los biomarcadores en el LCR fueron muy estudiados en la EA, tanto con fines diagnósticos como también para identificar a los enfermos con mayor riesgo de

progresión, en la fase clínica prodrómica. También, parecen ser útiles para conocer la respuesta a distintas formas de terapia.

El incremento de proteínas tau (total y fosforiladas) y la disminución de amiloide beta 1-42 es un marcador sensible y específico de la EA; estos marcadores también pueden ser útiles para establecer el diagnóstico de las formas atípicas al inicio, por ejemplo, de la afasia progresiva. En este contexto, los biomarcadores son de utilidad para diferenciar la EA de otros trastornos neurodegenerativos asociados con afasia, con distintas anomalías anatomopatológicas. La DFT se caracteriza por el patrón opuesto al de la EA: niveles bajos de proteínas tau y concentración normal o alta de amiloide beta 1-42. El cociente entre ambas proteínas podría ser particularmente sensible para diferenciar la EA de la DFT. No obstante, hasta la fecha, ningún estudio abarcó a un número importante de pacientes. Además, no se ha identificado marcador específico alguno de la DFT que pudiera ser útil en el ámbito clínico. Es posible que, en el futuro, la valoración de los niveles de cromogranina B, cistatina C e interleuquina 17 sea necesaria y útil en el contexto del uso de nuevos agentes biológicos.

Tratamiento

La terapia consiste en tres componentes esenciales: el tratamiento farmacológico, la rehabilitación del lenguaje y las medidas de apoyo para los familiares y los sujetos que cuidan a los enfermos. Hasta la fecha, en los estudios realizados en enfermos con DFT, ningún fármaco ha sido eficaz; la bromocriptina, la galantamina, la rivastigmina, la selegilina y la memantina son algunos de los agentes que han sido evaluados. En un estudio, la galantamina tendió a estabilizar la afasia. Los inhibidores de la colinesterasa deberían indicarse siempre que existan indicios de EA. La depresión asociada debe ser rastreada y tratada de manera correcta.

Conclusión

La APP es un síndrome clínico heterogéneo, con tres variantes clínicas principales, vinculadas con el compromiso de regiones anatómicas específicas. En la práctica, sin embargo, en un número considerable de enfermos con APP se diagnostica incorrectamente EA, debido a que la mayoría de las baterías diagnósticas neuropsicológicas disponibles incluyen dominios para la evaluación de la memoria verbal. La dificultad para encontrar las palabras correctas puede atribuirse a la pérdida de la memoria o del lenguaje. Además, algunos enfermos con EA típica presentan pérdida precoz del lenguaje y a la inversa.

Los autores concluyen señalando que la APP es un síndrome clínico heterogéneo, originalmente considerado en el espectro de la demencia frontotemporal, aunque también con la EA. La identificación de biomarcadores específicos, sin duda, ayudará a definir el diagnóstico y los mecanismos etiopatogénicos involucrados.

10 - El Estrés Oxidativo Interviene en la Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

Cervellati C, Romani A, Zuliani G y colaboradores

Biomed Research International, (309507) 2014

El deterioro cognitivo leve (DCL) se caracteriza por la presencia de una alteración del desempeño mnésico que no influye en forma significativa sobre las actividades cotidianas. Este cuadro es considerado un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. De hecho, se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes con DCL evolucionan hacia la demencia.

De acuerdo con los resultados de las investigaciones sobre las bases moleculares de la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) de comienzo tardío, el estrés oxidativo tiene un papel importante al respecto. Normalmente existe un equilibrio entre las moléculas oxidantes como las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las moléculas antioxidantes. El desequilibrio entre ambos tipos de moléculas y el consiguiente predominio de las moléculas oxidativas genera daño oxidativo celular y tisular.

Según los resultados de estudios *in vitro* o realizados en animales de experimentación, el estrés oxidativo podría favorecer el agregado del amiloide beta y la formación de placas seniles en pacientes con EA de comienzo tardío. Dichos péptidos forman oligómeros que pueden resultar neurotóxicos al incrementar el nivel cerebral de ROS. Concretamente, los oligómeros de amiloide beta pueden generar peróxido de hidrógeno, activar la NADPH-oxidasa en los astrocitos e inducir la producción de ROS en las mitocondrias mediante un mecanismo de modulación enzimática. En estudios realizados con seres humanos se hallaron datos que indican la asociación entre la EA de comienzo tardío y el estrés oxidativo. En estos estudios se informó que los pacientes con DCL o EA de comienzo tardío presentan un nivel elevado de daño oxidativo y una disminución del nivel de antioxidantes periféricos. No obstante, no fue posible definir una asociación causal entre el estrés oxidativo y el deterioro cognitivo o la demencia.

El presente estudio prospectivo fue llevado a cabo con el objetivo de evaluar si el nivel sérico de hidroperóxidos y antioxidantes predice la progresión de los pacientes con DCL hacia la EA de comienzo tardío.

Los participantes fueron evaluados mediante una entrevista estructurada y un examen físico general y neurológico. También se aplicaron pruebas neuropsicológicas y se efectuaron análisis de rutina con el objetivo de excluir el deterioro cognitivo secundario a otras causas. Los 199 pacientes incluidos en el presente estudio presentaban DCL y habían sido evaluados durante un período de seguimiento de dos años. El DCL se definió en presencia de trastornos mnemónicos a corto o largo plazo acompañados o no por la

alteración de otros dominios cognitivos en ausencia de cumplimiento de los criterios para el diagnóstico de demencia. Sólo se incluyeron pacientes independientes para realizar las actividades cotidianas. Los participantes fueron divididos en dos grupos según la evolución clínica. El primer grupo estuvo integrado por aquellos con estabilidad o mejoría clínica leve, en tanto que en el segundo grupo se incluyeron los enfermos que presentaron EA de comienzo tardío durante el seguimiento.

El diagnóstico de EA de comienzo tardío se realizó de acuerdo con los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Sólo se incluyeron los pacientes con EA probable, quienes presentaban estadio 4 a 6 ante la aplicación de la *Global Deterioration Scale*. Además se incluyó un grupo control integrado por ancianos sin demencia ni trastornos cognitivos. Todos los pacientes fueron evaluados mediante análisis de sangre con el objetivo de medir el nivel de hidroperóxidos y antioxidantes séricos no enzimáticos. Además, se llevaron a cabo evaluaciones mediante tomografía computarizada con el fin de complementar el diagnóstico clínico y detectar patologías cerebrales que podrían generar un deterioro cognitivo secundario.

Los grupos de pacientes con DCL, EA de comienzo tardío o que presentaron ambas entidades tenían una edad mayor y un nivel educativo inferior en comparación con el grupo control. Además, ambos grupos de pacientes con DCL incluyeron menos mujeres en comparación con el resto de los participantes. El resultado en la *Mini Mental State Examination* (MMSE) arrojó un puntaje desfavorable para los pacientes con EA de comienzo tardío. En cambio, dicho puntaje fue normal en el grupo con DCL y en el de control. La comorbilidad con la enfermedad cardiovascular y la diabetes fue más frecuente en presencia de DCL en comparación con lo observado entre los pacientes con EA de comienzo tardío y el grupo control. La hipertensión arterial fue más frecuente entre los pacientes con EA de comienzo tardío en comparación con el grupo control.

El nivel sérico de hidroperóxidos fue superior en presencia de EA de comienzo tardío en comparación con la ausencia de dicha enfermedad. En cambio, el poder antioxidante residual fue menor en presencia de EA de comienzo tardío. Además, el nivel de hidroperóxidos fue mayor entre los pacientes con DCL en comparación con el grupo control. No se hallaron diferencias al respecto entre los grupos de pacientes con DCL. La evaluación conjunta de los pacientes con DCL indicó un aumento significativo del nivel de hidroperóxidos y una disminución significativa del poder antioxidante residual en comparación con el grupo control.

Los valores obtenidos ante la evaluación de los marcadores de estrés oxidativo permitieron dividir a los

participantes en tres grupos. El primer grupo estuvo integrado por los individuos con un equilibrio redox favorable, es decir, con un nivel bajo de hidroperóxidos y un poder antioxidante residual elevado. El segundo grupo incluyó los participantes con un nivel intermedio de estrés oxidativo, es decir, con niveles elevados de hidroperóxidos y de poder antioxidante residual o con un nivel bajo de ambos parámetros. En tercer lugar se agruparon los pacientes con estrés oxidativo marcado, es decir, con un nivel elevado de hidroperóxidos y un poder antioxidante residual bajo. El grupo control y el grupo de pacientes con EA de inicio tardío presentaron características opuestas en cuanto al equilibrio oxidativo. Finalmente, los autores destacan que el porcentaje relativo de pacientes con DCL que evolucionaron hacia la demencia y presentaron un equilibrio redox favorable y estrés oxidativo marcado difirió en forma significativa frente a los enfermos con EA de comienzo tardío.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los marcadores de estrés oxidativo no predijeron la progresión hacia la EA de comienzo tardío en individuos con DCL. Es decir, los parámetros evaluados no fueron de utilidad para predecir la evolución de los pacientes con DCL. Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado por otros autores y permiten confirmar los resultados de investigaciones anteriores realizados por los autores. Puede sugerirse que el estrés oxidativo es un evento vinculado con las primeras etapas de la fisiopatología de la EA de comienzo tardío. Además, el desequilibrio redox sería de importancia en la fase prodrómica. La disfunción mitocondrial y la disregulación de la homeostasis del hierro también se observan en pacientes con DCL y son causas de daño oxidativo acumulativo de las neuronas de los sujetos con EA de comienzo tardío.

Es posible que las vías oxidativas intervengan en la progresión inicial de los procesos neurodegenerativos. El daño oxidativo de las proteínas no es azaroso sino que constituye un proceso selectivo que afecta a las enzimas involucradas en el metabolismo energético, el recambio de proteínas y el control de la excitotoxicidad. Debe tenerse en cuenta que las biomoléculas presentes en las neuronas de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas pueden ser vulnerables ante el daño oxidativo debido al nivel bajo de antioxidantes endógenos como el glutatión y la coenzima Q10. Esto se debería a una disminución de la expresión de factores responsables de activar la transcripción de genes en respuesta al estrés oxidativo. La existencia de un patrón oxidativo e inflamatorio similar entre los sujetos con DCL y los pacientes con EA de comienzo tardío coincide con la equivalencia bioquímica entre ambos cuadros. A su vez, dicha equivalencia permitiría explicar la ausencia de diferencias entre los enfermos con DCL que evolucionaron en forma estable o progresaron hacia

la demencia observada en el presente estudio. Los hallazgos obtenidos concuerdan con la ausencia de efectividad de la terapia antioxidante en los pacientes con DCL. En cambio, dicho tratamiento podría ser útil para los individuos sanos sin alteración del equilibrio oxidativo.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores mencionan la ausencia de evaluación del estado nutricional de los participantes con el fin de valorar el consumo de antioxidantes. En segundo lugar, existen marcadores de estrés oxidativo más apropiados que los empleados en el presente estudio para comprender la asociación entre el estrés oxidativo y la EA de comienzo tardío.

El estrés oxidativo estaría implicado en los primeros estadios de la patogénesis de la EA de comienzo tardío. Es necesario contar con más estudios con el fin de evaluar los indicadores de estrés oxidativo apropiados para medir la progresión del DCL hacia la EA de comienzo tardío.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141572

11 - Importancia del Desempeño Cotidiano para Evaluar las Cuestiones Económicas Vinculadas con la Enfermedad de Alzheimer

Kasai M, Meguro K

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 3(1):482-488, Dic 2013

Según lo estimado en diferentes estudios, el 8.5% de la población de 65 años y el 12.4% de las personas de 75 años en adelante padecen demencia. Además, la cantidad de pacientes ancianos con demencia es creciente. Esto implica la necesidad de contar con tratamientos efectivos y analizar los efectos económicos de la enfermedad. Entre los indicadores económicos empleados para analizar la demencia se incluyen los valores de utilidad del estado de salud (HSUV; [*health state utility values*]) y los años de vida ajustados por calidad (QALY; [*quality-adjusted life-year*]). Los HSUV consisten en una escala en la cual se clasifica entre 0 y 1 la calidad de vida relacionada con la salud. El valor 0 se corresponde con el fallecimiento del paciente, en tanto que el valor 1 se corresponde con la salud óptima. Los HSUV se utilizan para estimar el índice incremental de rentabilidad. En cambio, los QALY son un indicador que combina la calidad de vida relacionada con la salud y la supervivencia. Para analizar las cuestiones económicas vinculadas con la salud se estiman los HSUV según el nivel de enfermedad y daño que presenta el paciente.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia y tiene un nivel elevado de asociación con la enfermedad cerebrovascular. Dicha asociación afecta el desempeño cotidiano debido a la disminución del nivel de actividad física, entre otras

cuestiones. Para evaluar el efecto del tratamiento farmacológico de los pacientes con EA se requiere la estimación de los HSUV según el nivel de afección de la calidad de vida y la evolución clínica.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de estimar los HSUV en pacientes con EA e incluir el desempeño cotidiano en dicha estimación.

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed. También se incluyeron investigaciones provenientes de la *Japan Medical Abstract Society Web*. Para estimar los HSUV se aplicó el *EuroQol* de cinco dimensiones (EQ-5D). Dicho cuestionario incluye los niveles A, B y C de independencia en las actividades cotidianas. El nivel A se corresponde con la independencia para caminar y comer, el nivel B indica la presencia de problemas para deambular con preservación de la capacidad para sentarse sin ayuda. Finalmente, el nivel C es aplicado a los pacientes que permanecen en cama. El EQ-5D también incluye ítems correspondientes a tres niveles de movilidad. El nivel 1 coincide con la ausencia de problemas para deambular, el nivel 2 se caracteriza por ciertas dificultades para deambular y el nivel 3 es el asignado a los pacientes que se encuentran en cama.

La gravedad de la disfunción cognitiva observada en los pacientes con EA pura se asocia con el nivel de discapacidad para la realización de las actividades cotidianas. En el presente estudio se utilizaron los niveles de desempeño cotidiano para estimar los HSUV y tener en cuenta la gravedad de la EA, la dificultad relacionada con el desempeño cotidiano y el deterioro cognitivo. En presencia de EA y enfermedad cerebrovascular asociada, la disfunción física influye sobre el desempeño cotidiano.

En el presente estudio los autores evaluaron los HSUV en caso de EA combinada con enfermedad cerebrovascular. Se tuvieron en cuenta los resultados de estudios realizados en Europa, Japón y Estados Unidos.

La estimación de los HSUV en pacientes con EA pura tuvo lugar según el nivel de actividades cotidianas. Los HSUV correspondientes a los niveles de desempeño cotidiano A, B y C fueron 0.61, 0.53 y 0.19, respectivamente. En presencia de EA en comorbilidad con enfermedad cerebrovascular, los autores consideraron los niveles 1 y 2 correspondientes a cada nivel de desempeño cotidiano con el fin de estimar los HSUV. Se observó una diferencia significativa del nivel de atención requerido entre los grupos A, B y C correspondientes al desempeño cotidiano. Los HSUV correspondientes a la EA combinada con la enfermedad cerebrovascular para los niveles A, B y C de desempeño cotidiano fueron 0.58, 0.28 y 0.05, respectivamente.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores señalan que es posible mejorar el análisis de los aspectos económicos de la demencia en Japón mediante la consideración del desempeño cotidiano de los pacientes, más allá de la gravedad de la EA. Según lo hallado en Europa y Estados Unidos, la cantidad de pacientes con EA leve que presentan comorbilidad con la enfermedad cerebrovascular y un nivel bajo de

desempeño cotidiano es menor en comparación con lo hallado en estudios realizados en Japón. De hecho, la mayoría de los pacientes con EA leve residentes en Japón presentarían comorbilidad con enfermedad cerebrovascular y niveles bajos de desempeño cotidiano.

El tratamiento con galantamina tuvo un efecto satisfactorio sobre el funcionamiento cognitivo y cotidiano de los pacientes con EA sola o combinada con enfermedad cerebrovascular. Más allá del efecto del tratamiento farmacológico, la consideración del nivel de desempeño cotidiano permite evaluar la efectividad del tratamiento en forma más adecuada.

En Japón existen más pacientes con EA en comorbilidad con la enfermedad cerebrovascular y con la afección acentuada del desempeño cotidiano en comparación con lo observado en Europa y Estados Unidos. A la hora de decidir políticas de salud en casos de demencia no resulta suficiente tener en cuenta el efecto del tratamiento farmacológico. En cambio, se recomienda considerar el nivel de desempeño cotidiano.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141564

12 - La Proteína Precursora de Amiloide Tiene Funciones Fisiológicas

Dawkins E, Small D

Journal of Neurochemistry, Feb 2014

El amiloide beta (Ab) es el componente proteico principal de las placas de amiloide observadas en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La proteína precursora del amiloide beta (PPA) se expresa en la membrana de diferentes células. Si bien se conocen los mecanismos responsables del procesamiento de la PPA en presencia de EA, su función en condiciones normales no es clara.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las funciones putativas de la PPA en términos de expresión, procesamiento postraduccional y estructura.

El gen que codifica la PPA en el ser humano se encuentra en el cromosoma 21 y pertenece a la clase de genes constitutivos. Su región promotora posee secuencias de unión a factores de transcripción como los sitios SP-1, AP-1 y AP-4, entre otros. Dichos sitios modulan la expresión de las proteínas asociadas con la mitosis y la proliferación, la diferenciación, el crecimiento y la maduración celular, entre otros procesos. En coincidencia, la expresión de la PPA y las proteínas similares a la PPA se encuentra aumentada durante el crecimiento, la sinaptogénesis y la expansión de las neuritas.

El procesamiento alternativo del ARN mensajero (ARNm) de la PPA durante la transcripción puede generar diferentes isoformas de la proteína. Las isoformas principales son las que tienen 770, 751 o 695 aminoácidos. Dicho ARNm se expresa en numerosos tejidos y el perfil de variantes de APP cambia según el tipo de célula considerada. Es posible que la PPA tenga

un papel importante y similar en los diferentes tejidos y organismos.

El silenciamiento del gen *PPA* en ratones genera anomalías fenotípicas como la disminución del tamaño cerebral y del peso corporal. Asimismo, dicho silenciamiento afectó el comportamiento de la mosca *Drosophila*. Finalmente, se sugiere que la función de la PPA se relaciona o coincide con la función de proteínas de la misma familia existentes en los mamíferos.

El polipéptido de PPA puede sufrir modificaciones postraduccionales como la glucosilación y la fosforilación. Después de ser modificada en el aparato de Golgi, la PPA es transportada hasta la superficie celular. Luego, es endocitada e incorporada en el sistema endosomal y lisosomal, donde es degradada. No obstante, también puede retornar a la superficie celular. El procesamiento postraduccional de la PPA puede tener lugar mediante la acción de secretasas que la fragmentan en pequeñas porciones.

La escisión inicial de la PPA tiene lugar mediante la acción de las secretasas alfa o beta. Esto resulta en la producción y secreción de los dominios sAPP-alfa y sAPP-beta, respectivamente. Luego, los fragmentos C-terminales unidos a la membrana pueden ser escindidos por la secretasa gamma, un complejo proteico transmembrana. La acción de esta última enzima es un tipo de proteolítica regulada que tiene lugar en el dominio transmembrana. Si bien la acción de la secretasa beta puede generar Ab, dicha enzima cumple un papel fisiológico vinculado con la activación de vías funcionales. Además, las secretasas intervienen en la acción de los factores de crecimiento y sus receptores, así como en la función de diferentes proteínas.

La PPA es una glucoproteína transmembrana que podría actuar como receptor o factor de crecimiento. Su ectodominio es largo, en tanto que su dominio citoplasmático es relativamente corto y contiene el extremo C-terminal. El ectodominio tiene un sector globular rico en cisternas, denominado E1, y un sector helicoidal y ácido denominado E2. El dominio E1 contiene una región de unión a la heparina y una región de unión al cobre y otros metales cuya función no es del todo conocida. Adyacente al sitio de unión a la heparina se encuentra un bolsillo hidrófobo que puede constituir un lugar de unión a proteínas o de dimerización. El dominio de unión ubicado en el extremo N-terminal sugiere que la PPA actúa como receptor o factor de crecimiento o se une a componentes de la matriz extracelular como los proteoglucanos.

Las isoformas más largas de la PPA pueden contener inhibidores de proteasas de tipo Kunitz (KPI), especialmente en células no neuronales, y un dominio antigénico Ox-2. Se sugiere que las isoformas que contienen KPI intervienen en las funciones gliales y la reparación de heridas. También se sugirió que regulan el crecimiento celular mediante la inhibición de proteasas e intervienen en los procesos de coagulación, ya que se encuentran en las plaquetas. En cuanto al dominio Ox-2, su papel es menos conocido.

El dominio E2 es una región con estructuras helicoidales que pueden dimerizarse, lo cual indica su participación en el proceso de asociación de la APP. Además, contiene un sitio de unión a la heparina y a diferentes metales. Este sitio de unión a los metales podría tener actividad de ferroxidasa y participar en la homeostasis de los metales. Existe una variante de la PPA que contiene una secuencia de unión al condroitín sulfato. Es posible que este tipo de PPA participe en la adhesión y la regulación del crecimiento celular.

La región Ab se encuentra en el extremo C-terminal del dominio E2 y contiene una porción intracelular y una porción transmembrana. Esta última estaría implicada en la homodimerización y la unión al colesterol. El dominio citoplasmático es altamente conservado y contiene un motivo implicado en la facilitación de la endocitosis mediada por clatrina. Está presente en tirosinas quinásas, integrinas y lipoproteínas de baja densidad y se vincularía con procesos de tráfico y endocitosis celular.

Hasta el momento no existe consenso sobre la función de la PPA. Según se informó, la PPA tiene acciones tróficas vinculadas con la proliferación celular, la diferenciación, el crecimiento de las neuritas, la adhesión celular y la sinaptogénesis. Al respecto, se sugiere que el dominio extracelular estimula el crecimiento celular y que la PPA puede mejorar la supervivencia neuronal en presencia de daño cerebral. La PPA también participaría en los procesos de regulación de la proliferación y diferenciación de las células madre. En este sentido, existe información que indica la participación de la PPA de las células madre neurales mediante diferentes vías. En cambio, la acumulación de Ab se asoció con una disminución de la proliferación de las células madre neurales. También se halló que la disminución de la expresión de la PPA se asocia con un retraso de la diferenciación de precursores neuronales.

La PPA puede favorecer el crecimiento de las neuritas y su nivel aumenta en respuesta al daño axonal, lo cual indica que la APP puede intervenir en los procesos de reparación celular. Dicha acción se vincularía con la participación de la PPA en los mecanismos de adhesión celular. De todos modos, se desconocen los mecanismos precisos que intervienen en estos procesos. También se sugirió que la PPA participa en la regulación de la sinaptogénesis, ya que sus niveles aumentan drásticamente durante dicho período. De acuerdo con lo hallado en animales de experimentación, el silenciamiento de la PPA genera un déficit neurológico vinculado con la actividad locomotora, la función sináptica, la memoria y la formación de la unión neuromuscular. Asimismo, se propuso que la PPA modula la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria mediante la alteración del nivel de calcio celular y de la expresión de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). En ciertos estudios se sugiere que la PPA puede incrementar el nivel de potenciación de largo plazo (LTP).

Las isoformas de PPA circulantes regularían los procesos de coagulación. Dicha proteína también se

acumula en las plaquetas junto con el Ab y es liberada ante la estimulación plaquetaria junto con otros componentes de la cascada de coagulación. La PPA puede inhibir los factores de coagulación XIa, IXa y Xa. En animales de experimentación también se observó que la PPA puede inhibir la coagulación *in vitro* y que su sobreexpresión genética disminuye la trombosis cerebral y aumenta la gravedad de las hemorragias. En cambio, el silenciamiento del gen que codifica la proteína tiene el efecto opuesto.


Si bien la estructura de la PPA se asemeja a la de un receptor de membrana, hasta el momento no se definió la función receptora de dicha proteína. De hecho, no se identificó un ligando que interactúe con la PPA. No obstante, en diferentes estudios se halló que la PPA puede activar cascadas de señalización intracelular. Por ejemplo, el dominio C-terminal tendría un sitio de unión para las proteínas G, en tanto que la unión de un anticuerpo extracelular al dominio N-terminal puede activar la proteína fijadora de guanosín trifosfato (GTP). Es posible que la interacción entre la PPA y la proteína G participe en el control de la migración neuronal.


La PPA activaría la transcripción genética mediante la translocación de un fragmento proteico al núcleo que forma un complejo activo desde el punto de vista transcripcional al unirse con otros factores y proteínas. El efecto fisiológico de la PPA también tendría lugar mediante la secreción de fragmentos proteicos, aunque no queda claro si dichos fragmentos pueden activar una vía específica de transducción de señales. También se propuso que los efectos tróficos de la PPA tienen lugar mediante la acción de otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento nervioso (NGF). A su vez, existen factores de crecimiento como el NGF y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que aumentarían la expresión de la PPA.

La producción de Ab a partir de la PPA tendría una función fisiológica normal, aunque la información al respecto es controvertida. Por ejemplo, se sugirió que el Ab está implicado en el transporte del colesterol y puede aumentar la adhesión celular y el crecimiento de las neuritas. La síntesis de Ab estaría modulada por la actividad sináptica y el Ab inhibiría la neurotransmisión excitatoria. Otros autores hallaron que el Ab es un modulador endógeno que actúa a nivel de las sinapsis del hipocampo. Es importante conocer la función fisiológica del Ab, dado que muchas de las estrategias terapéuticas empleadas en presencia de EA inhiben su síntesis o aumentan su depuración. Esto podría afectar funciones fisiológicas normales.

La PPA interviene en los procesos de crecimiento y proliferación celular, actuaría como factor trófico sobre el crecimiento de las neuritas y la sinaptogénesis y tendría un papel central en términos de maduración celular. También se propuso que la PPA interviene en los procesos de reparación tisular. Hasta el momento se desconoce el mecanismo de acción de la PPA. El dominio extracelular de la proteína podría interactuar con un receptor de membrana o con la matriz

extracelular, en tanto que el dominio intracelular interactuaría con moléculas citoplasmáticas y facilitaría procesos de transducción de señales. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer los mecanismos implicados en la acción de la PPA en condiciones fisiológicas.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141563

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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2014) 28

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	Neuroimágenes de los linfomas primarios...	● Dra. C. Sobrido-Sampedro. Hospital Xeral de Vigo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, E-36204, Vigo, Pontevedra, España
1	La Afección Cognitiva Subjetiva Predice...	● Dr. P. Hyu Lee. Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 120-752, Kangwon-do, Corea del Sur
2	Comparación entre la Pregabalina...	● Dr. R. P. Allen. Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, Mariland, EE.UU.
3	Efecto Neuroprotector del Levetiracetam...	● Dr. M. Komur. Department of Pediatric Neurobiology, Mersin University School of Medicine, Mersin, Turquía
4	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva...	● Dr. S. K. Sharma. Department of Medicine and Radiodiagnosis, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India
5	Resultados del Tratamiento con Pregabalina...	● Dr. T. Tetsunaga. Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Hospital, 700-8558, Okayama, Japón
6	Crecimiento e Impacto de los Centros...	● Dr. M. E. Hughes. Department of Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, MO 63121, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
7	La Retina como Biomarcador de la Enfermedad...	● Dr. J. Y. Lee. Department of Neurology, Seoul National University, 156 707, Seúl, Corea del Sur
8	Levetiracetam en Comparación con Ácido...	● Dr. Y. J. Lee. Department of Neurosurgery, Seoul National University Bundang Hospital, 463-707, Seongnam, Corea del Sur
9	Afasia Progresiva Primaria: Del Síndrome...	● Dr. J. A. Matías-Guiu. Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
10	El Estrés Oxidativo Interviene...	● Dr. C. Cervellati. Section of Medical Biochemistry, University of Ferrara, 35127, Ferrara, Italia
11	Importancia del Desempeño Cotidiano...	● Dr. K. Meguro. Department of Geriatric Behavioral Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 980-8575, Sendai, Japón
12	La Proteína Precursora de Amiloide...	● Dr. E. Dawkins. Menzies Research Institute Tasmania, University of Tasmania, Hobart, Australia

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2014) 29-30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué características pueden presentar los pacientes con deterioro cognitivo subjetivo y enfermedad de Parkinson?	A) Atrofia cortical menor en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo subjetivo. B) Afectación neuropsicológica mayor en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo subjetivo. C) Ausencia de atrofia cortical y de afectación neuropsicológica en la mayoría de los casos. D) Nunca presentan un nivel mayor de atrofia cortical en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo subjetivo.
2	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes con síndrome de piernas inquietas:	A) La pregabalina siempre empeora el cuadro clínico. B) La pregabalina es de utilidad gracias a su mecanismo de acción dopaminérgico. C) La pregabalina puede ser efectiva. D) Sólo deben administrarse drogas con acción directa sobre el sistema dopaminérgico.
3	¿Qué efecto puede tener el levetiracetam en presencia de daño cerebral hipóxico isquémico en neonatos?	A) Un efecto neuroprotector. B) Empeora el cuadro clínico. C) Un efecto favorable vinculado con la disminución del nivel de enzimas antioxidantes. D) Aumenta la cantidad de neuronas apoptóticas.
4	¿Cuál es el agente que provoca la leucoencefalopatía multifocal progresiva?	A) Papilomavirus. B) Virus JC. C) Virus BK. D) Virus de la inmunodeficiencia humana.
5	¿Cuál es el mecanismo de acción de la pregabalina?	A) Inhibe los canales de sodio dependientes del voltaje. B) Inhibe la recaptación de serotonina. C) Actúa sobre la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes del voltaje. D) Es un agonista alfa adrenérgico.
6	¿Cuál de los siguientes parámetros describe mejor el impacto de los Centros de Enfermedad de Alzheimer (CEA) en la investigación en el campo de dicha afección?	A) La cantidad de citas a sus investigaciones en otros trabajos. B) La proporción de trabajos publicados que citan a investigaciones de los CEA por unidad de tiempo. C) La cantidad de CEA. D) La cantidad de trabajos publicados por un CEA.
7	¿Cuál de los siguientes neurotransmisores se ve principalmente involucrado en la patogenia de la enfermedad de Parkinson?	A) Dopamina. B) Serotonina. C) Noradrenalina. D) Acetilcolina.
8	Señale la opción correcta respecto del ácido valproico:	A) Se emplea para el tratamiento de convulsiones parciales. B) Se emplea para el tratamiento de las convulsiones generalizadas. C) Se emplea para la prevención de convulsiones posoperatorias en pacientes con tumores cerebrales. D) Todas son correctas.
9	¿Cuál es el trastorno fisiopatológico característico de la variante no fluente o agramatical de la afasia progresiva primaria?	A) La presencia de proteínas tau. B) La demencia frontotemporal con inclusiones de ubiquitina. C) Ambos trastornos. D) Aún no se definió.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Afectación neuropsicológica mayor en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo subjetivo.	Los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo subjetivo presentan un nivel mayor de atrofia cortical y de afectación neuropsicológica en comparación con los sujetos sin deterioro cognitivo subjetivo.	B
2	La pregabalina puede ser efectiva.	La administración de pregabalina resultó efectiva para el tratamiento de los pacientes con síndrome de piernas inquietas a pesar de la ausencia de efectos dopaminérgicos directos de la droga.	C
3	Un efecto neuroprotector.	El levetiracetam tuvo un efecto neuroprotector en presencia de daño cerebral hipóxico isquémico que se asoció con la disminución de la cantidad de neuronas apoptóticas y contribuyó con el proceso de aprendizaje en forma positiva. Uno de los mecanismos neuroprotectores del levetiracetam sería el aumento del nivel de enzimas antioxidantes.	A
4	Virus JC.	La leucoencefalopatía multifocal progresiva es provocada por el poliomavirus JC.	B
5	Actúa sobre la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes del voltaje.	La pregabalina es una droga que actúa mediante la unión a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio presinápticos dependientes del voltaje, ubicados en el sistema nervioso central y periférico.	C
6	La proporción de trabajos publicados que citan a investigaciones de los CEA por unidad de tiempo.	Si en un año, una gran parte de los trabajos sobre la enfermedad de Alzheimer cita conceptos hallados por los CEA, significa que las investigaciones de dichos centros han tenido un gran impacto en el campo.	B
7	Dopamina.	La dopamina es un neurotransmisor cuya falta origina la enfermedad de Parkinson. Los síntomas motores y, aparentemente, los retinianos, están relacionados con su desequilibrio. Otras vías, como la colinérgica, pueden alterarse en su enfermedad o en su tratamiento, pero no son el eje central de la patología.	A
8	Todas son correctas.	El ácido valproico se emplea para el tratamiento de las convulsiones parciales y generalizadas, así como para la prevención de convulsiones posoperatorias en pacientes con tumores cerebrales. Este fármaco tiene propiedades inhibitorias de las desacetilasas de histonas y confiere un beneficio antitumoral en combinación con agentes quimioterapéuticos. No obstante, se asocia con hepatotoxicidad, trombocitopenia y coagulopatías.	D
9	La presencia de proteínas tau.	La afasia progresiva no fluente se vincula, fundamentalmente, con la demencia frontotemporal tau-positiva.	A