

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Neurología

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

Volumen 4, Número 4, Junio 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

## Artículos distinguidos

- A - Estudio molecular por PCR múltiple anidada para virus de la familia herpes en la parálisis facial periférica idiopática**  
*Laura Sánchez Chapul, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Aumento de la Conectividad Funcional y de la Atrofia Cerebral en Adultos Mayores con Quejas Subjetivas de Memoria**  
*Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Rombouts S y col.*  
*Brain Connectivity* 3(4):353-362, 2013 ..... 10
- 2 - Estudios Neurobiológicos sobre la Relación entre la Toxoplasmosis y las Enfermedades Neuropsiquiátricas**  
*Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F*  
*Journal of the Neurological Sciences* 351:3-8, 2015 ..... 12
- 3 - ¿Las Fluctuaciones de los Niveles de Melatonina Endógena Predicen la Disfunción Cognitiva Posquirúrgica?**  
*Wu Y, Wang J, Wu A, Yue Y*  
*International Journal of Neuroscience* 124(11):787-791, Nov 2014 ..... 13
- 4 - Alteración de la Conectividad Cerebral en el Envejecimiento Normal y en la Enfermedad de Alzheimer**  
*Daianu M, Jahanshad N, Thompson P y col.*  
*Brain Connectivity* 3(4):407-422, 2013 ..... 14
- 5 - Agregado de Pregabalina en Pacientes con Dolor Neuropático no Controlado que han sido Referidos a Clínicas para el Tratamiento del Dolor**  
*de la Calle JL, De Andres J, Pérez M, López V*  
*Clinical Drug Investigation* 34(12):833-844, Dic 2014 ..... 16
- 6 - Perfil de Efectos Adversos del Levetiracetam en Casos de Epilepsia: Evaluación Detallada**  
*Mbizvo G, Dixon P, Hutton JL, Marson A*  
*International Journal of Neuroscience* 124(9):627-634, Sep 2014 ..... 17

## Novedades seleccionadas

- 7 - La Pregabalina Reduce el Dolor Posoperatorio después de la Toracotomía**  
*Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, Kawamura M*  
*Surgery Today*, Nov 2014 ..... 20
- 8 - Pregabalina para el Tratamiento de la Cefalea de Origen Cervical**  
*Boudreau G, Marchand L*  
*Canadian Journal of Neurological Sciences* 41(5):603-610, Sep 2014 ..... 21
- 9 - Posible Asociación entre el Parkinsonismo y las Dilataciones Perivasculares**  
*Yilmaz B, Toktas Z, Kilic T y col.*  
*Neurology India* 62(3):334-335, May 2014 ..... 22
- 10 - La Dieta Influye sobre el Riesgo de Enfermedad de Alzheimer**  
*Mosconi L, Murray J, de Leon M y col.*  
*Journal of Prevention of Alzheimer Diseases* 1(1):23-32, Jun 2014 ..... 24

Más Novedades seleccionadas ..... 25  
Contacto directo ..... 28  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 29

## 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
Anestesiología	.....7, 8
Bioquímica	.....A
Cirugía	.....3, 7
Diagnóstico por Imágenes	.....1, 4, 9
Diagnóstico por Laboratorio	.....A
Epidemiología	.....A
Farmacología	.....5, 6, 11, 12
Geriatría	.....3
Gerontopsiquiatría	.....3, 4
Infectología	.....2
Inmunología	.....A
Medicina Familiar	.....5
Medicina Farmacéutica	.....6, 8, 11
Medicina Interna	.....3, 5
Neumonología	.....7
Neurocirugía	.....A, 9
Nutrición	.....10
Otorrinolaringología	.....A
Pediatría	.....12
Psiquiatría Clínica de Adultos	.....4
Salud Mental	.....3, 4, 12





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo,  
Oscar Bruno, Luis Colombato (h),  
Carlos Crespo, Jorge Daruich,  
Eduardo de la Puente, Raúl A. De  
Los Santos, Blanca Diez, Ricardo  
Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto  
Elizalde, Miguel Falasco †, Germán  
Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel  
Giménez, María Esther Gómez del  
Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez  
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,  
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,  
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,  
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier  
Lotterberger, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Jorge Máspero,  
Carlos Mautalén, Marcelo Meleró,  
José María Méndez Ribas, José Milei,  
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar  
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,  
Roberto Nicholson, Domingo Palmero,  
Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio  
Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo  
Roccatagliata, Gonzalo Rubio,  
Graciela B. Sallis, Ariel Sánchez,  
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,  
Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan  
Carlos Vergottini, Eduardo Vega,  
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:

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

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



Información adicional en  
www.siicsalud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

**Director científico**  
Roberto Rey

### Fuentes científicas

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

### *Molecular study by multiplex nested PCR for herpes family viruses in idiopathic peripheral facial paralysis*

**Laura Sánchez Chapul**, Investigadora en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Norma Angélica Hernández Campos**, Química Farmacobióloga, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Gabriela Flores Mondragón**, Bióloga, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Miguel Del Angel Muñoz**, Biólogo, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Irma Araceli Carrillo Soto**, Médica, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**José Luis Andrade Cabrera**, Químico, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Saúl Renan León Hernández**, Médico, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Carlos Jorge Martínez Canseco**, Investigador en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

**Rogelio Paniagua Pérez**, Médico, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 26/3/2014 - Aprobación: 7/4/2014  
Primera edición, www.siicsalud.com: 9/10/2014  
www.siicsalud.com/dato/arsic.php/137885

Enviar correspondencia a: Laura Sánchez Chapul, Instituto Nacional de Rehabilitación, 14389, México D.F., México  
lchapul@yahoo.com

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

### Abstract

**Introduction:** In the National Institute of Rehabilitation, idiopathic peripheral facial palsy occupies one of the top ten places in health care. Its etiology is still unknown; however, the herpes virus family has been determined as possible causative agents. **Objective:** Detecting DNA of HSV-1 and 2, CMV and VZV in patients with idiopathic peripheral facial palsy, and correlate its presence with clinical presentation of the disease. **Methods:** DNA was extracted from leukocyte fraction of 62 samples from patients with idiopathic peripheral facial palsy. DNA amplification was performed by multiplex nested PCR with specific primers for each virus. Determination of IgG and IgM was performed by ELISA. **Results:** PCR results showed that twenty two (35.5%) patients had a positive PCR for HSV-1, 1 (1.6%) for HSV-2, 1 (1.6%) for VZV, 3 (4.8%) for CMV. The seroprevalence showed that 55 (88.7%) cases had high levels of IgG against HSV-1 and 2, 2 (3.22%) for VZV IgG, and 5 (8.1%) for CMV IgM. Both positive and negative cases for HSV-1 did not establish significant differences in age, gender, laterality, symptoms, degree of facial paralysis and the season in which palsy was presented. **Conclusion:** HSV-1 was the most frequently found virus in our patients, which suggests a trend towards a possible association between the presence of HSV-1 and development of idiopathic peripheral facial palsy.

**Key words:** HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, idiopathic peripheral facial palsy

### Resumen

**Introducción:** En el Instituto Nacional de Rehabilitación, la parálisis facial periférica idiopática (PFPI) ocupa uno de los diez primeros lugares de atención. Su etiología aún es desconocida; sin embargo, se han identificado los virus de la familia herpes (HSV) como posibles agentes causales. **Objetivo:** Detectar el ADN de virus HSV-1 y HSV-2, citomegalovirus (CMV) y varicela zóster (VZV) en pacientes con PFPI y correlacionar su presencia con la presentación clínica de la enfermedad. **Métodos:** Se extrajo el ADN de la fracción leucocitaria de 62 muestras de pacientes con PFPI. La amplificación del ADN viral se realizó por PCR múltiple anidada con oligonucleótidos específicos para cada virus. La determinación de IgG e IgM se realizó por el método de ELISA. **Resultados:** La PCR mostró 22 (35.5%) casos positivos para HSV-1, 1 (1.6%) para HSV-2, 1 (1.6%) para VZV, 3 (4.8%) para CMV. La seroprevalencia mostró que 55 (88.7%) casos presentaron niveles altos de IgG para HSV-1 y 2, 2 (3.22%) para IgG-VZV y 5 (8.1%) para IgM-CMV. Tanto los casos positivos como los negativos para HSV-1 no establecieron diferencias significativas con la edad, sexo, lateralidad, síntomas, grado de parálisis facial y la temporada en la que se presentó la parálisis. **Conclusión:** El HSV-1 fue identificado con más frecuencia en estos pacientes, lo que sugiere una fuerte asociación entre la presencia de HSV-1 y la aparición de PFPI.

**Palabras clave:** HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, parálisis facial periférica idiopática

### Introducción

La parálisis facial periférica idiopática (PFPI), es una enfermedad benigna de la porción infratemporal del nervio facial con aparición repentina de la disfunción unilateral del séptimo nervio craneal que resulta en la pérdida de

la función contráctil de los músculos encargados de la expresión facial, lo que produce la desviación de la comisura labial hacia el lado no afectado, se caracteriza por presentar el fenómeno de Bell (signo de parálisis facial periférica que se manifiesta por el movimiento ocular ha-

cia arriba y afuera del globo ocular, cuando el enfermo intenta cerrar el párpado), ptosis (caída) y aumento de la hendidura palpebral; estos hallazgos son más evidentes al realizar gesticulaciones; además también se acompaña de signos y síntomas en la secreción lagrimal, salival y del sentido del gusto, alteraciones que son derivadas del trayecto lesionado del nervio.<sup>1</sup>

La PFPI es un padecimiento relativamente frecuente, su incidencia anual a nivel global es de aproximadamente 20 a 30 personas por cada 100 000, la edad pico oscila entre los 15 y los 45 años, y es más frecuente en pacientes diabéticos e hipertensos que en la población normal.<sup>1</sup> Los hombres y las mujeres son afectados por igual, aunque la incidencia es mayor en las embarazadas (45 cada 100 000).<sup>1,3-5</sup> Este padecimiento se presenta en cualquiera de los lados de la cara y sólo el 1% en ambos lados simultáneamente. Una persona puede presentar PFPI en cualquier momento de su vida, sin embargo, se ha documentado que las tasas de incidencia aumentan con la edad.<sup>5</sup> En la mayoría de los casos, es una enfermedad benigna y la pérdida funcional es temporal y de buen pronóstico; las estadísticas muestran que alrededor del 50% de los pacientes presentan una recuperación satisfactoria; por el contrario, el pronóstico de recuperación es reservado en los individuos que sufren parálisis completa, con una tasa de recuperación más escasa.

Algunos estudios han demostrado que el pronóstico para una recuperación satisfactoria depende de un tratamiento adecuado en las primeras 72 horas de iniciada la enfermedad, y al parecer es independiente de la edad del paciente;<sup>7,8</sup> sin embargo, es difícil establecer un beneficio estadísticamente significativo debido a la alta tasa de recuperación espontánea en muchos pacientes que no han recibido tratamiento, lo que sugiere que existen otros factores, además del tratamiento, que pueden afectar el pronóstico de la parálisis facial.<sup>4,9</sup> De hecho, recientemente se ha determinado que en pacientes con lesiones en el sistema nervioso periférico tipo neuropraxia, no es necesaria la rehabilitación, y en los casos con axonotmesis la retroalimentación frente al espejo por sí sola es suficiente para tener una recuperación completa.<sup>10</sup> En un trabajo reciente, estudiamos las características sociodemográficas, estacionales, de lateralidad, sintomáticas y terapéuticas de la parálisis de Bell en pacientes mexicanos con el fin de determinar los factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad y que son importantes para alcanzar una recuperación satisfactoria. En ese trabajo encontramos que la edad (pacientes con más de 40 años) y la falta de terapia física fueron los únicos factores pronósticos que influyeron significativamente para una recuperación incompleta.<sup>11</sup>

Se han planteado diversas teorías que tratan de explicar su etiopatogenia, sin embargo, existe información creciente acerca de que la principal causa de la PFPI es la presencia de virus de la familia herpes, como el herpes simple tipo 1 y tipo 2 (HSV-1 y HSV-2), varicela zóster (VZV), citomegalovirus (CMV) y Epstein-Barr (EBV).<sup>13-17</sup> El HSV-1, el HSV-2 y el VZV son virus neurotrópicos, es decir que su ADN permanece de por vida en los ganglios sensoriales periféricos del hospedero, lo cual favorece la permanencia de infecciones latentes en el sistema nervioso periférico.<sup>18</sup> La explicación fisiopatológica más aceptada sostiene que una variedad de estímulos como la luz ultravioleta, la fiebre, el estrés, la inmunosupresión y otras infecciones pueden inducir la reactivación viral; sin embargo, el mecanismo que rige la transición de la latencia

a la reactivación no está claro.<sup>19</sup> Se piensa que las células T tienen un papel crucial en la interacción entre el sistema inmunitario y la infección latente por HSV-1.<sup>20</sup> Se han observado concentraciones elevadas de interleuquina 6 (IL-6), IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en pacientes con parálisis facial, sin embargo, estos niveles no se han podido correlacionar con un pronóstico de recuperación.<sup>21</sup>

Después de la reactivación, el virus herpes inicia un ciclo vicioso de edema, inflamación e isquemia compresiva que involucra al VII nervio dentro de su canal óseo, produciéndose primero una neuropraxia reversible, seguida de una alteración entre el soma y el axón que puede resultar en una degeneración walleriana.<sup>22,23</sup>

El ADN de HSV-1, VZV, CMV y EBV se ha identificado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido endoneural del nervio facial, en el músculo inervado por el nervio facial durante la fase aguda de la parálisis y en los ganglios trigémino y geniculado.<sup>16,24-26</sup> Esta técnica es una herramienta de identificación específica, rápida, sensible y útil para la detección de cantidades pequeñas de ADN de agentes virales; también existen otros tipos de PCR que permiten la identificación simultánea de dichos agentes de una manera más eficiente y más barata, como la PCR múltiple anidada; sin embargo, la desventaja de esta metodología es que no distingue entre el genoma viral en estado latente y el que está en estado de reactivación.<sup>27</sup>

## Material y métodos

### Pacientes

Éste es un estudio transversal, con recolección de datos proyectiva en el que se incluyeron 62 pacientes con PFPI. Cada caso se caracterizó por la época del año en que inició la parálisis facial, la cual se clasificó como "fría" (noviembre a febrero), "cálida" (marzo a mayo) y "lluviosa" (junio a octubre). Los pacientes fueron examinados por un otorrinolaringólogo. El grado de parálisis fue evaluado de acuerdo con la escala funcional de House-Brackmann (HB), en la cual se mide la asimetría facial en estado de reposo, movimiento y hemiespasmos.<sup>28</sup> Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y los sujetos de control. Este protocolo fue revisado y aprobado por el comité científico y por el comité de ética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### Muestras de sangre

Se tomaron 5 ml de sangre de pacientes y de sujetos sanos. El ADN se aisló de la fracción leucocitaria empleando un equipo comercial (Qiagen, Valencia, EE.UU.) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se separó el suero y se guardó a -20°C hasta su uso para la determinación de los niveles de anticuerpos IgG e IgM antiviral.

### ADN viral

Se utilizó como control positivo el ADN de las cepas ATCC: HSV-1 cepa KOS, HSV-2 cepa G, VZV cepa OKA y CMV cepa AD169.

### Estudios serológicos

La determinación de los niveles de IgG contra VZV, HSV-1, HSV-2 e IgM contra CMV en suero se realizó utilizando un kit de ELISA de acuerdo con las especificaciones del fabricante (DRG International, Mountainside, EE.UU.). La lectura de las placas se realizó en un espectrofotómetro Biotek ELx800.

### Condiciones de amplificación de PCR

Los oligonucleótidos utilizados en la amplificación de primera y segunda ronda y sus genes diana, así como las condiciones de amplificación se describen en la literatura.<sup>27</sup> En breve, para la primera ronda de PCR, se agregaron 2 µl de ADN a 50 µl de la mezcla de reacción que contiene oligonucleótidos de la primera ronda (500 nM) (Invitrogen), 2 mM MgCl<sub>2</sub> (Applied Biosystems, Foster City, EE.UU.), 2 mM dNTP's (Applied Biosystems, Foster City, EE.UU.) y 0.2 U de Taq polimerasa (Applied Biosystems, Foster City, EE.UU.). Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: 94°C durante 3 min, seguido por 35 ciclos de 94°C por 20 s, 60°C por 20 s y 72°C por 30 s, con una extensión final de 72°C durante 3 min. Para la segunda ronda de PCR se añadieron 2 µl del producto de amplificación de la primera ronda de PCR, a 40 µl de la mezcla de reacción anteriormente mencionada, pero conteniendo los oligonucleótidos de la segunda ronda (Invitrogen). Las condiciones de amplificación fueron las mismas que para la primera ronda de PCR, pero sólo se realizaron 25 ciclos. Los productos de amplificación se visualizaron en un gel de agarosa al 2% en TAE 1X (tris-acetato de sodio 40 mM, pH 7.6 y 1 mM EDTA) el cual se corrió a 100 V durante 15 min. Los marcadores de peso molecular (Axygen) fueron incluidos en cada gel. Los geles se tiñeron con bromuro de etidio (Sigma Chemicals, Steinheim, Alemania) y fueron analizados en un fotodocumentador Gel Doc 2000 (Bio-Rad, Hercules, EE.UU.). En cada serie fueron incluidos controles positivos y negativos.

### Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 17.0 para Windows XP. Se emplearon las pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t* de Student para calcular la significación de la asociación entre las variables.

### Resultados

De 62 muestras de sangre examinadas, 38 (61%) correspondían a mujeres y 24 (39%) a hombres; 29 (46.7%) presentaron parálisis del lado derecho y 33 (53.2%) del lado izquierdo de la cara. En cuanto a los resultados de la PCR múltiple anidada, 22 casos (35.5%) fueron positivos para HSV-1, uno (1.6%) para HSV-2, uno (1.6%) para VZV y tres (4.8%) para CMV. La edad varió entre 2 y 78 años, con una edad promedio de 43.2 (desviación estándar 17 años) (Tabla 1). No se encontró asociación entre la edad y la presencia del virus herpes ( $p = 0.24$ ). De todos los casos, 37 (60%) presentaron el antecedente de parálisis facial familiar. La tasa de incidencia de casos positivos para el virus herpes durante los meses fríos (38.7%) fue mayor que en la época de lluvias (33.9%) y en la época más cálida (27.4%). No se encontró asociación significativa entre la estación y la presencia del virus herpes ( $p = 0.46$ ).

En cuanto a los síntomas concomitantes, el 63% de los pacientes presentó disgeusia, el 55% algiasia, el 66% del dolor posauricular y el 66% hiperlagrimeo. No se encontró asociación significativa entre los síntomas y la presencia de los virus herpes ( $p = 0.18$ ,  $p = 0.38$ ,  $p = 0.12$  y  $p = 0.55$ , respectivamente). En cuanto al lado afectado, el 53% ( $n = 33$ ) de los pacientes presentó parálisis facial izquierda (primaria y recurrente) y el 47% ( $n = 59$ ) tenía parálisis facial derecha (primaria y recurrente), y no hubo relación entre el lado de la parálisis y la presencia de virus ( $p = 0.45$ ). De los 62 pacientes, el 6.5% ( $n = 4$ ) presentó grado V según la escala de HB, el 38.7% ( $n = 24$ ) tenía

grado IV el 22.6% ( $n = 14$ ) presentó grado III, el 17.7% ( $n = 11$ ) tenía grado II y el 14.5%, ( $n = 9$ ) grado I. No se encontró asociación entre el grado de parálisis facial y la presencia de los virus ( $p = 0.63$ ) (Tabla 1). La seroprevalencia de HSV-1, HSV-2, VZV y CMV en nuestra población se muestra en la Tabla 2.

### Discusión

La PFPI es un problema de salud pública relativamente frecuente y de impacto psicosocial importante, y debido al desconocimiento de su causa, existe cierta incapacidad para su prevención. Su etiología es aún controvertida, sin embargo, estudios recientes muestran que los virus de la familia herpes tienen un papel importante en su etiopatogenia. Estos virus tienen la habilidad de establecer infecciones latentes en sus hospederos y causar enfermedad de manera recurrente por reactivación desde los ganglios geniculados, donde residen de por vida. Investigaciones previas han documentado por PCR la presencia del HSV-1 en el 18% al 50% de los casos de PFPI en adultos.<sup>13,29</sup> Los resultados moleculares de nuestro estudio muestran una tendencia hacia una posible relación entre la infección por los virus herpes y la PFPI, ya que el virus más frecuente identificado en nuestros pacientes fue el HSV-1, presente en el 35.5% de los casos.

Estudios serológicos indican que los pacientes que presentan un resultado positivo para HSV-1 por PCR muestran, de manera simultánea, niveles altos de IgG contra HSV-1, dato que concuerda con una reactivación viral.<sup>30</sup> En nuestros casos, no todos los pacientes tuvieron un resultado concordante entre lo encontrado por PCR y la serología; sólo 22 casos presentaron reactivación viral, por lo que es posible que el agente viral no sea el único factor determinante para la presentación clínica de la parálisis, como se ha propuesto. Durante el episodio de parálisis, el nervio puede todavía estar dañado por el edema, la inflamación, la presión dentro del canal óseo y por la isquemia debida a la congestión vascular, o incluso por una infección viral activa.<sup>29</sup> Más aun, la reactivación viral puede inducir una respuesta inmunitaria en el nervio facial que provoca una parálisis facial tardía.<sup>31</sup>

Por otro lado, el síndrome de Ramsay-Hunt, que es causado por la reactivación del VZV, se caracteriza por la presencia de lesiones vesiculares alrededor de la oreja, parálisis facial periférica y síntomas que involucran el octavo nervio craneal. Este síndrome es muy grave y es difícil que los pacientes que lo presentan alcancen una recuperación completa.<sup>32,33</sup> Se ha informado que el VZV es uno de los agentes etiológicos más importantes en la PFPI,<sup>34</sup> sin embargo, en nuestra serie de casos sólo dos pacientes tuvieron anticuerpos IgG contra VZV, aunque sólo en uno se corroboró la presencia del ADN viral por PCR múltiple, por lo que estaríamos hablando de dos casos de reactivación viral atribuida a VZV y no a una primoinfección por dicho virus.

Es importante resaltar también que, en nuestro estudio, el mayor número de casos positivos se registraron durante la temporada de frío, seguida por la temporada de lluvias. Al respecto, sabemos que la incidencia de la parálisis facial varía ampliamente en diferentes partes del mundo, lo que podría reflejar los cambios en el inicio de la enfermedad a lo largo de los años y en diversas áreas geográficas. Por lo anterior, se ha sugerido que los cambios en la temperatura, la radiación ultravioleta y la exposición al aire frío, seco o húmedo durante el invierno y el verano, así como las coinfecciones de las vías respiratorias superiores pueden ejercer un efecto traumático en

Tabla 1. Identificación del ADN viral en sangre de pacientes con PFPI y características clínicas de la población.

Nº	Sexo	Edad	Lado	Escala HB	Parálisis facial familiar	Época	Síntomas				PCR			
							Disgeusia	Fonofobia	Hiperlagrimeo	Dolor RA	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV
1	F	2	Izquierdo	IV	-	C	-	-	-	-	+	-	-	-
2	F	13	Izquierdo	IV	+	R	-	+	+	+	-	-	-	-
3	F	15	Izquierdo	II	+	W	+	-	+	+	-	-	-	-
4	F	16	Izquierdo	I	+	W	+	+	+	+	-	-	-	-
5	F	18	Derecho	IV	-	C	-	+	+	+	+	-	-	-
6	F	19	Izquierdo	I	+	C	+	-	+	-	+	-	-	-
7	F	23	Derecho	III	+	R	+	+	+	+	+	-	-	-
8	F	29	Derecho	IV	-	C	-	+	+	+	-	-	-	-
9	F	29	Derecho	IV	-	R	-	+	+	+	-	-	-	-
10	F	33	Derecho	III rec	+	W	+	+	+	+	+	-	-	-
11	F	37	Derecho	V	-	R	-	-	-	-	+	-	-	-
12	F	38	Derecho	IV	+	R	+	-	+	-	-	-	-	-
13	F	42	Izquierdo	I	+	R	+	-	+	-	+	-	-	-
14	F	42	Derecho	III rec	-	R	+	+	-	+	-	+	-	-
15	F	45	Izquierdo	V	+	W	+	+	+	+	+	-	-	-
16	F	46	Izquierdo	V rec	+	C	+	+	+	+	-	-	-	-
17	F	47	Izquierdo	III	+	R	+	+	+	+	-	-	-	+
18	F	48	Izquierdo	II rec	+	W	+	+	+	-	+	-	-	-
19	F	48	Izquierdo	II rec	+	R	+	+	+	+	-	-	+	-
20	F	51	Izquierdo	II rec	-	R	+	-	+	-	+	-	-	-
21	F	51	Derecho	I rec	+	C	+	-	+	+	-	-	-	-
22	F	51	Izquierdo	I	+	C	-	-	-	+	-	-	-	-
23	F	52	Izquierdo	IV	-	W	+	-	+	-	-	-	-	-
24	F	53	Derecho	IV rec	-	C	+	+	-	+	-	-	-	-
25	F	54	Derecho	I	+	F	+	+	+	+	-	-	-	-
26	F	54	Derecho	I rec	-	LL	+	+	+	-	-	-	-	-
27	F	54	Derecho	IV	-	F	-	-	+	+	+	-	-	-
28	F	55	Izquierdo	I	+	F	+	-	-	-	+	-	-	-
29	F	56	Izquierdo	III	+	F	+	+	+	+	-	-	-	-
30	F	56	Izquierdo	III	+	F	-	-	+	+	+	-	-	-
31	F	57	Izquierdo	I	+	C	+	+	+	+	-	-	-	-
32	F	61	Derecho	IV	+	C	-	-	+	+	-	-	-	-
33	F	63	Izquierdo	IV	-	F	-	-	+	-	-	-	-	-
34	F	66	Izquierdo	II	+	F	+	+	+	+	-	-	-	-
35	F	70	Izquierdo	IV	-	LL	+	+	+	+	-	-	-	-
36	F	73	Izquierdo	IV	-	C	+	+	+	+	+	-	-	-
37	F	78	Derecho	IV	-	LL	+	+	+	+	+	-	-	-
38	F	8	Derecho	II	+	F	+	+	-	-	-	-	-	-
39	M	17	Derecho	III rec	+	LL	+	+	+	+	-	-	-	+
40	M	21	Derecho	II	+	LL	+	-	+	-	+	-	-	-
41	M	27	Derecho	IV rec	+	LL	-	-	-	+	-	-	-	-
42	M	31	Izquierdo	I	+	C	-	-	-	-	-	-	-	-
43	M	32	Izquierdo	IV	+	LL	+	-	+	+	-	-	-	-
44	M	32	Derecho	II	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-
45	M	33	Derecho	III	+	F	+	+	+	+	+	-	-	-
46	M	34	Izquierdo	III	+	LL	-	-	+	+	-	-	-	-
47	M	34	Derecho	IV	-	LL	+	+	-	-	+	-	-	-
48	M	37	Derecho	IV rec	+	C	+	+	-	+	-	-	-	-
49	M	37	Derecho	IV rec	+	F	+	-	-	+	+	-	-	-
50	M	43	Izquierdo	II rec	+	LL	+	+	+	+	+	-	-	-
51	M	43	Izquierdo	IV	+	LL	-	-	+	-	-	-	-	-
52	M	45	Izquierdo	III	-	F	+	+	+	+	-	-	-	-
53	M	45	Izquierdo	III	-	F	+	+	+	+	-	-	-	-
54	M	46	Izquierdo	II	-	F	+	+	+	+	-	-	-	-
55	M	47	Derecho	IV rec	+	F	+	-	+	+	+	-	-	-
56	M	48	Izquierdo	IV rec	-	C	-	-	-	+	-	-	-	-
57	M	55	Izquierdo	III	+	F	-	+	+	-	+	-	-	-
58	M	56	Derecho	IV rec	+	C	-	+	+	-	-	-	-	-
59	M	58	Derecho	III	-	C	-	-	+	+	-	-	-	+
60	M	61	Izquierdo	IV rec	-	C	-	-	+	+	-	-	-	-
61	M	73	Derecho	III	-	C	-	+	+	-	-	-	-	-
62	M	74	Derecho	V	+	F	-	-	-	-	-	-	-	-

F, fría; C, cálida, LL, lluviosa; rec, recidivante; RA, retroauricular.

las membranas de la mucosa nasofaríngea, lo que podría inducir la reactivación de infecciones debidas a herpes.<sup>35</sup>

## Conclusión

Los hallazgos de nuestro estudio por PCR múltiple anidada muestran que el ADN de los virus herpes se puede detectar en la sangre de un número significativo de pacientes con PFPI, y aunque nuestros datos actuales no son suficientes como para indicar o reafirmar el papel de estos virus en la etiopatogenia de la PFPI, y que los casos positivos y negativos de HSV-1 no establecieron diferencias significativas con la edad, el sexo, la lateralidad, los

**Tabla 2.** Anticuerpos antivirales en suero de pacientes con PFPI.

Anticuerpos antivirales	Nº casos positivos (%)	Nº casos negativos (%)	PCR
Anti-HSV-1 y anti-HSV-2 IgG	55 (88.7)	7 (11.3)	22
Anti-VZV IgG	2 (3.22%)	60 (96.78)	1
Anti-CMV IgM	5 (8.1%)	57 (91.9)	3

síntomas, el grado de parálisis facial y la temporada en la que ésta se presentó, aun así podemos sugerir una tendencia hacia una posible asociación entre la presencia de HSV-1, su reactivación y la aparición de PFPI.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siic.salud.com

### Lista de abreviaturas y siglas

PFPI, parálisis facial periférica idiopática; ADN, ácido desoxirribonucleico; HSV-1, virus herpes simple tipo 1; HSV-2, virus herpes simple tipo 2; VZV, virus varicela zóster; CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; IL, interleuquina; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa; HB, escala funcional de House-Brackmann.

### Autoevaluación del artículo

La principal causa de la parálisis facial periférica idiopática son los virus de la familia herpes (HSV-1 y HSV-2), citomegalovirus y varicela zóster, y aunque no se encontró correlación entre su presencia y algunas características clínicas de la enfermedad, así como la época del año en que se presentó, se ha sugerido una tendencia hacia una posible asociación entre ellos y la aparición de parálisis facial periférica idiopática.

**¿La sola presencia de los virus herpes en la parálisis facial periférica idiopática es suficiente para la presentación clínica de la enfermedad, independientemente de la edad, el sexo, la lateralidad, los síntomas, el grado de parálisis y la época del año?**

A, No; B, Sí; C, Es indistinto; D, Es necesaria la coinfección con otros patógenos; E, Sólo depende de los cambios bruscos de temperatura.

Verifique su respuesta en [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/137885](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/137885)

### Cómo citar este artículo

Sánchez Chapul L, Hernández Campos NA, Flores Mondragón G, Del Angel Muñoz M, Carrillo Soto IA, Andrade Cabrera JL, León Hernández SR, Martínez Canseco CJ, Paniagua Pérez R. Estudio molecular por PCR múltiple anidada de la presencia de virus de la familia herpes en la parálisis facial periférica idiopática. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(4):4-9, Jun 2015.

### How to cite this article

Sánchez Chapul L, Hernández Campos NA, Flores Mondragón G, Del Angel Muñoz M, Carrillo Soto IA, Andrade Cabrera JL, León Hernández SR, Martínez Canseco CJ, Paniagua Pérez R. Molecular study by multiplex nested PCR for herpes family viruses in idiopathic peripheral facial paralysis. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(4):4-9, Jun 2015.

### Bibliografía

- Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *Br Med J* 329:553-557, 2004.
- Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:26-30, 2002.
- Morales DR, Donnan PT, Daly F, Van Staa T, Sullivan FM. Impact of clinical trial findings on Bell's palsy management in general practice in the UK 2001-2012: interrupted time series regression analysis. *BMJ Open* 16(3):7, 2013. doi:10.1136/bmjopen-2013-003121.
- Peitersen E. Bell's palsy: The spontaneous course of 2500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 549:4-30, 2002.
- Jackson CG, Von Doersten PG. The facial nerve: Current trends in diagnosis, treatment and rehabilitation. *Med Clin North Am* 83:179-95, 1999.
- Morgan M, Nathwant D. Facial palsy and infection: The unfolding story. *Clin Infect Dis* 14:263-271, 1992.
- Hato N, Matsumoto S, Kasaki H, Wakisaka H, Honda N, Gyo K, Murakami S, Yanagihara N. Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol* 24:948-951, 2003.
- Lee HY, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Effect of aging on the prognosis of Bell's palsy. *Otol Neurotol* 34:766-70, 2013.
- Tiemstra JF, Khatkhate N. Bell's palsy: Diagnosis and management. *Am Fam Phys* 76:997-1002, 2007.
- Dalla Toffola E, Tinelli C, Lozza A, Bejor M, Pavese C, Degli Agosti I y cols. Choosing the best rehabilitation treatment for Bell's palsy. *Eur J Phys Rehabil Med* 48:635-42, 2012.
- Sánchez Chapul L, Reyes Cadena S, Andrade Cabrera JL, Carrillo Soto A, León Hernández SR, Paniagua Pérez R, y col. Bells palsy: a prospective, longitudinal, descriptive and observational analysis of prognosis factors for recovery in mexican patients. *Rev Invest Clin* 63:361-369, 2011.
- Furuta Y, Fukuda S, Chida E, Takasu T, Ohtani F, Inuyama Y, y cols. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 54:162-166, 1998.
- Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: Fact or mystery? *Otology and Neurology* 26:109-113, 2005.
- Morrow MJ. Bell's palsy and Herpes Zoster oticus. *Curr Treat Options Neurol* 2:407-416, 2000.
- Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27-30, 1996.
- Diaz GA, Rakita RM, Koelle DM. A case of Ramsay Hunt-like syndrome caused by Herpes simplex virus type 2. *Clin Infect Dis* 40:1545-1547, 2005.
- Steiner I. Human herpes viruses latent infection in the nervous system. *Immunol Rev* 152:157-73, 1996.
- Axelsson S, Lindberg S, Stjernquist-Desatnik A. Outcome of treatment with valacyclovir and prednisone in patients with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:197-201, 2003.
- Simmons A, Tschärke D, Speck P. The role of immune mechanisms in control of herpes simplex virus infection of the peripheral nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol* 179:31-565, 1992.
- Yilmaz M, Tarakcioglu M, Bayazit N, Bayazit YA, Namiduru M, Kanlikama M. Serum cytokine levels in Bell's palsy. *J. Neurol Sci* 197:69-72, 2002.
- Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *Br Med J* 329:553-557, 2004.
- De Ru JA, Van Benthem PP, Hordijk GJ. Arguments favouring the pharmacotherapy of Bells' palsy. *Ned Tijdschr Geneesk* 149:1454, 2005.
- Furuta Y, Takasu T, Sato KC, Fukuda S, Inuyama

- Y, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia. *Acta Neuropathol* 84:39-44, 1991.
25. Takasu T, Furuta Y, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol* 112:1004-11, 1992.
26. Burgess RC, Michaels L, Bale JF Jr, Smith RJ. Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex viral DNA from the geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:775-9, 1994.
27. Druce J, Catton M, Chibo D, Minerds K, Tyssen D, Kostecki R, et al. Utility of a multiplex PCR assay for detecting herpesvirus DNA in clinical samples. *J Clin Microbiol* 40:1728-1732, 2002.
28. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:146-147, 1985.
29. Abiko Y, Ikeda M, Hondo R. Secretion and dynamics of herpes simplex virus in tears and saliva of patients with Bell's palsy. *Otol Neurotol* 23:779-783, 2002.
30. Furuta Y, Ohtani F, Chida E, Mesuda Y, Fukuda S, Inuyama Y. Herpes simplex virus type 1 reactivation and antiviral therapy in patients with acute peripheral facial palsy. *Auris Nasus Larynx* 28(Suppl):S13-S17, 2001.
31. Murakami S, Hato N, Mizobuchi M, Doi T, Tanagihara N. Role of herpes simplex virus infection in the pathogenesis of facial paralysis in mice. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:49-53, 1996.
32. Mori T, Nagai K, Asanuma H. Reactivation of varicella-zoster virus in facial palsy associated with infectious mononucleosis. *Pediatr Infect Dis* 21:709-710, 2002.
33. Furuta Y, Ohtani F, Mesuda Y, Fukuda S, Inuyama Y. Early diagnosis of zoster sine herpette and antiviral therapy for the treatment of facial palsy. *Neurology* 55:708-710, 2000.
34. Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergström T. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 30:529-533, 2000.
35. Campbell KE, Brundage JF. Effects of climate, latitude, and season on the incidence of Bell's palsy in the US armed forces, October 1997 to September 1999. *Am J Epidemiol* 156:32-39, 2002.

### Curriculum Vitae abreviado de la autora

**Laura Sánchez Chapul.** Química Farmacobióloga, BUAP; Maestra en Microbiología Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; Doctora en Ciencias Químico-biológicas, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; Posdoctorado en Ciencias Médicas y de la Salud de la UNAM, 2009. Estancia realizada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; experiencia docente en programas de especialidad y pregrado de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional; Profesor titular de la materia Técnicas de la Enseñanza, Escuela Superior de Rehabilitación, del Instituto Nacional de Rehabilitación, 2008; Profesora invitada en el curso de Genética Molecular, como parte del posgrado en Ciencias Médicas, odontológicas y de la Salud (Bioquímica Clínica), 2011. Ha publicado 11 artículos originales de investigación aparecidos en extenso en revistas de alto prestigio internacional con arbitraje estricto, dos capítulos de libro de investigación original en extenso en libros especializados, publicados por una casa editorial reconocida, un libro publicado por casa editorial reconocida. Invitación como revisor de artículos científicos de revistas de investigación internacionales: *Clinical Rehabilitation* (EE.UU.), *Neurological Research* (EE.UU.) e *Investigación en Discapacidad* (México).



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

## 1 - Aumento de la Conectividad Funcional y de la Atrofia Cerebral en Adultos Mayores con Quejas Subjetivas de Memoria

Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Rombouts S y colaboradores

Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

[Increased Functional Connectivity and Brain Atrophy in Elderly with Subjective Memory Complaints]

**Brain Connectivity** 3(4):353-362, 2013

*A pesar de la ausencia de disfunción cognitiva y de las diferencias en el grado de atrofia, los adultos mayores con quejas subjetivas de memoria presentan mayor conectividad y activación cerebral en estado de reposo en la red neural por defecto y la red visual medial que los controles sanos. Estos hallazgos podrían ser marcadores objetivos y precoces en esta población.*

Las quejas subjetivas de memoria (QSM) en personas mayores es un motivo de consulta frecuente. Éstas se definen por la presencia de quejas mnésicas, sin déficit significativo en las pruebas neuropsicológicas. Algunos estudios señalan que las molestias por la pérdida de memoria en personas de edad avanzada, sin deterioro cognitivo aparente, se asocian con la presencia de depresión, la posible declinación de la memoria en el seguimiento y el riesgo de evolución a demencia, en tanto que se desconoce su papel como predictor de progresión en el tiempo.

Las investigaciones realizadas con neuroimágenes revelaron que los individuos con QSM tienen mayor atrofia e incremento de la actividad cerebral durante la realización de tareas cognitivas. Sin embargo, los autores afirman que la información sobre la conectividad funcional en estado de reposo en ancianos con QSM es escasa.

Por otro lado, los estudios de neuroimágenes en pacientes con deterioro cognitivo o demencia muestran resultados discutibles. La mayoría demostró que los sujetos con enfermedad de Alzheimer, con deterioro cognitivo leve o con riesgo de tener demencia, presentan una disminución de la conectividad funcional en la red neural por defecto; sin embargo, otros estudios sostienen lo contrario.

Basados en la hipótesis de que las neuroimágenes de conectividad funcional son marcadores sensibles para detectar la fase temprana de las enfermedades neurodegenerativas, los autores se propusieron

investigar la conectividad funcional en estado de reposo y el volumen de las estructuras cerebrales en adultos mayores con QSM.

### Métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, de todos los sujetos que consultaron por quejas cognitivas al departamento de geriatría del *Leiden University Medical Center*. La población de estudio se dividió en un grupo con QSM (n = 25) y un grupo control (n = 29). Los participantes fueron evaluados por un equipo multidisciplinario. El diagnóstico clínico se determinó por consenso, basados en la anamnesis, el examen físico, el laboratorio, las neuroimágenes y el rendimiento en una batería neuropsicológica. Fueron excluidos todos los individuos con enfermedad cardiovascular o depresión.

La batería neuropsicológica aplicada en cada uno de los participantes del estudio incluyó la *Mini-Mental State Examination*, el *Stroop Color-Naming Test*, la *Cambridge Cognitive Examination-Revised*, la *Wechsler Memory Scale* y el *Trail Making Test*, partes A y B. Se utilizaron los datos disponibles según la edad y el nivel educativo. Para la comparación se incluyó un grupo control pareado por edad, sexo y escolaridad, sin quejas cognitivas previas y sin alteraciones en las pruebas cognitivas.

El estudio se diseñó siguiendo los principios descritos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética.

### Protocolos de adquisición de las imágenes

La información estructural y funcional se obtuvo en imágenes volumétricas ponderadas en T1 durante 7 minutos y 32 segundos.

Las diferencias del volumen de la sustancia gris en las distintas regiones cerebrales se midieron mediante la técnica de morfometría basada en vóxeles (*voxel-based morphometry*). Con un algoritmo de segmentación automática de estructuras subcorticales se dividieron y cuantificaron los volúmenes del hipocampo, la amígdala, el tálamo, el putamen, el globo pálido, el núcleo *accumbens* y el núcleo caudado.

Para la comparación de las redes en estado de reposo entre los dos grupos se utilizó el método de regresión dual. Las redes de conectividad funcional en reposo consideradas fueron visual medial, visual lateral, auditiva, sensorio-motora, por defecto, control ejecutivo y dos redes visuales dorsales. Muchas de estas redes se describieron en estudios previos con una metodología similar.



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Resultados

Los participantes del grupo control y del grupo con QSM no presentaron diferencias estadísticamente significativas en edad, años de educación y sexo. Ambos grupos tuvieron desempeños dentro de lo esperado para la edad y el nivel educativo.

Los pacientes con QSM tuvieron un volumen de sustancia gris menor en el hipocampo derecho, la amígdala derecha, el cíngulo anterior bilateral, la corteza prefrontal medial, el cíneo, el precúneo y la circunvolución precentral en comparación con el grupo control. En el grupo con QSM también se encontraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas ( $p = 0.0002$ ) para el volumen cortical del cerebelo con la *Wechsler Memory Scale*, para las circunvoluciones temporales medial e inferior con los puntajes del *Trail Making Test* y para el polo frontal con el *Stroop Color-Naming Test*. Al evaluar las estructuras subcorticales se observó que los pacientes con QSM presentaron un volumen del hipocampo izquierdo ( $p = 0.017$ ) y derecho ( $p = 0.0002$ ) de menor tamaño que los controles sanos.

Debido a las diferencias significativas en los volúmenes de la sustancia gris encontradas en este estudio, éstos fueron incluidos como variables de confusión en la evaluación de la conectividad cerebral en estado de reposo.

Se observó mayor activación cerebral en sujetos con QSM en la red neural por defecto y en la red visual medial en comparación con los controles. Las comparaciones de activación entre los dos grupos en las otras tres redes no mostraron diferencias en los patrones de activación cerebral. No se verificaron disminuciones en la conectividad funcional en los pacientes con QSM. Tampoco se observaron correlaciones entre el desempeño en pruebas cognitivas y los parámetros de conectividad funcional.

Se halló mayor activación cerebral en el hipocampo derecho, en ambos tálamos, en el cíngulo posterior, en el cíneo, en el precúneo izquierdo y en la circunvolución temporal superior derecha dentro de la red por defecto. Ambos lados del cíngulo anterior, cíngulo posterior, cíneos y precúneos dentro de la red visual medial fueron las áreas con mayor activación.

## Discusión

En este trabajo se evaluó el volumen de las estructuras corticales y subcorticales y la conectividad funcional a partir de imágenes de resonancia funcional en adultos mayores con QSM. Los autores informaron que los sujetos con QSM tuvieron mayor atrofia cerebral y aumento de la conectividad funcional.

La presencia de atrofia en el hipocampo, la corteza prefrontal, el cíneo, el precúneo y la circunvolución precentral también se observó en otros estudios similares que incluyeron sujetos con QSM. La disminución del volumen de la amígdala derecha observada mediante la técnica de morfometría basada en vóxeles no pudo ser corroborada mediante el análisis de estructuras subcorticales. Los autores destacan que es improbable que la atrofia de la amígdala esté presente en pacientes con QSM.

La importancia clínica de estos hallazgos radica en que la atrofia de estas estructuras podría estar relacionada con la progresión a demencia. Una limitación del presente estudio fue la correlación débil entre el desempeño en las pruebas cognitivas y el volumen de las estructuras cerebrales evaluadas.

La mayoría de las investigaciones disponibles a la fecha del presente trabajo (2013) en pacientes con QSM evaluaron la conectividad funcional mediante resonancia funcional durante la ejecución de una tarea específica, mientras que las evaluaciones en estado de reposo son escasas.

El presente estudio demostró el aumento de la conectividad funcional en estado de reposo en adultos mayores con QSM, en comparación con el grupo control. La información disponible proveniente de investigaciones en pacientes con deterioro cognitivo y demencia mostró la reducción de la activación cortical. Sin embargo, otros investigadores han señalado el aumento de la conectividad funcional en sujetos con enfermedad de Alzheimer o en riesgo de presentarla. El aumento de la activación cortical podría explicarse como un mecanismo para compensar la disfunción cognitiva subclínica en este grupo de pacientes. Los autores sostienen que el verdadero significado de estos hallazgos necesita más investigación.

Una fortaleza del estudio fue la inclusión del volumen de las estructuras cerebrales como variables de confusión en el análisis, ya que permitieron confirmar que las diferencias observadas en las áreas de activación cerebral fueron independientes de su grado de atrofia.

Diversas investigaciones anteriores han mostrado que la red neuronal por defecto se encuentra alterada en las personas con la enfermedad de Alzheimer y con riesgo de progresar a demencia. La confirmación de que la red neuronal por defecto está alterada en adultos mayores con QSM es útil; sin embargo, es poco específica, ya que también se encuentra en otras enfermedades degenerativas y psiquiátricas.

Los resultados del presente estudio también indicaron que existen diferencias en la red visual medial en reposo entre los pacientes con QSM y los controles. Algunos autores han informado su alteración en individuos con deterioro cognitivo leve y demencia debida a enfermedad de Alzheimer. Desde el punto de vista patológico, la corteza occipital es la que se ve afectada en los estadios finales de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los hallazgos en resonancia funcional podrían ser indicadores de fases tempranas de la enfermedad.

## Conclusiones

Este estudio indicó que, a pesar de la ausencia de disfunción cognitiva y del control del grado de atrofia cerebral, existen diferencias en la conectividad y la activación cerebral en estado de reposo en las redes vinculadas con la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores con QSM. Los autores afirman que el presente el primer estudio publicado que demostró el aumento de la activación cerebral en la red neural por defecto y la red visual medial en esta

población. A pesar de la ausencia de déficit cognitivo demostrado por pruebas cognitivas, las diferencias estructurales y funcionales obtenidas mediante la resonancia podrían representar marcadores sensibles y precoces en las etapas subclínicas de las enfermedades neurodegenerativas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145437](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145437)

## 2 - Estudios Neurobiológicos sobre la Relación entre la Toxoplasmosis y las Enfermedades Neuropsiquiátricas

Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F

Università di Pisa, Pisa, Italia

[*Neurobiological Studies on the Relationship between Toxoplasmosis and Neuropsychiatric Diseases*]

**Journal of the Neurological Sciences** 351:3-8, 2015

*Se ha sugerido en diferentes investigaciones a la toxoplasmosis como un factor de riesgo para la presencia de cambios en el comportamiento y trastornos neuropsiquiátricos. Particularmente, los datos se centran en las interrelaciones de la infección por T. gondii con la esquizofrenia.*

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria sistémica causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular obligado. Este parásito posee un ciclo de vida complejo y los seres humanos son su hospedero intermedio, en el que, después de la proliferación de taquizoitos en la fase aguda, se forman quistes tisulares en diversos sitios anatómicos. Entre los sitios de infección se incluye el cerebro, donde establece una infección persistente crónica o latente.

En los individuos inmunocompetentes, el espectro clínico va desde una infección asintomática o sintomática leve, hasta una infección con compromiso multiorgánico grave. Distintos factores propios del parásito y del hospedero, como los antecedentes genéticos, el sexo y el estado inmunológico, parecen afectar el curso de la infección en los seres humanos.

Se han identificado diferentes genotipos (los clásicos I, II, III, así como genotipos recombinantes y exóticos) que presentan diferentes manifestaciones clínicas. Es factible la reinfección con genotipos distintos a los de la infección primaria.

Se ha sugerido en diferentes investigaciones a la toxoplasmosis como un factor de riesgo para la presencia de cambios en el comportamiento y trastornos neuropsiquiátricos. Particularmente, los datos se centran en las interrelaciones de la infección por *T. gondii* con la esquizofrenia. Actualmente se comenzó a evaluar la posible asociación entre la exposición a *T. gondii* y la presencia de algunos trastornos neurológicos


como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

### Papel de *T. gondii* en la etiopatogenia de los trastornos psiquiátricos

Se deben considerar los efectos directos e indirectos de la infección por *T. gondii* sobre el sistema nervioso central (SNC). Se demostró que *T. gondii* presenta un fuerte tropismo para el SNC. Se forman quistes preferentemente en los hemisferios cerebrales, el hipocampo, la amígdala, los ganglios basales, el cerebelo, la corteza cerebral, el tronco cerebral y el bulbo olfativo. Una variedad de células del cerebro pueden ser infectadas, entre las que se incluyen las neuronas, la microglía y los astrocitos. Los bradizoitos enquistados de *T. gondii* pueden inhibir la apoptosis celular, por lo que pueden persistir en las células hospederas por un largo período. A medida que crecen los quistes, la célula huésped degenera y puede romperse y liberar bradizoitos. A su vez, si la infección no es controlada por el sistema inmunitario, éstos pueden diferenciarse en taquizoitos e invadir y matar a las células circundantes.

Especialmente en pacientes no inmunocompetentes, el compromiso neurológico es grave. Puede asociarse con hidrocefalia, encefalitis necrotizante aguda o formación de nódulos gliales. Las lesiones producidas en el cerebro pueden manifestarse con síntomas conductuales al interferir con las funciones neuronales en la región que rodea a la lesión, ya sea mediante efectos de masa o por secreción de sustancias paracrinas. Esto se observa principalmente cuando existe una concentración alta de quistes tisulares en el núcleo y la amígdala y el núcleo *accumbens*, que constituyen la región límbica con un contenido importante de dopamina. Esta zona cumple un papel en el control motor (en particular los ganglios basales), la motivación, el placer, la adicción, la recompensa y el miedo.

Con respecto a la asociación entre esquizofrenia e infección por *T. gondii*, el mecanismo más probable podría ser la alteración de la neurotransmisión en áreas específicas del cerebro. Entre éstas se incluye el circuito límbico-talámico-cortical, la dopamina, la 5-hidroxitriptamina (5-HT), el ácido gamma aminobutírico (GABA) y el glutamato. Los pacientes esquizofrénicos muestran niveles anormales de neurotransmisores, especialmente de glutamato, GABA y dopamina. Se observó en numerosos estudios que la infección por *T. gondii* implica la síntesis de dopamina y otros neurotransmisores. De hecho, este parásito posee genes que codifican proteínas homólogas a la tirosina hidroxilasa y al subtipo 2 del receptor de dopamina. La tirosina hidroxilasa es la enzima que cataliza la conversión de L-tirosina a L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y constituye el paso limitante en la síntesis de dopamina a nivel cerebral. Durante la producción de bradizoitos de *T. gondii* se induce la síntesis de esta enzima. La L-DOPA se convierte en dopamina por la enzima DOPA Descarboxilasa. A su vez, se demostró en estudios *in vitro* que la dopamina podría desempeñar

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

un papel en la proliferación de *T. gondii* en el cerebro, así como en su quimiotaxis, la eficacia de su infección y en la etapa de conversión.

En una investigación realizada por Hinze-Selch y colaboradores se observó una interacción entre *T. gondii* con efectores del sistema inmunitario. Entre éstos se incluyen el interferón-gamma (IFN-gamma) y la 2,3-dioxigenasa de indolamina, los cuales estarían implicados la replicación del parásito.

A su vez, la infección por *T. gondii* en el SNC se acompaña de una reacción inflamatoria con activación de las células gliales, particularmente los astrocitos. Asimismo, la infección por este parásito se asocia, durante la fase aguda, con una respuesta de linfocitos T helper 1 (Th1) y de linfocitos T helper 2 (Th2) durante la fase crónica. Una alteración del equilibrio entre Th1 y Th2 en ambas direcciones puede contribuir a la producción y acumulación de ácido quinurénico en el SNC y, como consecuencia, inducir la disfunción cognitiva y los síntomas psicóticos. De este modo, la respuesta proinflamatoria inducida por el parásito podría ser contraproducente, ya que las citoquinas producidas en demasía inducen apoptosis neuronal y daño glial.

Por otra parte, se observó una tasa mayor de anticuerpo IgG anti-*T. gondii* en pacientes con esquizofrenia, en comparación con voluntarios sanos. Los títulos altos de anticuerpos parecen estar asociados con una mayor respuesta inflamatoria y con un primer episodio de estado esquizofrénico. Los títulos de anticuerpos altos en forma continua podrían favorecer un curso crónico del trastorno psiquiátrico. En cuanto a los efectos mediados por las citoquinas, se debe destacar el papel de la interleuquina 1beta y el IFN-gamma en la activación de los astrocitos que, al igual que la activación de las células microgliales, inhibe la replicación de taquizoítos por medio de la producción de óxido nítrico. Dado que muchas regiones cerebrales presentan receptores específicos para citoquinas, es posible plantear la hipótesis de que los anticuerpos contra *T. gondii* generen una reacción cruzada con epítopes en el tejido neural.

### Conclusión

Numerosos estudios clínicos y neurobiológicos apoyan la hipótesis de un papel de *T. gondii* en la etiología de la esquizofrenia o las enfermedades relacionadas con ella. Recientemente, ha aumentado el interés con respecto a las diferencias entre los individuos con serología positiva contra *T. gondii* y enfermedades crónicas y aquellos con esquizofrenia aguda. Sin embargo, se necesitan estudios con un número importante de pacientes para establecer una relación clara y comprender la patogénesis de tal asociación. La exposición a agentes infecciosos, como *T. gondii*, podría alterar el equilibrio fisiológico entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios con posibles consecuencias a nivel del SNC, como se sugirió para los trastornos de depresión y ansiedad.

### 3 - ¿Las Fluctuaciones de los Niveles de Melatonina Endógena Predicen la Disfunción Cognitiva Posquirúrgica?

Wu Y, Wang J, Wu A, Yue Y

Beijing Chaoyang Hospital, Beijing, China

[Do Fluctuations in Endogenous Melatonin Levels Predict the Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD)?]

International Journal of Neuroscience 124(11):787-791, Nov 2014

*Tanto el síndrome confusional como la disfunción cognitiva pueden aparecer en pacientes ancianos luego de una cirugía mayor no cardíaca. Estos cuadros se asociaron con la fluctuación del nivel de melatonina endógena.*

El envejecimiento de la población se acompaña por un aumento de la necesidad de tratamientos quirúrgicos. El síndrome confusional posquirúrgico (SCP) y la disfunción cognitiva posquirúrgica (DCP) son cuadros de importancia en este contexto. De acuerdo con los datos disponibles, la DCP es frecuente después de las cirugías no cardíacas y se relaciona con disfunción social y aumento de la mortalidad. A esto se suman los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, frecuentes en los ancianos sometidos a intervenciones quirúrgicas y que se asocian con síntomas neuropsiquiátricos.

La melatonina parece sincronizar los ritmos circadianos, y mejorar la calidad y la duración del sueño. Los ritmos circadianos pueden evaluarse midiendo los niveles del metabolito de la melatonina 6-sulfatoximelatonina (6-SMT), cuya excreción se encuentra afectada luego de una cirugía. Asimismo, la secreción anormal de melatonina se vinculó con el SCP en los ancianos, quienes presentan un aumento o una disminución del nivel de 6-SMT durante el cuadro confusional hipoactivo o hiperactivo, respectivamente. También se halló una relación entre el SCP y la DCP, y entre el síndrome confusional y los trastornos de las funciones fisiológicas controladas por los ritmos circadianos.

Los autores propusieron que la fluctuación significativa del nivel perioperatorio de melatonina puede asociarse con la DCP. En consecuencia, la evaluación sistemática de las funciones melatoninérgicas y neuropsicológicas durante dicho período puede ser de utilidad para valorar la presencia de esa disfunción.

### Pacientes y métodos

Participaron 95 pacientes de 65 a 80 años con indicación de cirugía ortopédica o abdominal de más de 2 horas de duración. Todos fueron evaluados antes de la operación y después de ésta mediante 12 pruebas neuropsicológicas. Las pruebas incluyeron *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT), *HVLT Delayed Recall*, *Brief Visual-spatial Memory Test* (BVMT), *BVMT Delayed Recall* y *Trail Making Test* (TMT). Asimismo, se aplicaron las pruebas *Digit Span Test* (DST), *Benton Judgment of Line Orientation*, *Digit symbol-coding Test*, *List Delayed Recognition*, *Figure Delayed Recognition* y *D-KEFS Verbal Fluency*.

La DCP se definió según el resultado de las pruebas neuropsicológicas, en tanto que el SCP se evaluó de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Este último diagnóstico se realizó mediante el *American Psychiatric Association's Confusion Assessment Method* (CAM). También se recabó información en la entrevista al personal de enfermería. Los pacientes fueron evaluados mediante análisis de orina con el fin de medir la concentración de 6-SMT y el índice 6-SMT/creatinina. Las muestras se recolectaron en horario matutino el día de la cirugía y una vez transcurridos 1, 2 y 7 días adicionales.

## Resultados

El 31.6% de los pacientes reunieron los criterios para el diagnóstico de SCP después de una semana de la cirugía. Los pacientes con DCP no difirieron significativamente de los pacientes sin esa disfunción en cuanto al nivel educativo y los antecedentes clínicos. Los resultados de la evaluación neuropsicológica indicaron que el 93.3% de los pacientes con DCP presentaron un deterioro en la evaluación de la memoria a corto plazo y diferida y ante la aplicación del TMT.

Un total de 39 pacientes presentaron una fluctuación significativa del nivel urinario de 6-SMT. En 20 pacientes, el nivel aumentó más de 3 veces durante la etapa posquirúrgica. Este grupo tuvo una incidencia de DCP del 50%. En cambio, 19 pacientes presentaron una disminución de 3 veces del nivel de 6-SMT y una incidencia de DCP del 57.9%. La incidencia de DCP en presencia de fluctuaciones del nivel de 6-SMT se consideró significativamente elevada. Sólo se identificó un caso de SCP. No obstante, el 18.9% de los pacientes tuvieron trastornos mentales de acuerdo con lo referido por el personal de enfermería. No se observaron diferencias significativas al analizar la fluctuación del nivel de 6-SMT entre este último grupo y el resto de los participantes.

## Discusión

De acuerdo con la información disponible, hay una asociación entre el síndrome confusional y la DCP luego de una semana de la realización de la cirugía. En consecuencia, es posible indicar que los pacientes con SCP presentan un riesgo elevado de DCP. Tanto el sueño como los ritmos circadianos se encuentran afectados en los pacientes con síndrome confusional y disfunción cognitiva posquirúrgica, cuadros vinculados con el sistema melatonérgico. La melatonina es secretada en la glándula pineal y metabolizada en el hígado, lo cual genera diferentes conjugados y metabolitos, como el 6-SMT, cuya excreción urinaria coincide con el nivel de secreción de melatonina.

En el caso del SCP parece haber un desequilibrio en los sistemas de neurotransmisión melatonérgico y serotoninérgico. Si bien se observó una alteración

del ritmo circadiano posquirúrgico, hasta el momento no se pudo definir su relación con la DCP. En este estudio los autores encontraron una incidencia significativamente superior de DCP en los pacientes con fluctuación de los niveles urinarios de 6-SMT. Tal fluctuación puede observarse después de varios días de la intervención quirúrgica. Por lo tanto, recomiendan la valoración del nivel urinario de 6-SMT en diferentes oportunidades durante el período posquirúrgico. Un hallazgo destacable obtenido en el presente estudio consiste en la incidencia elevada de DCP en los pacientes con trastornos mentales que no reúnen los criterios para el diagnóstico de síndrome confusional, pero que presentan disfunción cognitiva. Este resultado coincidió con la frecuencia baja de SCP en la población evaluada.

Entre las limitaciones del estudio, los autores mencionan la inclusión de una cantidad relativamente escasa de pacientes. Además, los que no pudieron completar las evaluaciones neuropsicológicas fueron excluidos y esto pudo haber disminuido la frecuencia de SCP. Es necesario contar con otras investigaciones que incluyan períodos de seguimiento prolongados para obtener conclusiones definitivas.

## Conclusión

Se comprobó una correlación entre la fluctuación de los niveles endógenos de melatonina y la DCP. Este cuadro se observa en una proporción significativa de pacientes durante la primera semana después de una cirugía mayor no cardíaca. En consecuencia, la evaluación del nivel perioperatorio de melatonina y del funcionamiento neuropsicológico puede ser de utilidad para diagnosticar la DCP. Los autores destacan la importancia de regularizar la función circadiana en los pacientes con riesgo de sufrir esa disfunción.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145434](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145434)

## 4 - Alteración de la Conectividad Cerebral en el Envejecimiento Normal y en la Enfermedad de Alzheimer

*Daianu M, Jahanshad N, Thompson P y colaboradores*

UCLA School of Medicine, Los Angeles, EE.UU.

*[Breakdown of Brain Connectivity between Normal Aging and Alzheimer's Disease: A Structural K-Core Network Analysis]*

**Brain Connectivity** 3(4):407-422, 2013

*La enfermedad de Alzheimer se asocia con alteraciones de las conexiones cerebrales que afectan la topología de las redes neuronales. Asimismo, se observa una asimetría de las redes neuronales que se intensificaría a medida que progresa la enfermedad*

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta la cognición y se asocia con la acumulación de beta amiloide y proteínas tau en el tejido cerebral. Esto genera

atrofia y muerte neuronal, disminución del volumen de sustancia gris y sustancia blanca y atrofia cortical y del hipocampo. El diagnóstico por imágenes permite identificar hiperintensidades en la sustancia blanca que indican la presencia de enfermedad cerebrovascular. Esto se acompaña por la alteración de las fibras nerviosas y la consiguiente progresión sintomática.

El análisis de la conectividad cerebral mediante neuroimágenes con secuencias de difusión y resonancia magnética funcional en reposo resulta útil para evaluar la alteración global de la integración de las redes neuronales en presencia de enfermedades degenerativas. En general, la desconexión entre diferentes regiones cerebrales es interpretada como la causa del déficit neuropsicológico y denominada "síndrome de desconexión". Esto se observó en pacientes con EA, quienes presentan una disminución de la densidad de fibras nerviosas de carácter asociativo a nivel del cuerpo calloso, entre otras estructuras cerebrales. En coincidencia, diferentes autores hallaron una alteración de la conectividad funcional interhemisférica en pacientes con EA, la cual coincide con el síndrome clínico de desconexión.

El análisis de redes puede emplearse en caso de EA. En el presente estudio se aplicaron dichos análisis en presencia de envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer con el fin de comparar la conectividad cerebral. Los autores propusieron que los resultados de dicho análisis indicarían la presencia de alteraciones y desconexiones en regiones afectadas desde el punto de vista estructural en pacientes con EA. En segundo lugar, evaluaron la lateralidad cerebral debido a que en estudios anteriores se informó una asociación entre la EA y la atrofia predominante del hemisferio izquierdo.

## Métodos

El presente análisis forma parte del estudio multicéntrico y longitudinal *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) iniciado en 2005. El objetivo de dicho estudio fue valorar la progresión de la EA y definir biomarcadores relacionados con dicha progresión. En la segunda parte del estudio (ADNI2) se incluyeron técnicas de imágenes con tensor de difusión (DTI), resonancia magnética funcional en reposo y marcación de spin arterial con el fin de complementar la valoración de la progresión de la EA.

En el presente análisis se evaluaron los resultados de las neuroimágenes con secuencias de difusión correspondientes a 111 individuos, de los cuales 15 presentaban EA, 68 tenían DCL y 28 eran ancianos saludables. La edad promedio de los participantes era de 73.7 años. Todos los pacientes fueron explorados mediante resonancia magnética nuclear (RMN) ponderada en T1. Cada exploración realizada mediante DTI permitió obtener 46 imágenes. Los autores analizaron la conectividad anatómica de acuerdo con las imágenes obtenidas. Luego, realizaron una tractografía del cerebro de acuerdo con la

distribución de sus funciones y compilaron las matrices de conectividad correspondientes a las proporciones de las fibras responsables de la interconexión de 68 regiones corticales. Finalmente, se analizaron diferentes parámetros de sensibilidad relacionados con la topología de la red anatómica.

## Resultados

La comparación de las matrices de conectividad de los hemisferios izquierdo y derecho arrojó diferencias significativas en 115 conexiones. Luego, se seleccionaron los nodos conectados dentro de cada hemisferio y se analizaron los efectos de la enfermedad y su relación con el cuadro clínico. En el hemisferio izquierdo pudieron identificarse regiones diferentes entre la EA y el grupo control que coincidieron con una disminución de la densidad de fibras en presencia de EA entre las áreas temporal media y fusiforme. Asimismo, se halló una disminución de la densidad de fibras entre la región temporal inferior y el área fusiforme, en el área frontal media caudal y entre esta última y el área precentral, entre otras regiones. En cuanto al hemisferio derecho, la EA se asoció con una disminución de la densidad de las fibras entre las regiones parietal superior y lingual y en la región cingulada anterior rostral, en tanto que la proporción de fibras en la región supramarginal fue mayor en presencia de EA, en comparación con el grupo control.

Los autores evaluaron las propiedades de las redes neuronales en el grupo de pacientes con EA y en el grupo control. Los análisis tuvieron lugar con relación al cerebro en su conjunto y a los hemisferios izquierdo y derecho por separado. Como resultado se identificó una disminución significativa de la eficiencia en presencia de EA, tanto global como en los hemisferios derecho e izquierdo por separado. La disminución de la eficiencia también se observó entre los pacientes con DCL, en comparación con el grupo control.

A continuación, los autores analizaron la relación entre el funcionamiento de las redes neuronales y el puntaje en las escalas clínicas más utilizadas para evaluar a los pacientes con deterioro cognitivo. Dichas escalas incluyeron las *Mini Mental State Examination* (MMSE), el *Clinical Dementia Rating Global Score* (CDRGlob), la *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes* (CDR-SOB), la *11 item Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-11) y la *13-item Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-13). Los puntajes obtenidos se relacionaron con las características de las conexiones entre las cortezas frontal superior y cingulada anterior. También se observó una disminución de la densidad de fibras a medida que disminuyó el puntaje de la MMSE, en tanto que el aumento de los puntajes de las escalas ADAS-11, ADAS-13, CDR-Glob y CDR-SOB coincidió con una disminución de la densidad de fibras.

Con el fin de comprender el efecto de las alteraciones de las redes neuronales sobre las diferencias entre los hemisferios y la progresión de la

enfermedad, los autores analizaron las características de cada hemisferio en cada uno de los grupos de pacientes. Los resultados fueron significativos para la mayoría de los puntajes, con excepción de la escala CDR-SOB. En consecuencia, los expertos señalan que la asimetría entre los hemisferios aumentó a medida que progresó la enfermedad.

### Discusión

Los autores del presente estudio evaluaron la alteración de la conectividad estructural cerebral en 111 individuos mediante el análisis de redes neuronales. De acuerdo con lo observado, la EA se asoció con la alteración de la organización topológica de la sustancia blanca. Estos hallazgos resultan importantes para localizar las regiones cerebrales que cambian a medida que progresa la enfermedad. Asimismo, sirven para valorar los efectos cerebrales de los tratamientos o de otras intervenciones aplicadas.

Todos los pacientes presentaron diferencias significativas de conectividad entre los hemisferios izquierdo y derecho. A medida que progresó el cuadro clínico, pudieron identificarse cambios notorios en la topología de las redes neuronales en el hemisferio izquierdo de los pacientes con EA. Los cambios fueron apreciables en los lóbulos temporal y parietal, regiones afectadas desde las primeras etapas de la EA. Los resultados obtenidos permiten indicar que los efectos de la enfermedad pueden ser evaluados mediante el análisis de la eficiencia de las redes neuronales desde las primeras etapas de deterioro cognitivo.

La disminución de la eficiencia global de la conectividad neuronal observada en presencia de EA coincide con lo hallado en estudios anteriores. Dicha disminución coincidiría con una reducción de la optimización de la organización de las estructuras de redes neuronales en pacientes con EA. Los autores mencionan el hallazgo de asimetrías entre los hemisferios izquierdo y derecho en todos los grupos. Esto también se observó en adolescentes y adultos jóvenes y se relacionaría con la edad, la enfermedad o ambos factores. Es necesario contar con estudios longitudinales que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la inclusión de una cantidad reducida de pacientes en cada grupo. En segundo lugar, no se evaluó el efecto específico del amiloide sobre la disfunción de las redes neuronales. Es posible que la aplicación de un algoritmo de tractografía alternativo arroje resultados más concluyentes.

### Conclusión

La EA se asocia con alteraciones de las conexiones cerebrales, especialmente a nivel del hemisferio izquierdo, que afectan la topología de las redes

neuronales. Asimismo, se observa una asimetría de las redes neuronales en presencia de diferentes niveles de deterioro cognitivo que se intensificaría a medida que progresa la enfermedad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145438](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145438)

## 5 - Agregado de Pregabalina en Pacientes con Dolor Neuropático no Controlado que han sido Referidos a Clínicas para el Tratamiento del Dolor

de la Calle JL, De Andres J, Pérez M, López V

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

[Add-On Treatment with Pregabalin for Patients with Uncontrolled Neuropathic Pain who have been Referred to Pain Clinics]

Clinical Drug Investigation 34(12):833-844, Dic 2014

*Luego de 6 meses de tratamiento con pregabalina se observó una respuesta favorable en pacientes con dolor neuropático no controlado, con disminución del dolor y de los síntomas asociados con éste, con poco incremento de la probabilidad de aparición de efectos adversos.*

El tratamiento del dolor neuropático siempre ha sido difícil y motivo de controversias. En él cumple un papel fundamental el esquema farmacológico. Lamentablemente, muchos pacientes son refractarios al tratamiento o no pueden tolerar las terapias disponibles; esto se traduce en menor calidad de vida, baja productividad y aumento del gasto en los sistemas de salud. La pregabalina ha demostrado buena respuesta en el control del dolor por neuropatía diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y dolor neuropático por lesiones medulares, entre otros. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la pregabalina en el dolor y otros síntomas asociados y sus resultados en pacientes con dolor neuropático no controlado referidos a clínicas para el tratamiento del dolor.

### Métodos

El presente trabajo se basó en el análisis del estudio UNIDOL, realizado en España entre 2009 y 2010; se evaluaron 728 pacientes con dolor no controlado referidos a clínicas para el tratamiento del dolor. Para el presente análisis solamente fueron considerados los pacientes que no hubieran recibido tratamiento con pregabalina previamente (n = 413).

Los criterios de inclusión abarcaron una edad mayor de 18 años y un puntaje de 4 o más en el *Douleur Neuropathique 4 Questionnaire* (DN4). Se reunieron datos sociodemográficos; la confirmación del dolor neuropático no controlado, evaluado por el investigador; la etiología y la duración del dolor; las causas del dolor y la evaluación de su intensidad con una escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm.

Los investigadores recabaron datos sobre la presencia e intensidad de varios tipos de dolor

neuropático provocado o espontáneo, basándose en el examen físico. A su vez, se registraron las terapias farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento del dolor. También se aplicaron escalas validadas para la evaluación de los efectos asociados con el dolor: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Medical Outcomes Study Sleep Scale* (MOS-Sleep), *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHO-DAS II) y *Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire* (SATMED-Q). Estas evaluaciones se aplicaron al comienzo del estudio, a los 3 y a los 6 meses.

## Resultados

Un total de 413 pacientes, que no había recibido pregabalina previamente, conformó la muestra en estudio; 34 sujetos (8.2%) no finalizaron el seguimiento. La media de edad de la muestra fue de 58 años; el 62% eran mujeres; la media del puntaje de la EVA fue de 76, con una duración promedio de la enfermedad mayor de 2 años y un puntaje promedio de 6.6 en el DN4. Las causas más frecuentes de dolor fueron las radiculopatías (44%), seguidas por dolores asociados con enfermedades oncológicas o con su tratamiento (14%) y la neuralgia (9%). El 75% de los pacientes refirió dolor evocado y espontáneo, simultáneamente. El 64% comunicó alodinia al exponerse a altas temperaturas.

La dosis final promedio de pregabalina agregada al tratamiento previo con otros analgésicos fue de  $319 \pm 375$  mg/día, mientras que la dosis administrada a los pacientes que la utilizaban en monoterapia fue de  $209 \pm 114$  mg/día. Los pacientes con las siguientes enfermedades requirieron mayores dosis: plexopatías ( $585 \pm 664$  mg/día) y neuralgia del trigémino ( $576 \pm 452$  mg/día); en tanto que requirieron menores dosis, los sujetos con radiculopatías ( $242 \pm 244$  mg/día). El 97% de los pacientes asoció pregabalina con un tratamiento analgésico previo; casi las tres cuartas partes de estos individuos recibieron hasta 4 drogas para el control del dolor; entre ellas, opioides (61%), antidepresivos (50%) y antiinflamatorios no esteroides (23%). Dos tercios de los pacientes realizaron terapias no farmacológicas para control del dolor.

Los pacientes tratados con pregabalina demostraron una reducción de 41 puntos (54%) en la EVA. El mayor impacto se observó en los individuos con dolor por enfermedades oncológicas (64%), en tanto que el menor impacto fue en el dolor neuropático central (31%). Al finalizar el estudio se observó que el 79% de los pacientes tuvo una reducción significativa del dolor en la EVA, con mayor proporción de sujetos que respondieron al tratamiento (reducción del 30% o más en la EVA) entre los participantes con dolor por enfermedad oncológica y síndrome de dolor regional complejo (88% y 87%, respectivamente), en comparación con aquellos con dolor neuropático central y neuropatía diabética (50% y 58%, en igual orden).

Los pacientes fueron evaluados al inicio, a los 3 y a los 6 meses de comenzar el tratamiento. Al finalizar

el sexto mes se observó una reducción del 39% de la ansiedad, del 35% en la depresión y del 38% en los trastornos del sueño. La proporción de pacientes con mal o muy mal estado de salud según la WHO-DAS II pasó de 51.4% al inicio a 9.2% en 6 meses. El puntaje del SATMED-Q se incrementó un 50% al finalizar el tratamiento. No obstante, en esta misma escala se observó un aumento de los efectos adversos del tratamiento: 51% al comienzo, 65% a los 3 meses y 58% a los 6 meses. Esto produjo un incremento del 7.7% en la interferencia en las actividades diarias de los pacientes (75.5% a 81.3%).

## Conclusión

Los resultados de este estudio sugirieron que, en pacientes con dolor neuropático no controlado de diversos orígenes, la administración de pregabalina, como parte de un régimen farmacológico más amplio, se asoció con la mejora significativa en el dolor, los síntomas de ansiedad y depresión y los trastornos del sueño.

La combinación de pregabalina con otras drogas demostró una reducción del 54% en la intensidad del dolor. También se observó una alta tasa de pacientes que respondieron al tratamiento (79%), en tanto que los sujetos considerados no respondedores demostraron tener respuesta, aunque con resultados más modestos.

Los autores concluyen que en pacientes con dolor neuropático no controlado es conveniente el agregado de pregabalina al esquema de tratamiento, ya que ésta disminuye de manera significativa la intensidad del dolor y los síntomas asociados (ansiedad, depresión, trastornos del sueño), con escaso aumento de efectos adversos.



+ Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/145445](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/145445)

## 6 - Perfil de Efectos Adversos del Levetiracetam en Casos de Epilepsia: Evaluación Detallada

Mbizvo G, Dixon P, Hutton JL, Marson A

University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido

[The Adverse Effects Profile of Levetiracetam in Epilepsy: A More Detailed Look]

*International Journal of Neuroscience* 124(9):627-634, Sep 2014

*El levetiracetam es un nuevo fármaco antiepiléptico de segunda generación, cuya eficacia y seguridad fueron evaluadas en diferentes estudios realizados en niños y adultos. Según los resultados disponibles, la droga es generalmente bien tolerada por los pacientes.*

Se estima que la epilepsia afecta al 1% a 2% de la población mundial de todas las edades. El tratamiento de esta enfermedad neurológica tiene como objetivo lograr la ausencia de crisis epilépticas mediante la administración de una droga



antiepiléptica (DAE) bien tolerada. Por lo tanto, el perfil de efectos adversos (EA) de las DAE es un tema importante que debería definirse mediante el análisis de información obtenida en estudios controlados y aleatorizados y metanálisis.

El levetiracetam es una DAE nueva, de segunda generación, cuya eficacia y seguridad fueron evaluadas en diferentes estudios. Los autores publicaron una revisión sistemática y metanálisis sobre la efectividad del agregado de levetiracetam al esquema terapéutico habitual en pacientes con epilepsia focal resistente. Entre las variables de interés analizadas se incluyó la frecuencia y el riesgo relativo de EA.

En el presente estudio se describió la información correspondiente a los EA del levetiracetam, obtenida en la revisión sistemática realizada por los autores. El objetivo fue evaluar los EA frecuentes e infrecuentes del fármaco, así como su importancia relativa desde el punto de vista estadístico.

## Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios en las bases de datos MEDLINE, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *Cochrane Epilepsy Group Specialised Register*.

Sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos. Los participantes presentaban crisis de origen parcial resistentes al tratamiento con 1 a 3 DAE y todos recibían levetiracetam o placebo. Por último, sólo se consideraron estudios en los cuales se hubiera evaluado el perfil de EA del tratamiento.

## Resultados

La búsqueda realizada resultó en la inclusión de 10 estudios llevados a cabo en 1 831 participantes. El período de tratamiento varió entre 12 y 24 semanas. La dosis de levetiracetam fue de 60 mg/kg/día en la población pediátrica y de 1 000 a 4 000 mg/día en la población adulta.

Los EA significativos del levetiracetam observados en diferentes grupos etarios fueron la somnolencia y las infecciones. La astenia tuvo una frecuencia menor, al igual que los mareos. El análisis de la subpoblación de pacientes adultos también indicó que los EA más frecuentes fueron la somnolencia y las infecciones. Además, el porcentaje de enfermos que presentaron dichos efectos tampoco difirió significativamente según el grupo de sujetos considerado. En cambio, el análisis exclusivo de la subpoblación pediátrica no arrojó resultados estadísticamente significativos para ninguno de los EA.

La frecuencia de EA conductuales asociados con la administración de levetiracetam hallada en el presente análisis fue menor que la informada en estudios previos. Según lo observado, los EA conductuales no afectaron a más del 1% de la población. Sin embargo, aun siendo así, resultaron significativos en el subgrupo de pacientes pediátricos al considerar diferentes sinónimos

vinculados con este tipo de efecto adverso.

Los autores analizaron la posibilidad de subestimación de la frecuencia de determinados EA debido al empleo de sinónimos en los estudios evaluados. Por ejemplo, para la definición de hostilidad se aplicaron diferentes términos. Lo mismo se observó al tener en cuenta la ansiedad y el dolor abdominal. Mientras que en los primeros 2 casos la consideración conjunta de todos los sinónimos posibles no indicó una frecuencia significativa de aparición de EA, el análisis conjunto del dolor abdominal y el malestar gástrico arrojó resultados estadísticamente significativos.

## Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que la somnolencia y las infecciones fueron EA significativos asociados con la administración de levetiracetam, tanto en la población total como en el subgrupo de pacientes adultos. Mientras que la somnolencia es un efecto adverso habitual de las DAE, no queda claro el mecanismo implicado en la correlación entre la administración de levetiracetam y la aparición de infecciones, ya que la droga no modifica el nivel de leucocitos. De todos modos, es posible que exista una limitación vinculada con el empleo de sinónimos que no permita la obtención de conclusiones fidedignas al respecto.

No se hallaron EA significativos en la población pediátrica tratada con levetiracetam. En coincidencia con esto, en estudios anteriores se informó que el fármaco es bien tolerado por los niños. No obstante, también es posible que este resultado se vincule con limitaciones metodológicas.

Debe destacarse que la evaluación de la frecuencia de EA conductuales arrojó datos significativos al tener en cuenta diferentes definiciones para dichos cuadros. Este resultado podría deberse a cuestiones metodológicas, aunque otros autores también consideran que los EA conductuales son frecuentes en niños tratados con levetiracetam. Desde un punto de vista práctico, se recomienda a los profesionales tener en cuenta el riesgo de este tipo de EA en pacientes pediátricos que reciben levetiracetam, especialmente en presencia de antecedentes psiquiátricos. Si bien esto también debería tenerse en cuenta en la población adulta, los resultados obtenidos no indicaron un nivel notorio de EA conductuales en dicho grupo etario.

Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores mencionaron que no se analizó la relación entre la dosis de levetiracetam y la respuesta al tratamiento. Tampoco se evaluó el abandono del tratamiento. Por último, no es posible generalizar los resultados a los pacientes con epilepsia generalizada o al tratamiento con levetiracetam como monodroga.

## Conclusión

El levetiracetam tiene un perfil de EA favorable. Más allá de la somnolencia y las infecciones, no se observaron EA significativos.

Se recomienda tener en cuenta la probabilidad de EA conductuales en la población pediátrica tratada con este fármaco.

En cambio, puede indicarse que los EA conductuales son infrecuentes y no significativos en pacientes adultos sin antecedentes psiquiátricos. Es necesario contar con estudios adicionales sobre el perfil de EA del levetiracetam.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144560](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144560)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

## 7 - La Pregabalina Reduce el Dolor Posoperatorio después de la Toracotomía

Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, Kawamura M

**Surgery Today**, Nov 2014

Luego de una toracotomía, un 40% a 80% de los pacientes presentan dolor en el posoperatorio. Éste puede ser de 3 tipos: neuropático, nociceptivo o una combinación de ellos. El dolor nociceptivo se debe a la incisión y a la inflamación, y el neuropático se produce como consecuencia del daño del nervio intercostal. Se considera que la neuralgia intercostal (dolor neuropático) es la principal causa de dolor posquirúrgico.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) se utilizan con frecuencia como tratamiento del dolor posterior a la cirugía. Se debe considerar que estos compuestos no presentan una eficacia del 100%.

En estudios previos se utilizó la pregabalina como tratamiento del dolor neuropático en el período perioperatorio de procedimientos en la rodilla y también en cirugía laparoscópica. Este analgésico se une a los canales de calcio en la membrana presináptica e inhibe la liberación de neurotransmisores. También se emplea en el tratamiento del dolor ocasionado por una neuropatía periférica.

El objetivo del presente estudio fue investigar la seguridad y la eficacia de la administración de pregabalina en el tratamiento de la neuralgia intercostal después de la toracotomía.

Se asignó en forma aleatorizada a los pacientes para recibir pregabalina o AINE (grupo de control). Los sujetos pertenecientes al grupo de pregabalina recibieron 75 mg del fármaco por vía oral 2 horas antes de la cirugía y 75 mg 2 veces diarias desde el día posterior a la cirugía. A los individuos con una depuración de creatinina menor de 60 ml/min se les administró pregabalina en dosis de 75 mg/día. Los participantes del grupo de control recibieron 60 mg de loxoprofeno por vía oral 2 horas antes del procedimiento y 60 mg 3 veces diarias a partir del primer día del posoperatorio. Ambos grupos recibieron el agente asignado durante las primeras 2 semanas posteriores a la cirugía. Luego del alta hospitalaria continuaron el tratamiento con el fármaco correspondiente hasta que alcanzaron un valor menor de 3 en la escala numérica del dolor.

El criterio principal de valoración fue la intensidad del dolor posoperatorio. Los criterios secundarios de valoración fueron el requerimiento de un analgésico adicional, la presencia de dolor neuropático, la interferencia en el sueño y la tasa de efectos adversos.

Se incluyeron 68 pacientes sometidos a una toracotomía desde noviembre de 2011 hasta noviembre de 2012. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la edad, el sexo, el diagnóstico o el tipo de resección. Los puntajes en la escala numérica del dolor fueron significativamente menores en el grupo tratado con pregabalina en comparación con el grupo que recibió AINE durante todo el período estudiado. También se registró una menor interferencia en el sueño en los sujetos que recibieron pregabalina.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la cantidad de analgésicos utilizados durante la primera semana después de la cirugía. La frecuencia de dolor neuropático fue significativamente menor en los pacientes tratados con pregabalina.

Tanto en la semana 4 como en la 8 los sujetos del grupo control continuaban recibiendo muchos más fármacos que aquellos tratados con pregabalina. Las molestias digestivas fueron el principal efecto adverso en el grupo que recibió AINE. En el grupo asignado a pregabalina, el principal efecto adverso fue la somnolencia leve.

En la presente investigación, la pregabalina fue un analgésico superior a los AINE, tanto en la fase aguda como en la crónica para el tratamiento del dolor posterior a la toracotomía. La neuralgia intercostal se presenta debido a la sustracción intercostal durante la flexión y al daño a los nervios intercostales causado por su ablación. En ocasiones, el dolor crónico puede llegar a ser problemático.

Si bien la neuralgia intercostal suele tratarse con AINE, en función de su intensidad, también se pueden administrar otros fármacos, como los opiáceos. Esto indica que no se cuenta con un tratamiento contra la neuralgia intercostal que sea totalmente eficaz.

El dolor en el posoperatorio afecta la calidad de vida y da lugar a trastornos del sueño, y el que se prolonga en el tiempo puede requerir el uso de analgésicos a largo plazo. En la presente investigación, se redujo la frecuencia de alteración del sueño relacionada con el dolor en los pacientes tratados con pregabalina. Esto podría deberse, al menos en parte, a un efecto secundario de la pregabalina, dado que induce somnolencia.

El tiempo de tratamiento en los pacientes que recibieron pregabalina fue significativamente más corto en comparación con los tratados con AINE. El tratamiento con AINE no controló el dolor neuropático de forma eficaz.

No hubo diferencias significativas en la cantidad de analgésicos adicionales administrados durante la primera semana después de la cirugía. Se observó una reducción mayor del dolor en el grupo que recibió pregabalina debido al tratamiento adicional con AINE. Esto no sucedió al agregar otro AINE al grupo control. Por su parte, la pregabalina como monoterapia no disminuyó totalmente el dolor durante la primera fase



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

después de la cirugía. Esta fase se compone del dolor neuropático y del dolor nociceptivo. Por lo tanto, el uso de pregabalina junto con los AINE podría ser útil para controlar el dolor en la fase temprana posterior a la toracotomía.

La pregabalina disminuye el dolor neuropático luego de una toracotomía. También ayuda a mantener la calidad de vida al reducir los trastornos del sueño asociados con él. La combinación de AINE y pregabalina podría ser más eficaz como tratamiento analgésico que cualquiera de estos agentes usado como monoterapia.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145444

## 8 - Pregabalina para el Tratamiento de la Cefalea de Origen Cervical

Boudreau G, Marchand L

Canadian Journal of Neurological Sciences 41(5):603-610, Sep 2014

Actualmente se acepta que la cefalea puede tener origen en la columna cervical. Según los criterios diagnósticos establecidos por un grupo de expertos, la cefalea se origina en el cuello o en la región occipital e implica a los tejidos paravertebrales cervicales.

Se estima una prevalencia en la población general entre el 0.4% y el 2.5%. Dicha prevalencia se encuentra en alrededor del 20% en los sujetos con cefalea crónica diaria. La cefalea de origen cervical afecta a cuatro mujeres por cada hombre. Tiene un máximo de presentación alrededor de los 42 años.

Si bien su etiología es controvertida, se considera que ciertas estructuras implicadas en la génesis de la cefalea de origen cervical tienen su entrada sensorial a nivel de C1-C2-C3, y convergen en el núcleo espinal del nervio trigémino para formar el complejo trigémino-cervical. Esta es una vía final común para muchos tipos de cefalea. A pesar del impacto significativo de la cefalea de origen cervical, no existen muchas investigaciones que examinen el uso de fármacos para su tratamiento.

En la cefalea de origen cervical puede estar involucrada la lesión de nervios periféricos, lo cual puede conducir a dolor neuropático persistente con aparición de alodinia, hiperalgesia, hiperestesia, hipoestesia o disestesia.

Se ha informado en estudios experimentales que luego de la lesión de un nervio periférico se produce un aumento notorio de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio. A su vez, se demostró una mejora de la alodinia táctil secundaria a lesión neuropática con fármacos que tienen a dicha subunidad como objetivo. Dado que la pregabalina es un ligando potente de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio y tiene propiedades analgésicas, los autores consideraron que podría ser eficaz para reducir la frecuencia de las cefaleas crónicas de origen cervical unilateral secundaria a una radiculopatía a nivel de C2.

El estudio se realizó en un único centro, con un grupo control y fue a doble ciego. Se asignaron los pacientes a cada grupo en forma aleatoria. Para el diagnóstico de los pacientes se empleó el criterio del *Cervicogenic Headache International Study Group*. Todos los pacientes debían presentar signos clínicos de radiculopatía a nivel de C2 solamente en el lado doloroso. Los participantes fueron asignados al azar al grupo placebo o al grupo de tratamiento con pregabalina. La duración del estudio fue de 16 semanas, de las cuales 4 consistieron en el período de referencia y 12 semanas fueron de tratamiento activo.

Se evaluaron sujetos de 18 a 70 años con cefalea unilateral crónica de origen cervical. Entre los criterios de inclusión se requería que los pacientes tuvieran cefalea por más de tres meses, 15 o más días de cefalea en un período de cuatro semanas, cada día con cuatro o más horas de cefalea continua de intensidad moderada a grave. Esto se midió con una escala numérica y se definió como cefalea moderada a la que presentaba entre 4 y 7 puntos y grave a la que tenía entre 8 y 10 puntos. Todos los participantes eran refractarios al tratamiento convencional con neuromoduladores, relajantes musculares, antidepresivos tricíclicos y fármacos antiinflamatorios no esteroides.

Después de un período de 28 días, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a sus regímenes de tratamiento (pregabalina o placebo en una proporción 1:1) de acuerdo con una lista de aleatorización generada por computadora. Después de la asignación al azar durante tres períodos de diez días consecutivos se aumentó la dosis de la pregabalina. La dosis podía incrementarse en cuatro pasos (150 mg, 225 mg, 300 mg, 450 mg), pero sólo se redujo una vez (por un solo paso) durante la fase de escalonamiento.

No se observó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto a las variables demográficas. Se estudiaron los datos de 34 pacientes, 18 del grupo de pregabalina y 16 del grupo control.

El 67% de los sujetos eran mujeres. El 94% de los participantes eran de raza caucásica y el 6% eran hispanos. Dos individuos tenían el antecedente familiar de cefalea. Se observó un porcentaje mayor de abandono del estudio por falta de eficacia en el grupo control. La dosis máxima de pregabalina fue de 450 mg/día. Ambos grupos tuvieron en promedio 26 días de cefaleas. Este número se redujo a 16 días al final del estudio en el grupo de pregabalina y permaneció sin cambios en el grupo placebo. No se observó una diferencia significativa en cuanto a los días de cefalea durante el primer período estudiado de 28 días ( $p = 0.058$ ). Durante el segundo período, el grupo de pregabalina presentó significativamente menos días con cefalea, en comparación con el grupo placebo ( $p = 0.013$ ).

Se observó una diferencia significativa en cuanto a la intensidad de las cefaleas de origen cervical. Durante la fase de inicio del estudio, éstas fueron de intensidad moderada. En la fase de mantenimiento, para el grupo

de pregabalina, la intensidad del dolor cambió de moderada a leve y fue de corta duración, sobre todo al despertar. En comparación, en el grupo placebo la cefalea persistió con una intensidad moderada durante todo el día.

El 85% de los pacientes del grupo de pregabalina refirieron mejoría de la cefalea. Asimismo, sólo el 23% de los sujetos del grupo control notó mejoría.

No se observaron eventos adversos graves. El 35% de los sujetos que recibieron tratamiento con pregabalina presentó eventos adversos leves.

En la presente investigación, la pregabalina mejoró la frecuencia de días con cefalea en el segundo mes de tratamiento. Asimismo, redujo la intensidad de la cefalea de moderada a leve. Los sujetos tratados con pregabalina que presentaban signos de depresión o ansiedad mejoraron, posiblemente, debido a la reducción del dolor, la mejoría del sueño o debido a las propiedades ansiolíticas de pregabalina.

El 75% de los individuos del grupo control alcanzaron la dosis máxima de placebo de 450 mg/día. El 52% de los participantes que recibieron placebo abandonaron el estudio debido a la falta de eficacia.

Los eventos adversos más comunes fueron somnolencia, náuseas y edemas periféricos.

La selección de los pacientes en este estudio fue compleja debido a varias razones. Por un lado, no se incluyeron sujetos con migraña. Se excluyó a personas que hubiesen recibido tratamiento con pregabalina previamente y este fármaco se utiliza con frecuencia. Muchos sujetos se negaron a participar debido a la probabilidad del 50% de recibir placebo, dado que requerían un tratamiento activo para la cefalea crónica de origen cervical que se presentaba en forma diaria.

Tanto los pacientes del grupo placebo y del grupo de pregabalina tuvieron, en promedio, 26 días de cefaleas por mes al inicio del estudio. La diferencia entre el placebo y la pregabalina fue estadísticamente significativa sólo para la segunda mitad del período de mantenimiento. La pregabalina redujo en 10 días el número de días con cefalea por mes.

No existen estudios importantes sobre el uso de fármacos para la cefalea de origen cervical. En la experiencia clínica de los autores, la cefalea crónica de origen cervical parece no responder a la medicación habitual indicada para el tratamiento de esta complicación. Los pacientes con cefalea crónica de origen cervical que se presenta en forma diaria se ven gravemente afectados. Si bien éste fue un estudio de tamaño pequeño, los resultados positivos sugieren que se justifica realizar un ensayo multicéntrico con un mayor número de pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145446](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145446)

## 9 - Posible Asociación entre el Parkinsonismo y las Dilataciones Perivasculares

Yilmaz B, Toktas Z, Kilic T y colaboradores

Neurology India 62(3):334-335, May 2014

Los espacios perivasculares o de Virchow-Robin rodean a los vasos que egresan e ingresan desde y hacia el parénquima cerebral. Estos espacios se ubican en la piamadre y, si su diámetro es mayor de 1.5 cm, son definidos como variantes gigantes y pueden confundirse con infartos lacunares, tumores o infecciones quísticas. El diagnóstico erróneo se observa especialmente en pacientes que presentan síntomas neurológicos asociados.


A continuación, se describirá el caso correspondiente a un paciente con espacios perivasculares gigantes bilaterales a nivel de los ganglios basales y parkinsonismo.

Paciente de sexo femenino, de 54 años, diestra, con temblor asimétrico acentuado en la mano derecha y deambulación dificultosa de un año de evolución. Al examen neurológico presentó rostro inexpressivo, disminución de la frecuencia de parpadeo y del balanceo del brazo derecho, hipofonía, micrografía, signo de rueda dentada derecho, bradicinesia, temblor y dificultades para deambular. La aplicación de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* arrojó un puntaje total de 36.

La tomografía computarizada (TC) permitió observar quistes multilobulares bilaterales no calcificados a nivel de los ganglios basales. La resonancia magnética (RM) mostró imágenes similares a las observadas mediante la TC, isointensas frente al líquido cefalorraquídeo (LCR), sin refuerzo tras la inyección de un medio de contraste. El estado del tejido adyacente a los quistes indicó un efecto de masa. No se observaron malformaciones vasculares, hidrocefalia o infecciones del sistema nervioso central. El diagnóstico realizado sobre la base de dichos hallazgos fue espacio perivascular gigante. La paciente recibió tratamiento con pramipexol en 3 dosis de 1 mg. Luego de 10 meses de seguimiento, se observó un alivio sintomático significativo.

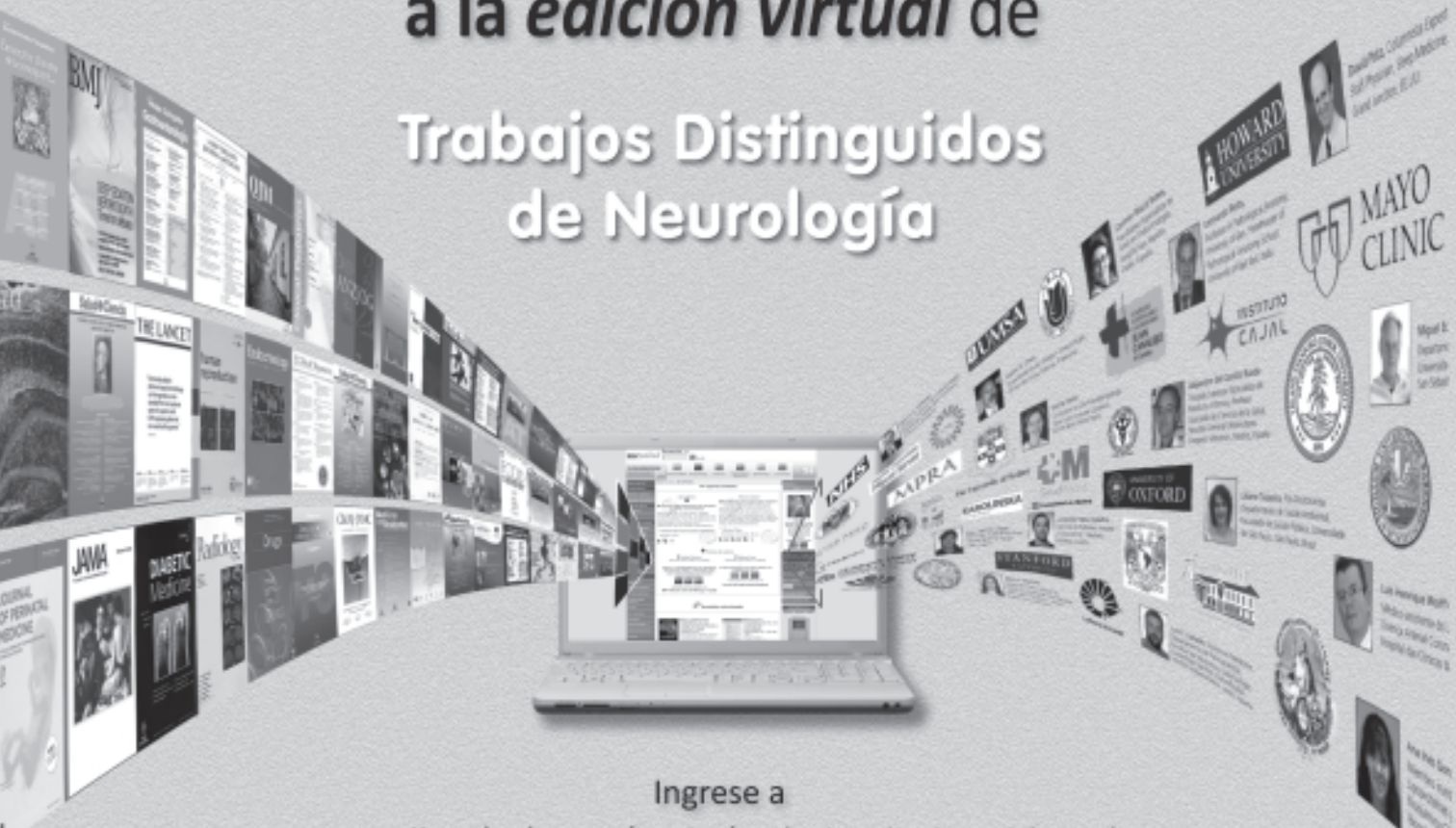
Los espacios perivasculares tienen un diámetro de 1 a 2 mm y rodean a las estructuras vasculares cerebrales. Fueron descritos por Rudolf Virchow en 1851 y Charles Philippe Robin en 1859. Su estructura difiere según rodeen a arterias o venas y de acuerdo con su ubicación superficial o profunda. La visualización de los espacios perivasculares mejoró con la utilización de la RM ponderada en T2. En la actualidad se considera que los espacios perivasculares funcionan como vías de drenaje para el líquido cerebral intersticial y cumplen funciones inmunológicas vinculadas con la microglía. La resonancia magnética permite observar la isointensidad de los espacios perivasculares en comparación con el LCR y la ausencia de refuerzo ante la administración de contraste.

Los espacios perivasculares dilatados deben diferenciarse frente a otros cuadros. Mientras que los infartos lacunares quísticos se observan

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

preferentemente en la sustancia blanca, los espacios perivasculares dilatados generalmente se ubican a nivel de los ganglios basales. A diferencia de los infartos quísticos, los espacios perivasculares dilatados poseen un contorno redondeado definido. Las infecciones quísticas provocadas por parásitos pueden estar calcificadas, en tanto que esta característica no se observa en los espacios perivasculares. Además, los análisis de laboratorio son de utilidad para diagnosticar infecciones. Es posible que los espacios perivasculares se encuentren rodeados por una zona hiperintensa que puede sugerir la presencia de un tumor, aunque la RM espectroscópica permite realizar el diagnóstico diferencial.

Las características clínicas de los pacientes que presentan espacios perivasculares gigantes dependerán de la ubicación de estos últimos. Por ejemplo, si la lesión se ubica cerca de las vías de circulación del LCR, el paciente puede presentar hidrocefalia. En este caso, el tratamiento quirúrgico aliviará la sintomatología, aunque no modificará el tamaño del quiste. Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la relación entre los espacios perivasculares y la aparición de convulsiones.

Es posible que la paciente descrita haya presentado un cuadro de parkinsonismo vinculado con la ubicación de los espacios perivasculares en los ganglios basales y la compresión bilateral de las vías extrapiramidales. No obstante, no es posible excluir la comorbilidad con otra enfermedad. Si bien podría ser de utilidad realizar estudios prospectivos al respecto, no se cuenta con una cantidad suficiente de casos clínicos para llevarlos a cabo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145436](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145436)

## 10 - La Dieta Influye sobre el Riesgo de Enfermedad de Alzheimer

Mosconi L, Murray J, de Leon M y colaboradores

*Journal of Prevention of Alzheimer Diseases* 1(1):23-32, Jun 2014

Cada vez existe más información que indica la asociación entre la dieta y el riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA). Concretamente, la dieta mediterránea (DM) se asoció con la disminución del riesgo de EA. Este tipo de dieta se caracteriza por un nivel elevado de consumo de vegetales y una ingesta moderada de lácteos, pescados y aves. La fuente principal de grasas monoinsaturadas en la DM es el aceite de oliva, el consumo de vino es moderado y la carne roja y los alimentos procesados se ubican entre los productos menos ingeridos.

En la actualidad, la DM se considera una de las más sanas del mundo y se asocia con la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad en general.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la existencia de diferencias de espesor cortical según el nivel de cumplimiento de la DM. Las regiones cerebrales evaluadas mediante resonancia magnética (RMN) fueron aquellas vinculadas con la fisiopatología de la EA.

Participaron 52 individuos de 25 a 72 años, con un nivel normal de funcionamiento cognitivo. Todos fueron evaluados mediante un examen físico. Asimismo, se aplicaron las escalas *Clinical Dementia Rating*, *Global Deterioration Scale*, *Mini-Mental State Examination*, *Hamilton Depression Scale* y *Modified Hachinski Ischemia Scale*. No se incluyeron pacientes con diabetes, tabaquismo u obesidad. Otros parámetros de interés fueron la sensibilidad a la insulina, la presión arterial, el antecedente familiar de EA y el genotipo vinculado con la apolipoproteína E (ApoE).


Las características de la dieta se evaluaron mediante el *61-item Harvard/Willett's Semi-quantitative Food Frequency Questionnaire*. La exploración mediante RMN permitió estimar el espesor de la corteza cerebral en regiones de interés asociadas con cambios atróficos en presencia de EA. Dichas regiones incluyeron la corteza entorrinal, la corteza orbitofrontal inferior, el lóbulo parietal inferior, la corteza temporal media e inferior y la corteza cingulada posterior. Finalmente, se estimó el volumen intracraneal total con el fin de incluir el tamaño cerebral en los análisis realizados.

El 39% y 61% de los participantes presentaron un nivel elevado (DM+) y bajo (DM-) de cumplimiento de la DM, respectivamente. Los grupos no difirieron significativamente en términos clínicos, demográficos, neuropsicológicos y genéticos. El grupo DM- presentó una frecuencia superior de hipertensión arterial en comparación con el grupo DM+.

En cuanto a los resultados de la RMN, el grupo DM+ presentó un grosor mayor de la corteza cerebral en las regiones de interés en comparación con el grupo DM-. La diferencia entre ambos grupos fue más acentuada al considerar la corteza orbitofrontal, la corteza entorrinal y la corteza cingulada posterior en el hemisferio izquierdo. También se observó una diferencia no significativa al considerar la corteza cingulada posterior del hemisferio derecho.

Los resultados de la RMN no se asociaron en forma significativa con el sexo, el nivel educativo y el antecedente familiar de EA.

El genotipo ApoE interactuó en forma significativa con la DM. Concretamente, los individuos con un genotipo ApoE4- presentaron un nivel mayor de cumplimiento de la DM y un espesor más elevado de la corteza cerebral en las regiones de interés en comparación con el resto de los pacientes. El índice de masa corporal, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial no influyeron significativamente sobre los parámetros evaluados mediante la RMN ni interactuaron con el nivel de cumplimiento de la DM.

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

El aumento del puntaje correspondiente a la DM se relacionó en forma significativa con el aumento del espesor de las cortezas orbitofrontal, entorrinal y cingulada posterior del hemisferio izquierdo. El aumento del puntaje de la DM también se vinculó con la disminución del índice cintura-cadera y, en menor medida, con la disminución de los niveles plasmáticos de insulina y triglicéridos. No se hallaron asociaciones significativas entre el puntaje correspondiente a la DM y los parámetros neuropsicológicos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el nivel bajo de cumplimiento de la DM se asoció con la disminución del espesor cortical en regiones cerebrales importantes en términos de EA en comparación con el nivel elevado de cumplimiento de la DM. Dichos hallazgos tuvieron lugar en el hemisferio cerebral izquierdo, especialmente en las cortezas orbitofrontal, entorrinal y cingulada posterior. Además, los resultados no se relacionaron con las características clínicas y demográficas de los pacientes. Los resultados obtenidos coincidieron con lo informado en otros estudios.

Es sabido que la atrofia cerebral se asocia con el inicio de los síntomas clínicos relacionados con la EA. En consecuencia, puede sugerirse que los cambios patológicos vinculados con la EA se encuentran influenciados por la dieta. También se conoce la asociación entre el genotipo ApoE y el riesgo de EA. De acuerdo con los resultados obtenidos en el grupo DM+, el genotipo ApoE4- se asoció con un espesor cortical superior en comparación con el genotipo ApoE4+; esto no se observó en el grupo DM-. Es posible que la dieta influya en mayor medida sobre los pacientes con un genotipo ApoE4- y que los individuos con un genotipo ApoE4+ presentarán atrofia cerebral sin importar la dieta. Es decir, los pacientes con un genotipo ApoE4- que no siguen la DM tienen riesgo superior de presentar cambios cerebrales relacionados con la EA. En coincidencia, en estudios anteriores se halló un beneficio superior asociado con la actividad física en pacientes con un genotipo ApoE4- en comparación con aquellos con un genotipo ApoE4+. De todos modos, es necesario contar con investigaciones adicionales para obtener resultados definitivos, señalan los autores.

Hasta el momento se desconocen los mecanismos responsables de la asociación entre la DM y el espesor cortical. Es posible que la DM ejerza un efecto protector independiente de otros factores de riesgo de EA. Como ya se mencionó, es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas sobre la asociación entre la DM y el espesor de las regiones corticales más relacionadas con la fisiopatología de la EA.

La DM puede ejercer un efecto protector ante la aparición de EA. Concretamente, el incumplimiento de la DM se asoció con mayor nivel de atrofia en regiones de la corteza cerebral involucradas en la fisiopatología de la EA. En consecuencia, se recomienda evaluar la utilidad de la modificación de las características de la dieta con el fin de prevenir la EA.

## 11 - Beneficios de la Pregabalina en Presencia de Traumatismo Cerebral

Calikoglu C, Aytekin H, Cakir M y colaboradores

Medical Science Monitor 21:813-820, 2015

La frecuencia de traumatismo cerebral es creciente en todo el mundo. Este cuadro generalmente se vincula con accidentes de tránsito, aunque también se observa en individuos que sufren caídas, asaltos o accidentes deportivos. Si bien en general los pacientes sobreviven al traumatismo, las consecuencias negativas sobre la calidad de vida pueden ser notorias. De hecho, puede observarse un deterioro motor, cognitivo y emocional generado por el daño cerebral.

El daño cerebral primario en pacientes que sufren un traumatismo cerebral se debe a las consecuencias mecánicas directas del trauma. En cambio, el daño cerebral secundario tiene lugar como consecuencia de mecanismos fisiopatológicos que incluyen la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y el nitrosativo, la despolarización periférica al infarto, la inflamación, la apoptosis y la disfunción mitocondrial, entre otros. Estos procesos secundarios se observan una vez transcurridas horas o días desde el traumatismo. El aumento de la presión intracraneal provocado por el edema cerebral, la inflamación y la excitotoxicidad contribuye con la morbimortalidad. En consecuencia, es fundamental aplicar un tratamiento adecuado y oportuno.

La pregabalina es un análogo estructural del GABA que se une a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. Esto resulta en la disminución del flujo de calcio y de la liberación de neurotransmisores excitatorios ante la despolarización neuronal. Su acción terapéutica incluye efectos anticonvulsivos, analgésicos y ansiolíticos. Además, la pregabalina es transportada por el mismo sistema que los aminoácidos grandes a nivel intestinal y de la barrera hematoencefálica.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antiedematosos de la pregabalina en presencia de traumatismo cerebral.

La investigación se llevó a cabo en 40 ratas macho adultas Sprague-Dawley, de 300 a 350 g de peso, que fueron divididas en 4 grupos según la generación de trauma encefálico y la administración de pregabalina. Esto resultó en la conformación de los grupos: trauma (T), trauma + pregabalina (T+P), pregabalina (P) y control (C). La inducción de trauma encefálico tuvo lugar luego de administrada la anestesia. Una vez asegurada la función respiratoria, los animales fueron ubicados en sus jaulas. El tratamiento con pregabalina consistió en la administración de 25 mg/kg por vía intraperitoneal luego de 30 minutos y 12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas del traumatismo y la resucitación.

Una vez transcurridas 84 horas desde el traumatismo se obtuvieron muestras de sangre intracardíaca y se sacrificó a los animales con el fin de analizar el tejido cerebral desde el punto de vista histopatológico.



Las regiones analizadas incluyeron el hipocampo, la protuberancia y el cerebelo, cuyas muestras fueron fijadas y teñidas con la técnica de hematoxilina y eosina. Los parámetros de interés incluyeron la gravedad de las hemorragias, el edema, la inflamación, la mielinólisis, el daño neuronal y axonal y la congestión vascular.

En general, el edema se ubicó en la región periventricular y las hemorragias a nivel subpial, en el parénquima y los ventrículos. En el grupo C se observó edema en 4 animales, hemorragia subpial en 3 animales y daño neuronal en un animal. Además, se detectaron 2 casos de inflamación. En el grupo T se detectó edema en 2 animales, hemorragia parenquimatosa en un animal y hemorragia subpial, parenquimatosa y ventricular en 9 animales. La inflamación y el daño neuronal estuvieron presentes en todos los ejemplares. El grupo P incluyó 6 casos de edema, 3 casos de inflamación y 3 casos de hemorragia subpial. Finalmente, el grupo T+P incluyó 4 animales con edema, 5 con hemorragia subpial y parenquimatosa, 2 animales con hemorragia subpial, parenquimatosa y ventricular y uno con hemorragia subpial. La inflamación tuvo lugar en 3 casos, en tanto que el daño neuronal se observó en 6 casos.

La evaluación histopatológica indicó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto al nivel de edema, inflamación, daño neuronal y hemorragias. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos C y P, entre los grupos C y T+P y entre los grupos P y T+P. En cambio, el grupo C difirió significativamente del grupo T con respecto a todas las variables evaluadas. Lo mismo se observó al comparar los grupos T y T+P y T y P. Los autores concluyeron que la pregabalina tuvo un efecto significativamente favorable en términos de neuroprotección y disminución del nivel del edema.

El tratamiento de los pacientes que sufren un traumatismo encefálico tiene como objetivos principales recuperar el equilibrio neurológico y sistémico y conocer el nivel de daño neurológico a la brevedad. Con dicho fin se intenta asegurar una perfusión cerebral suficiente, disminuir la presión intracraneana y prevenir el daño cerebral secundario. Esto disminuye significativamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Luego del traumatismo encefálico se observa un aumento del nivel extracelular de glutamato que genera un nivel excesivo de excitación con la consiguiente muerte celular. Esto se relaciona con el aumento del nivel intracelular de calcio, la formación de radicales libres, la peroxidación lipídica y la activación de la síntesis de óxido nítrico. Además, el exceso de calcio intracelular afecta la fosforilación oxidativa, aumenta el nivel de enzimas implicadas en la formación de radicales libres, modifica el metabolismo y causa muerte celular.

Como ya se mencionó, la pregabalina es un análogo estructural del GABA. No obstante, no actúa mediante un mecanismo gabaérgico, sino que se une a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. Como resultado, disminuye el flujo de calcio y la liberación de aminoácidos excitatorios, con la consiguiente disminución del daño

cerebral secundario. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la pregabalina resultó eficaz para prevenir el edema, la inflamación y el daño neuronal postraumático.

La pregabalina disminuye el edema y la inflamación y tiene un efecto neuroprotector luego del traumatismo cerebral en animales de experimentación. En consecuencia, es posible que este fármaco resulte beneficioso en pacientes que sufren un traumatismo cerebral agudo.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/147149](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/147149)

## 12 - Tratamiento de las Convulsiones Parciales Infantiles

Zamani G, Tavasoli A, Ahmadvand A y colaboradores

*Iranian Journal of Psychiatry* 24(1):100-104, Feb 2014

La epilepsia es una enfermedad crónica prevalente. Se estima que en el mundo la padecen 50 000 000 de personas. Las convulsiones parciales son más frecuentes que las generalizadas, tanto en los niños como en los adultos. La enfermedad puede asociarse con discapacidades neurológicas.

En relación con el enfoque de las convulsiones parciales en los niños, la mitad de los casos responden al primer tratamiento instaurado. Con un segundo fármaco, se controlan entre el 60% y el 70% de los casos. En el 30% restante, la enfermedad se clasifica como epilepsia refractaria al tratamiento y su control es difícil. La epilepsia refractaria puede, en ocasiones, estar asociada con trastornos cognitivos y de la conducta, afectando el desarrollo psicosocial del niño.

Si bien algunos enfermos responden bien al tratamiento quirúrgico, sus indicaciones aún no son precisas, por lo que en la actualidad, la principal estrategia terapéutica se basa en el uso de fármacos antiepilépticos. El objetivo del tratamiento farmacológico es obtener el control completo de las crisis convulsivas, con efectos adversos mínimos.

La pregabalina es un fármaco antiepiléptico de estructura similar a la del gabapentín. En 2005, la *Food and Drug Administration* estadounidense aprobó la pregabalina como tratamiento complementario de la epilepsia parcial, la neuralgia posherpética y la fibromialgia. En estudios clínicos controlados se demostró su efectividad para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central y del trastorno de ansiedad generalizada.

El fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa en el sistema nervioso central atenuando la despolarización inducida por el pasaje de calcio en los terminales nerviosos, de manera que disminuyen los niveles de glutamato, noradrenalina y sustancia P circulantes.

Su comportamiento farmacológico y farmacocinético es predecible y no presenta diferencias entre distintos pacientes. La pregabalina tiene una absorción buena

luego de su administración por vía oral. Alcanza el nivel máximo plasmático en una hora, y luego de 24 a 48 horas de administración regular mantiene niveles séricos estables.

El objetivo de esta investigación fue estudiar la eficacia y la seguridad del uso de pregabalina como tratamiento complementario de las convulsiones parciales refractarias en niños iraníes.

Los autores diseñaron un estudio abierto, que incluyó pacientes de 18 años o menos con diagnóstico de convulsiones parciales según la clasificación de 1981 de la *International League against Epilepsy* (ILAE), cuyas crisis convulsivas no hubieran sido controladas con monoterapia o un tratamiento anticonvulsivo de combinación. Entre los criterios de exclusión estuvieron la insuficiencia renal, las ausencias, el estado epiléptico, el síndrome de Lennox-Gastaut, las convulsiones mioclónicas o las enfermedades neurometabólicas.

La investigación se dividió en 3 fases: en la primera, el paciente, sus padres o cuidadores registraron cuántos episodios convulsivos se presentaban por día y por semana, durante 6 semanas (fase basal). En la segunda etapa, de 2 semanas de duración, se comenzó la administración progresiva de pregabalina, en dosis flexibles de 25 a 75 mg/día, hasta alcanzar una dosis adecuada (máximo 450 mg/día), según la respuesta clínica. En la tercera etapa, o fase de observación, se mantuvo el tratamiento durante 12 semanas.

Se realizaron consultas en las semanas 2, 4, 8 y 12 para evaluar la tasa de episodios convulsivos y los efectos adversos. La meta fue lograr una disminución del 50% de la frecuencia de las convulsiones registradas en la fase basal.

El estudio se llevó a cabo en un hospital pediátrico de Teherán, Irán, desde junio de 2011 hasta marzo de 2012. Fueron incluidos 29 niños con diagnóstico de epilepsia parcial gravemente resistente al tratamiento farmacológico. Las edades de las 14 niñas y los 15 niños variaron entre 1.3 y 17.5 años, con un promedio de 8 años aproximadamente.

El 51.7% de los pacientes tenía antecedentes familiares de enfermedad epiléptica y el 20%, de convulsiones febriles. Un 55.2% refirió problemas durante el parto y en la etapa perinatal, como asfíxia, hemorragia intracerebral y aspiración de meconio.

En el 79.3% de los niños la enfermedad fue secundaria, mientras que en el 20.7% de los casos se consideró idiopática. En 6 enfermos se observó la presencia de enfermedades psiquiátricas concomitantes.

Los fármacos anticonvulsivos utilizados con mayor frecuencia fueron el ácido valproico, la carbamazepina, el fenobarbital y el topiramato. En más de la mitad de los casos (62.1%) los niños estaban recibiendo 3 o más antiepilépticos y 2 en el 34.5%.

Los efectos adversos referidos fueron: mareos, ataxia, aumento de peso, somnolencia, visión borrosa, babeo y agitación. Todos los síntomas fueron leves a moderados y en general se redujeron en forma gradual.

Se obtuvo un 36% de disminución en la frecuencia de las convulsiones. El porcentaje de los pacientes que obtuvo el 50% de reducción en la frecuencia de las

crisis fue de 51.7% ( $p < 0.0001$ ). No se encontraron diferencias significativas en los resultados según la presencia o ausencia de antecedentes familiares.

Los estudios relacionados con las causas de las convulsiones parciales refractarias al tratamiento son insuficientes. La pregabalina forma parte del grupo de los nuevos anticonvulsivos creados como tratamiento complementario en ese tipo de convulsiones, pero no es eficaz en las convulsiones generalizadas ni en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Las tasas de respuesta obtenidas en otros estudios oscilaron entre el 31.3% y el 52%. En esta investigación se obtuvo una disminución en la frecuencia de las crisis del 36%. La flexibilidad de la dosificación permitió ajustar la dosis para cada caso individual. El fármaco se consideró seguro y los efectos adversos de tipo neurológico se relacionaron con la dosis.

Un perfil aceptable en relación con los efectos adversos es importante para el tratamiento de la epilepsia, en particular cuando se deben administrar 2 o más fármacos, considerando que el tratamiento múltiple puede asociarse con un aumento de la toxicidad.

Entre las limitaciones del estudio los autores refirieron que el período de seguimiento fue breve y que no se contó con un grupo control. Sin embargo, la investigación aportó una experiencia de la introducción del fármaco en la práctica clínica en un área temática en la que se carece de suficientes estudios pediátricos a nivel internacional.

En los niños iraníes con diagnóstico de convulsiones parciales refractarias al tratamiento, el uso de la pregabalina como fármaco anticonvulsivo complementario fue seguro y tuvo una eficacia aceptable en la disminución de la frecuencia de los episodios epilépticos.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147150](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147150)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (2015) 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.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.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	Estudio molecular por PCR múltiple anidada...	● Dra. L. Sánchez Chapul. Instituto Nacional de Rehabilitación, Col. Arenal de Guadalupe, Av. México Xochimilco 289, 14389, México D.F., México
1	Aumento de la Conectividad Funcional...	● Dr. A. Hafkemeijer. Department of Radiology, Leiden University, Leiden, Países Bajos
2	Estudios Neurobiológicos sobre la Relación...	● Dr. U. Bonuccelli. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, 56126, Pisa, Italia
3	¿Las Fluctuaciones de los Niveles de Melatonina...	● Dr. Y. Wu. Anesthesia Department, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing, China
4	Alteración de la Conectividad Cerebral...	● Dr. M. Daianu. Department of Neurology, Imaging Genetics Center, Laboratory of Neuro Imaging, UCLA School of Medicine, Los Angeles, California, EE.UU.
5	Agregado de Pregabalina en Pacientes con Dolor...	● Dr. J. L. de la Calle. Pain Unit, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España
6	Perfil de Efectos Adversos del Levetiracetam en Casos...	● Dr. G. K. Mbizvo. Institute for Ageing and Chronic Disease, University of Liverpool, L69 3GA, Liverpool, Reino Unido
7	La Pregabalina Reduce el Dolor Posoperatorio...	● Dr. N. Matsutani. Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, 173-8605, Tokio, Japón
8	Pregabalina para el Tratamiento de la Cefalea...	● Dr. G. P. Boudreau. Centre de Neurologie Ambulatoire, CHUM-Hôpital Notre-Dame, Montreal, Quebec, Canadá
9	Posible Asociación entre el Parkinsonismo...	● Dr. B. Yilmaz. Department of Orthopedics Spine Center, University of California, San Francisco, California, EE.UU.
10	La Dieta Influye sobre el Riesgo de Enfermedad...	● Dr. L. Mosconi. New York University School of Medicine, NY 10016, Nueva York, EE.UU.
11	Beneficios de la Pregabalina en Presencia...	● Dr. C. Calikoglu. Department of Neurosurgery, Atatürk University, Erzurum, Turquía
12	Tratamiento de las Convulsiones Parciales Infantiles	● Dr. A. Tavasoli. Children's Medical Center Hospital, 14194, Teherán, Irán

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (2015) 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	¿Cuáles de estas afirmaciones, relacionadas con las quejas subjetivas de memoria en adultos mayores, es correcta?	A) Es frecuente demostrar el déficit de memoria en pruebas cognitivas. B) Se consideran la fase inicial de la enfermedad de Alzheimer u otras demencias. C) Se asocian con atrofia cerebral. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de las siguientes es correcta con respecto a la infección por <i>Toxoplasma gondii</i> en un individuo inmunocompetente?	A) Puede ser asintomática. B) Es poco frecuente el daño multiorgánico. C) Se puede presentar con sintomatología leve. D) Todas son correctas.
3	Señale la opción correcta sobre la disfunción cognitiva posquirúrgica en ancianos:	A) No se relaciona con el nivel de mortalidad. B) No afecta el funcionamiento social de los pacientes. C) Puede relacionarse con la modificación del nivel de melatonina. D) Ninguna es correcta.
4	¿Cuál de las siguientes características se observan en pacientes con enfermedad de Alzheimer?	A) Alteraciones de las conexiones cerebrales. B) Ausencia de alteración del hemisferio izquierdo. C) Asimetría de las redes neuronales que disminuye a medida que progresa la enfermedad. D) Trastornos predominantes en el hemisferio derecho.
5	A excepción de la pregabalina, ¿qué fármacos son más frecuentes en el esquema terapéutico de los pacientes con dolor neuropático no controlado?	A) Opioides, corticoides y antiinflamatorios no esteroides. B) Opioides, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroides. C) Corticoides, antidepresivos y anticonvulsivos. D) Opioides, antidepresivos y corticoides.
6	Señale la opción correcta sobre los efectos adversos conductuales del levetiracetam:	A) Son muy frecuentes en todos los grupos etarios. B) Son infrecuentes en niños. C) Son más frecuentes en niños que en adultos. D) Son más frecuentes en adultos que en niños.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Se asocian con atrofia cerebral.	Las quejas subjetivas de memoria en personas mayores es un motivo de consulta frecuente. Se definen por la presencia de quejas mnésicas sin déficit significativo en pruebas neuropsicológicas. Pueden asociarse con la presencia de depresión y con mayor riesgo de evolución a demencia. Las investigaciones más recientes mediante neuroimágenes revelaron que estos pacientes tienen mayor atrofia cerebral.	C
2	Todas son correctas.	En los individuos inmunocompetentes, el espectro clínico va desde una infección asintomática o sintomática leve, hasta una infección con compromiso multiorgánico grave.	D
3	Puede relacionarse con la modificación del nivel de melatonina.	Existe una correlación entre la fluctuación de los niveles endógenos de melatonina y la disfunción cognitiva posquirúrgica en ancianos. Este cuadro se asocia con una disminución de la mortalidad y con una disfunción social.	C
4	Alteraciones de las conexiones cerebrales.	La enfermedad de Alzheimer se asocia con alteraciones de las conexiones cerebrales, especialmente a nivel del hemisferio izquierdo, que afectan la topología de las redes neuronales.	A
5	Opioides, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroides.	En un estudio se comprobó que el 97% de los pacientes asoció pregabalina con un tratamiento analgésico previo; casi las tres cuartas partes de estos pacientes recibieron hasta 4 drogas para el control del dolor; entre ellas opioides, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroides.	B
6	Son más frecuentes en niños que en adultos.	Los efectos adversos conductuales del levetiracetam son infrecuentes y no significativos en pacientes adultos sin antecedentes psiquiátricos. En cambio, serían más frecuentes en la población pediátrica.	C