

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurología

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

Volumen 5, Número 1, Junio 2016

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - El activador tisular del plasminógeno contribuye a los procesos de inflamación microglial
Pilar Navarro 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - La Utilización de los Localizadores de la Resonancia Magnética Funcional para Mejorar la Estimación de la Fuente del EEG/EMG
Cottreau B, Ales J, Norcia A
Journal of Neuroscience Methods 250:64-73, 2015 6

2 - Depresión Asociada con las Citoquinas Inflamatorias
Lotrich F
Brain Research 1617:113-125, 2015 7

3 - Interacción entre el Hipocampo y la Corteza Cerebral durante la Toma de Decisiones
Yu J, Frank L
Neurobiology of Learning and Memory 117:34-41, Ene 2015 9

4 - La Higiene y otros Factores de la Infancia que Influyen sobre la Función del Sistema Inmunitario
Rook G, Lowry C, Raison C
Brain Research 1617:47-62, 2015 10

5 - Base Neuropatológica de las Manifestaciones no Motoras de la Enfermedad de Parkinson
Adler C, Beach T
Movement Disorders, Mar 2016 12

6- Tratamiento Farmacológico de las Comorbilidades Psiquiátricas en Pacientes con Epilepsia
Mula M
Pharmacological Research 107:147-153, Mar 2016 14

Novidades seleccionadas

7 - Beneficios del Tratamiento con Modafinilo o Armodafinilo en Pacientes con Apnea del Sueño
Kuan Y, Wu D, Huang Y y colaboradores
Clinical Therapeutics 38(4):874-888, Abr 2016 18

8 - Seguridad y Eficacia del Armodafinilo en Pacientes Bipolares
Ketter T, Amchin J, Frye M, Gross N
Journal of Affective Disorders 197:51-57, Jun 2016 19

9 - Reconocimiento de las Emociones en la Demencia Frontotemporal
Bora E, Valakoulis D, Walterfang M
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, Abr 2016 20

10 - Expresión Cutánea de Proteínas en las Enfermedades Neurodegenerativas
Rodríguez-Leyva L, Chi-Ahumada E, Jiménez-Capdeville M y colaboradores
Annals of Clinical and Translational Neurology 3(3):191-199, Ene 2016 22

11 - El Patrón de Atrofia Cerebral es Diferente en Presencia de Envejecimiento o de Demencia
Habes M, Janowitz D, Davatzikos C y colaboradores
Translational Psychiatry, Abr 2016 24

Más novedades seleccionadas 25-27
Contacto directo 28
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29-30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	1, 10
Anestesiología	12
Bioquímica	10
Cuidados Intensivos	13
Diagnóstico por Imágenes	1
Farmacología	6-8, 12
Genética Humana	A, 5
Geriatría	5, 9, 11
Gerontopsiquiatría	9, 11
Informática Biomédica	1
Inmunología	A, 2, 4
Medicina Familiar	6, 9
Medicina Farmacéutica	8
Medicina Interna	5-7, 9, 12
Oncología	12
Pediatría	4, 13
Psicofarmacología	6, 8
Psiquiatría Clínica de Adultos	2, 8
Salud Mental	A, 2-4, 6-9, 11





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 - El activador tisular del plasminógeno contribuye a los procesos de inflamación microglial

The tissue plasminogen activator contributes to the processes of microglial inflammation

Pilar Navarro

Investigadora Principal, Institut Hospital del Mar D'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

David Pineda Tomás, Investigador Posdoctoral, IMIM, Barcelona, España

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

La inflamación de las células de la glía es un contribuyente clave en la muerte celular en diferentes enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer. El activador tisular del plasminógeno (tPA) es una proteasa serina extracelular secretada principalmente por las células endoteliales y que participa en la fibrinólisis, pero también es conocida su función como citoquina, pues puede unirse a receptores celulares.

El tPA está también presente en el parénquima cerebral y se expresa tanto en neuronas como en las células de la glía. En este trabajo demostramos que el tPA es necesario para la inflamación (medida como liberación de factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa] de la glía inducida por el péptido Abeta (el mayor componente de las placas seniles en pacientes con enfermedad de Alzheimer). Así, cultivos primarios de glía (tanto de glía mixta como de microglía pura) de ratones deficientes en la proteína tPA (*knockout*, tPA *-/-*) tratados con Abeta presentan una drástica disminución de la inducción de TNF-alfa; la adición de tPA recombinante exógeno (rtPA) en los cultivos tPA $-/-$ restablece la respuesta inflamatoria. Una vez demostrado que el tPA está implicado en la inflamación mediada por Abeta en las células gliales, nos propusimos estudiar qué mecanismos moleculares podrían estar implicados en la activación de las células de la glía. Se ha descrito que las vías de las MAP quinasas participan en mecanismos de activación glial, así como otras vías como AKT. Al tratar cultivos de glía mixta y microglía con rtPA comprobamos una activación dependien-

te del tiempo de las vías de ERK, JNK y AKT. No observamos activación de la vía p38. es interesante destacar que cuando tratamos los cultivos de glía mixta y los cultivos de microglía pura con un mutante no catalítico de tPA (S481tPA) obtuvimos los mismos resultados que con el tPA recombinante completo, lo que indica que la activación de estas vías de señalización es independiente de la actividad catalítica de tPA. Además, al bloquear las vías con drogas inhibitoras específicas (U0126, inhibidor de la vía de ERK, JNK11, inhibidor de JNK y Wortmannin, inhibidor de AKT), en ambos cultivos, observamos que el bloqueo de las vías de ERK y JNK reducía significativamente la activación de las células de la glía, mientras que el bloqueo de la vía de AKT provocaba un incremento de la inflamación, lo que sugiere que la vía AKT actuaría como vía compensatoria para evitar un exceso de activación de las células gliales. Demostramos así que el tPA induce la activación de la microglía con su función no catalítica, lo que resulta en un incremento de TNF-alfa, liberación de óxido nítrico y activación de las vías MAP quinasa y AKT. Estudiamos también qué receptores podrían estar implicados en esta activación de las células de la glía. Nuestro grupo identificó previamente que los receptores anexina A2 (AnxA2) y galectina 1 (Gal1) están implicados en la activación de ERK en células pancreáticas tratadas con tPA. Primero comprobamos que ambos receptores se expresaban en nuestros cultivos de glía mixta y microglía pura, y confirmamos por experimentos de *pull-down* que ambos receptores se unían al tPA en estas células. Para estudiar su posible papel en las vías de señalización antes mencionadas utilizamos cultivos de glía en los que anulamos la expresión de estos receptores (mediante ARN de interferencia para AnxA2 o a partir de animales *knockout* Gal1 *-/-*).

El tratamiento con tPA de estos cultivos deficientes en AnxA2 o Gal1 resultó en una drástica reducción de la activación de las vías de ERK, JNK y AKT en ambos casos. Demostramos así que tanto AnxA2 como Gal1 son dos de los receptores que forman parte de la acti-

vacación de la respuesta inflamatoria mediada por el tPA en las células gliales. Este estudio demuestra el importante papel del tPA en la inflamación de la glía y ofrece

nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades en las que la neuroinflamación desempeña un papel clave, como la enfermedad de Alzheimer.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicalud.com

Cómo citar este artículo

Navarro P, Pineda Tomás D. El activador tisular del plasminógeno contribuye a los procesos de inflamación microglial. Trabajos Distinguidos Neurología 5(1):4-5, Jun 2016.

How to cite this article

Navarro P, Pineda Tomás D. The tissue plasminogen activator contributes to the processes of microglial inflammation. Trabajos Distinguidos Neurología 5(1):4-5, Jun 2016.

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 - La Utilización de los Localizadores de la Resonancia Magnética Funcional para Mejorar la Estimación de la Fuente del EEG/EMG

Cottreau B, Ales J, Norcia A

Université de Toulouse, Toulouse, Francia

[How to Use fMRI Functional Localizers to Improve EEG/MEG Source Estimation]

Journal of Neuroscience Methods 250:64-73, 2015

Esta revisión describe una técnica avanzada para la imagenología del electroencefalograma y del electromiograma, que utiliza regiones de interés definidas funcionalmente por resonancia magnética funcional, para restringir el problema de la localización de la fuente.

Los orígenes corticales de las mediciones obtenidas por el electroencefalograma o el electromiograma (EEG/EMG) pueden estimarse al resolver un problema de imagen inversa, en el que las fuentes desconocidas se distribuyen en la corteza cerebral, con orientaciones fijas y ortogonales a la superficie local. Se requieren varios miles de fuentes para modelar con precisión las circunvoluciones cerebrales de la variedad matemática cortical, pero sólo se dispone de alrededor de 100 mediciones. El procedimiento de inversión, extremadamente complejo, tiene infinidad de soluciones. En las últimas 2 décadas, la aparición de técnicas de imagenología funcional, en especial la resonancia magnética funcional (RMf), ha abierto nuevas perspectivas para mejorar la localización de las fuentes del EEG/EMG. Se propuso que las secuencias BOLD (*blood-oxygen-level dependent*), obtenidas de los mismos experimentos, sean introducidas como probabilidad anterior en la matriz R de covarianza de la fuente. Los mapas de activación BOLD pueden definir los elementos diagonales de R en relación con los valores diferentes de cero en la localización de las fuentes. Este abordaje supone que los generadores de la respuesta BOLD son idénticos a los de las mediciones de EEG/EMG. Otros investigadores señalaron que, si bien esta hipótesis puede ser parcialmente cierta, en algunos casos los generadores neurales de las 2 señales son totalmente diferentes. Se propusieron diversas estrategias para suavizar el impacto de las discrepancias

entre los generadores del EEG/EMG y las respuestas BOLD. Estos abordajes requieren que cada EEG sea reproducido en RMf, lo que aumenta el tiempo de adquisición de datos y los costos de cada estudio. Los datos de la RMf pueden usarse en forma diferente: más que suponer correspondencias entre la activación en estudios repetidos de EEG/EMG y RMf, esta última podría utilizarse para mapear la estructura de las regiones de interés (RDI) funcionales independientes. Estas regiones consisten en zonas topográficas de las superficies sensitivas de las áreas corticales, definidas sobre la base de su selectividad a los estímulos.

Los autores describen en este estudio un abordaje imagenológico asistido por RMf para la detección de la fuente del EEG/EMG. El mapeo de estas regiones ofrece varias ventajas para determinar una correspondencia funcional cruzada entre individuos en la que las restricciones asociadas son independientes del protocolo y se pueden reusar. El enfoque se basa en la suposición (biológicamente posible) de que la actividad dentro de una RDI se correlaciona. Dado que las señales del EEG/EMG se relacionan con la tasa de disparos neuronales y que las tasas de disparos de las neuronas dentro de un área se correlacionan, los voltajes provenientes de fuentes cercanas, dentro de la misma área, deberían ser similares. Además, este abordaje lleva a un análisis de las RDI basado en correspondencias funcionales que simplifican e incrementan la exactitud de la combinación de resultados entre individuos.

Esta revisión se basa en un análisis de datos de múltiples fuentes y explica cómo utilizar las áreas funcionales definidas por la RMf para resolver el problema de inversión del EEG/EMG. El objetivo es explicar los pasos necesarios, así como las dificultades que se deben enfrentar cuando se realiza una imagenología de fuente para el EEG/EMG asistida por RMf.

Materiales y métodos

Se cree que los generadores de las señales del EEG/EMG son principalmente corticales. Para estructurar un modelo de relación entre la actividad cortical y las mediciones del EEG/EMG, se aplicó un método de recolección de las imágenes de RM ponderadas en T1. La resolución típica para la adquisición de vóxeles es de 0.8 mm x 0.8 mm x 0.8 mm. Se utilizó un programa informático especial (*FreeSurfer software*) para extraer las zonas limítrofes entre el tejido cerebral y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Otros programas pueden ser *Anatomist software* y *BrainVoyager software*.



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

Para modelar la relación entre la fuente espacial de las señales y las mediciones del EEG/EMG a nivel del sensor, se extrajeron las imágenes estructurales ponderadas en T1 y en T2 para cada compartimento (LCR, cráneo óseo y tejidos blandos). Los datos espaciales necesitan ser corregistrados con las posiciones de los electrodos. Esto se realizó con la herramienta *FSL*. Luego de cada registro de EEG, se utilizó un sistema *Polemus FASTRAK* para registrar las posiciones de los electrodos con respecto a puntos anatómicos de referencia (nación, trago izquierdo, trago derecho y varias decenas de otros puntos distribuidos en la cara y el cráneo). El corregistro se realizó a través de un algoritmo de distribución de los mínimos cuadrados. Los datos obtenidos se combinaron mediante un programa específico (*MNE software*) para caracterizar la propagación del campo eléctrico en un modelo de 3 compartimentos. Otros programas incluyen *Brainstorm*, *FieldTrip* y *SPM8*. Para su método, los autores eligieron una restricción de la orientación de la fuente con el fin de que fuera normal respecto de la superficie cortical.

Para la RMf se empleó una secuencia de imágenes ecoplanares de gradiente y de disparo único, con un tamaño típico de vóxel de 1.7 mm x 1.7 mm x 2 mm. Se obtuvieron 30 cortes sin hiatos, en posición aproximadamente paralela al surco occipital. Los mapas retinotópicos se incorporaron en una sola sesión para cada individuo. Las RDI retinotópicas se definieron en forma manual. Las RDI correspondientes a la región hMT+ y al área LOC se identificaron por estímulos de movimiento de bajo contraste. Los datos de la RMf se analizaron con un programa *VISTA software*.

Los autores ponen una nota de precaución para los investigadores que deseen utilizar las imágenes de la fuente para una solución inversa. La exactitud de un abordaje basado en RDI puede caracterizarse por una matriz de interferencia referida a la actividad neural generada en otras RDI que son atribuidas a una RDI particular. Proponen la realización de simulaciones de interferencia en determinadas RDI para estimar la contribución a otras RDI con los métodos descritos. Subrayan que el tamaño de las áreas funcionales, así como su forma y su posición en el manto cortical, varían significativamente entre los individuos. Por este motivo, la interferencia de una RDI sobre otra es también muy variable.

El análisis basado en RDI tiene varias ventajas sobre los análisis cerebrales globales que suelen utilizarse en los estudios imagenológicos de EEG/EMG. En primer lugar, permite una comparación directa de activaciones entre fuentes funcionalmente equivalentes. Luego, no es necesario corregistrar antes el cerebro del individuo. El método permite la comparación entre los resultados del EEG/EMG y los obtenidos por otros métodos. Por último, simplifica el problema estadístico de las comparaciones múltiples, dado que el número de RDI es 2 órdenes de magnitud más pequeño que el número de fuentes corticales.

Discusión y conclusiones

En este estudio se describe un abordaje para la fusión de datos multimodales que utiliza RDI definidas funcionalmente con el fin de restringir la solución de los problemas imagenológicos del EEG/EMG. El método permite la introducción de una probabilidad anterior en la matriz de covarianza de la distribución de fuentes en el procedimiento de inversión. La probabilidad anterior se basa en presunciones biológicamente posibles acerca de las correlaciones entre regiones contiguas alojadas en la misma área topográfica. El uso de la RMf ha contribuido a definir mejor la parcelación de las áreas funcionales de la corteza cerebral. La parcelación cortical es un área de investigación muy activa y los autores suponen que el método descrito va a ser útil para los avances en la cartografía funcional cerebral. La utilización de RDI definidas individualmente mejora la resolución espacial de las imágenes del EEG/EMG. La definición de las RDI tiene utilidad poblacional y no sólo para los individuos. Las probabilidades anteriores usadas por los autores pueden servir para otras técnicas de reconstrucción imagenológica.

Otros abordajes parten de la presunción de que los orígenes corticales de las señales de EEG/EMG y de las secuencias BOLD medidas desde el mismo estímulo son idénticos, pero no siempre es así. El método aquí descrito limita los errores causados por las discrepancias entre las señales BOLD y las señales del EEG/EMG.

En conclusión, esta revisión describe una técnica avanzada para la imagenología del EEG/EMG que utiliza RDI definidas funcionalmente por RMf para restringir el problema de la localización de la fuente. Si bien la técnica ha sido aplicada a la visión, su uso puede extenderse fácilmente a otros sistemas sensitivos y cognitivos.

 **Información adicional en**
www.siicsalud.com/dato/resic.php/151263

2 - Depresión Asociada con las Citoquinas Inflamatorias

Lotrich F

University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, EE.UU.

[Inflammatory Cytokine-Associated Depression]

Brain Research 1617:113-125, 2015

Las citoquinas inflamatorias influyen en forma directa e indirecta sobre el cerebro y generan un aumento del riesgo de depresión. No obstante, no todos los pacientes presentan depresión en respuesta al aumento del nivel de citoquinas inflamatorias, lo cual indica la presencia de factores que favorecen la resiliencia.

Las citoquinas inflamatorias influyen en forma directa e indirecta sobre el cerebro y aumentan el riesgo de trastornos del estado de ánimo. La administración exógena de citoquinas, como el interferón (IFN) alfa,

puede desencadenar síntomas depresivos. Asimismo, en presencia de diferentes enfermedades puede observarse una asociación entre el nivel de citoquinas y el riesgo de depresión. Esto incluye la enfermedad coronaria, el cáncer, las infecciones y la esclerosis múltiple, entre otras. Los estudios en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) hallaron una asociación entre el nivel de interleuquina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la enfermedad.

Si bien estos resultados dan cuenta de la relación entre el nivel de citoquinas y la depresión, no todos los casos de TDM se asocian con un aumento de la inflamación. En primer lugar, los autores señalan la necesidad de evaluar si hay un subtipo específico de TDM relacionado con la presencia de citoquinas inflamatorias diferenciable de otros cuadros mediante la evaluación del nivel de los biomarcadores. En segundo lugar, plantean cuáles son las fuentes de resiliencia que protegen de la aparición de TDM en la mayoría de los individuos a pesar de tener niveles elevados de citoquinas inflamatorias. Esta información permitiría diseñar tratamientos preventivos. Finalmente, es importante saber si la asociación entre la depresión y la inflamación es el resultado de una influencia causal de la depresión sobre el sistema inmunitario o de la presencia de un tercer factor que afecta tanto a la depresión como a la inflamación.

Evaluación de la depresión asociada con la presencia de citoquinas inflamatorias como subtipo de TDM

Dada la heterogeneidad de los hallazgos sobre la asociación entre la depresión y el nivel de citoquinas inflamatorias, es posible que haya tipos de depresión no relacionados con esas citoquinas. Por ejemplo, el aumento del nivel de IL-6 se asoció con la melancolía. En un estudio reciente se evaluó la mejoría de la depresión ante la administración de infliximab, un anticuerpo contra el TNF-alfa. Los resultados indicaron beneficios únicamente en los pacientes con un aumento preexistente del nivel de proteína C-reactiva (PCR), TNF-alfa y receptor soluble de TNF. La resistencia al tratamiento antidepresivo puede asociarse con un aumento de la actividad inflamatoria y del nivel de citoquinas inflamatorias. De acuerdo con lo antedicho, es posible que haya un subtipo de depresión vinculada al aumento del nivel de esas citoquinas que mejoraría con la administración de antiinflamatorios. No fue posible replicar los resultados de los estudios sobre el aumento del nivel de citoquinas proinflamatorias durante la depresión más allá de lo hallado con la IL-6. Además, se sugirió que el aumento del nivel de IL-6 preexistente se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo. Hasta el momento, no se puede definir si el nivel de citoquinas inflamatorias sirve para guiar las decisiones terapéuticas en los enfermos con TDM.

La depresión asociada con la presencia de citoquinas inflamatorias puede tener una etiología similar frente a otros tipos de TDM, ya que las citoquinas actuarían

sobre las vías monoaminérgica y glutamatérgica implicadas en la etiología de la depresión. Es posible que la combinación de los efectos monoaminérgicos y el aumento de la toxicidad glutamatérgica constituyan elementos mediadores de los efectos conductuales de la inflamación. Se requiere evaluar los mecanismos en común entre la depresión asociada con la presencia de citoquinas inflamatorias y otros tipos de TDM, una información que tiene consecuencias sobre el tratamiento antidepresivo.

Resiliencia ante los efectos conductuales del aumento del nivel de citoquinas

El aumento del nivel de citoquinas inflamatorias puede ser endógeno o exógeno. El primer caso tiene lugar en presencia de un trauma crónico o grave durante la infancia que aumente la producción de citoquinas en etapas posteriores de la vida debido a la modificación a largo plazo de la sensibilidad a los glucocorticoides, entre otros mecanismos. También es posible que los estresores crónicos aumenten la síntesis cerebral de IL-1 beta al incrementar los niveles de noradrenalina y del receptor beta adrenérgico. Otra fuente de IL-6 son los adipocitos, con lo cual la obesidad aumentaría el riesgo de depresión. El daño celular en el cerebro o la periferia puede ser una fuente de aumento de la actividad inflamatoria, al igual que la presencia de microbios intestinales y la deficiencia de ácidos grasos omega 3.

La variabilidad de los genes implicados en la codificación de las citoquinas inflamatorias puede afectar los niveles de éstas. Finalmente, la regulación de la actividad de los leucocitos puede influir sobre la vulnerabilidad para padecer depresión. Por lo tanto, la actividad de las citoquinas inflamatorias parece estar influida por numerosos factores, además de la inflamación.

Aun en presencia de un aumento del nivel de citoquinas, sólo algunos pacientes sufren depresión. La resiliencia ante el aumento de la actividad inflamatoria puede deberse a diferencias en el sistema serotoninérgico vinculadas con la vía de síntesis del neurotransmisor. Los polimorfismos del transportador de serotonina (SERT) y de los receptores 5-HT_{1A} también pueden influir. El aumento del nivel de IL-6 durante el tratamiento con IFN-alfa sólo se observa en ciertos individuos, que generalmente presentarán depresión. El aumento temprano del nivel de IL-6 luego de un accidente cerebrovascular parece reflejar la vulnerabilidad para padecer depresión y se asociaría con el nivel de estrés al cual estuvo expuesto el individuo. Tanto la presencia de genes serotoninérgicos de vulnerabilidad como el aumento del nivel de IL-6 y la respuesta anormal al estrés pueden aumentar la susceptibilidad para padecer depresión asociada con la presencia de citoquinas inflamatorias.

La actividad de estas últimas podría exacerbar la disminución preexistente de la expresión del factor de crecimiento derivado de cerebro (BDNF), que se asocia con la depresión. Cabe considerar que la asociación

entre las citoquinas inflamatorias y el BDNF no se debe a un simple antagonismo, sino que es más compleja, y depende del tipo celular y de la región anatómica considerada.

Los trastornos crónicos del sueño pueden generar estrés oxidativo, disminuir la proliferación celular y la plasticidad hipocámpica, y afectar la plasticidad sináptica cortical, entre otras consecuencias negativas. A su vez, las citoquinas pueden modular el sueño, en tanto que la baja calidad del sueño precede tanto la depresión inducida por el IFN- α como el aumento del nivel de IL-6. De acuerdo con lo observado en animales de experimentación, la administración de ácidos grasos omega 3 revertiría algunos de los efectos conductuales e inflamatorios de la IL-1 e influiría sobre las conductas de tipo depresivo. Tanto el sueño como los ácidos grasos omega 3 pueden constituir blancos terapéuticos para la prevención de la depresión asociada con la presencia de citoquinas inflamatorias.

Conclusión

Las citoquinas inflamatorias pueden desencadenar cuadros depresivos. Esto coincide con la afectación de los sistemas monoaminérgico y glutamatérgico. Es posible que haya un tipo específico de depresión mayor asociada con esas citoquinas que requiera un abordaje terapéutico diferente en comparación con las estrategias clásicas. No obstante, la mayoría de los individuos no presentan depresión ante la exposición a un nivel elevado de citoquinas, lo que indica la presencia de factores de vulnerabilidad y de resiliencia. Dichos factores se asociarían con la genética, la calidad del sueño y los niveles de ácidos grasos omega 3, y su identificación podría favorecer la definición de blancos terapéuticos para prevenir la depresión relacionada con el aumento del nivel de citoquinas inflamatorias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151826

3 - Interacción entre el Hipocampo y la Corteza Cerebral durante la Toma de Decisiones

Yu J, Frank L

University of California, Riverside, EE.UU.

[*Hippocampal-Cortical Interaction in Decision Making*]

Neurobiology of Learning and Memory 117:34-41, Ene 2015

La toma de decisiones requiere la formación de memorias que luego deberán evocarse para deliberar entre diferentes opciones y escoger la más apropiada. En este proceso participan el hipocampo y la corteza prefrontal.

El estudio de paradigmas aplicados en ratas permite investigar la toma de decisiones en un contexto espacial cambiante. Es sabido que la toma de decisiones requiere, en primer lugar, la formación de memorias que luego deberán evocarse para deliberar entre

diferentes opciones y escoger la más apropiada. En este proceso participan el hipocampo y la corteza prefrontal (CPF). Ambas regiones son necesarias para codificar y evocar memorias y tomar decisiones, en tanto que no queda claro su papel en cuanto a este último proceso.

Los autores del presente estudio analizaron los sustratos neurales potenciales involucrados en dichos procesos en la rata. Este animal resulta adecuado para crear un modelo que permita investigar los mecanismos subyacentes a la toma de decisiones en mamíferos, ya que conserva el hipocampo y la CPF. También se evaluó la interacción entre el hipocampo y la corteza y su participación en la toma de decisiones.

Interacción entre el hipocampo y la corteza y deliberación

La CPF incluye regiones con patrones similares de conectividad entre las especies. Estas regiones están involucradas en la toma de decisiones y el comportamiento adaptativo. Es sabido que el hipocampo envía proyecciones desde el área CA1 y el *subiculum* hacia la CPF prelímbica. También existe una conexión indirecta desde el área CA1 que pasa por el núcleo talámico anterior.

Ondas theta

El procesamiento de la información hipocámpica puede representarse como un continuo de estados que reflejan el ingreso de información sensorial y el almacenamiento de representaciones. La exploración activa se asocia con una oscilación sincrónica de la actividad neuronal denominada onda theta. Esta actividad es más prominente durante la locomoción y menor durante las pausas. La actividad de las neuronas durante la oscilación theta parece asociarse con la codificación de información sobre la localización y la trayectoria del animal, lo que le permite definir la necesidad de tomar decisiones. Durante la deliberación es esperable observar representaciones de trayectorias potenciales que no coinciden con la localización actual del animal.

La interacción entre el hipocampo y la CPF durante la exploración tiene lugar en frecuencias theta. Estas frecuencias se observan tanto en el hipocampo como en la CPF, lo cual indica un mecanismo de intercambio de información entre ambas regiones durante la conducta. El incremento de la coherencia de la frecuencia theta del potencial de campo local se correlaciona con el desempeño, y es notorio una vez que el animal aprende una regla. Los autores consideran que la coherencia theta refleja la transmisión de información entre la ubicación actual y la trayectoria local desde el hipocampo hacia la CPF, lo que aseguraría que la regla aprendida se ejecute en forma correcta.

Complejos punta-onda

Los complejos punta-onda reflejan la actividad hipocámpica cuando el animal se mueve lentamente y no está en estado de exploración activa. Estas

oscilaciones se originan en el área CA3 y se propagan hacia la región CA1 del hipocampo, y durante su aparición se reactivan versiones de experiencias pasadas almacenadas en la corteza. La reactivación de la memoria puede brindar un mecanismo rápido de evocación durante la vigilia. Una vez que el animal aprende una tarea nueva y se familiariza con ella, los complejos punta-onda disminuyen en cantidad, en tanto que ante un cambio contextual se observará un aumento nuevo.

La actividad coordinada entre la CPF y el hipocampo, en presencia de complejos punta-onda, sólo se describió durante el sueño. De acuerdo con lo observado, es posible que estos complejos se asocien con la actividad de la CPF durante el sueño, lo cual también podría ocurrir en estado de vigilia. Se propuso que la interacción entre el hipocampo y la corteza, en presencia de complejos punta-onda, se relaciona con la reactivación de representaciones consideradas para tomar una decisión. En este sentido, es importante el papel de la memoria de trabajo, ya que permite almacenar representaciones en forma temporaria que luego serán utilizadas para decidir la conducta a seguir. Los autores proponen que la CPF mantiene accesibles las trazas de memoria activa en el momento de tomar la decisión. De todos modos, no se conoce el mecanismo exacto involucrado en la activación secuencial de las células hipocámpales y de la CPF asociada con la reactivación de la memoria.

Toma de decisiones

La evaluación de las posibles opciones a escoger forma parte de la toma de decisiones. No obstante, las opciones a considerar pueden no ser correctas o incorrectas en el sentido estricto, sino que diferirían en términos de conveniencia. La comparación entre las alternativas disponibles permitirá escoger la más adecuada. Los parámetros de decisión mencionados se ven reflejados en la actividad de la corteza frontal y de la CPF. Esta última se conecta en forma recíproca con el estriado, involucrado en la formación de asociaciones relacionadas con el resultado de la acción. Los autores sugieren la existencia de un mecanismo potencial de evaluación conformado por la reactivación de una determinada trayectoria en el hipocampo que reinstala representaciones asociadas con el nivel de las regiones estriatal y cortical. Este tipo de reactivación puede tener lugar durante la toma de decisiones. De acuerdo con lo antedicho, las opciones serían evaluadas en serie y no en paralelo.

Así como el hipocampo influiría sobre la CPF, la CPF también parece modular al hipocampo durante la toma de decisiones. Según los resultados de estudios anteriores, existe una interacción desde la CPF hacia el hipocampo, aunque se desconoce cómo afecta la toma

de decisiones. La CPF proyectaría en forma directa hacia la corteza entorrinal y en forma indirecta a través del tálamo. Estas regiones parecen estar involucradas en la retroalimentación desde la CPF hacia el hipocampo. Según los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Conclusión

La toma de decisiones conlleva la selección de una opción determinada en presencia de diferentes alternativas, proceso en el cual interviene la memoria de experiencias pasadas, que es fundamental para guiar elecciones futuras. Es posible que el hipocampo intervenga en la evocación y en la evaluación de las opciones a escoger mediante un mecanismo neurofisiológico relacionado con la exploración interna. La interacción entre la CPF y el hipocampo parece involucrar redes neuronales adicionales con el fin de lograr la evaluación de las opciones potenciales y tomar decisiones apropiadas.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151828

4 - La Higiene y otros Factores de la Infancia que Influyen sobre la Función del Sistema Inmunitario

Rook G, Lowry C, Raison C

University of Arizona, Tucson; University of Colorado, Boulder, EE.UU.

[*Hygiene and other Early Childhood Influences on the Subsequent Function of the Immune System*]

Brain Research 1617:47-62, 2015

Existen interacciones complejas entre los factores estresantes psicosociales perinatales, la flora microbiana, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y el sistema inmunitario que afectan la respuesta al estrés y el bienestar del individuo.

Es sabido que el sistema inmunitario (SI) es importante para el desarrollo cerebral y la aparición de psicopatologías. Esta importancia se debe a diferentes cuestiones: en primer lugar, los linfocitos T CD4+ son necesarios para el desarrollo y la función normales del cerebro, debido a que liberan factores reguladores y tróficos. Además, el SI envía señales hacia el cerebro mediante aferencias nerviosas y citoquinas, y la inflamación durante el embarazo puede generar trastornos como el autismo y la esquizofrenia en el niño. Otra función del SI es favorecer el crecimiento de la flora intestinal que, a su vez, influye sobre el desarrollo y la función cerebral mediante el eje intestino-cerebro. Finalmente, la inflamación debe mantenerse en un nivel mínimo efectivo y finalizarse cuando no es necesaria, ya que representa un costo metabólico y puede dañar al hospedero.

Existen interacciones complejas entre los factores estresantes psicosociales perinatales, la flora

microbiana, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y el SI que afectan la respuesta al estrés y el bienestar del individuo.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar los factores perinatales y de la infancia temprana que modulan la función posterior del SI.

La hipótesis de la higiene o de la biodiversidad

Tanto el cerebro como el SI funcionan correctamente si recibieron la información adecuada durante el embarazo y luego del nacimiento. La mayoría de la información adquirida por el SI resulta de la exposición a microorganismos, en tanto que la ausencia de esta exposición genera déficit de la regulación del SI y favorece la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas. Este mecanismo es conocido como la "hipótesis de la higiene", aunque se propone denominarla "hipótesis de la biodiversidad".

Los microorganismos involucrados en la inmunorregulación incluyen los que colonizan a los seres humanos, los que están en el entorno natural y aquellos generados por infecciones previas, que permanecen en forma subclínica o convierten al sujeto en "portador". Estas infecciones generan respuestas antiinflamatorias que permiten su persistencia sin provocar daño al hospedero. Así, la inmunorregulación provocada por las infecciones anteriores, la flora microbiana y los organismos provenientes del entorno tiene consecuencias favorables, a diferencia de las epidemias.

Período perinatal

La modulación del SI durante el embarazo y la infancia tiene consecuencias en términos de vulnerabilidad para padecer trastornos psiquiátricos. En este sentido, se destaca que la inflamación durante el embarazo se asocia con la alteración del desarrollo cerebral, en tanto que las enfermedades inflamatorias crónicas durante la adultez se relacionan con el aumento del riesgo de depresión. A su vez, este riesgo se correlaciona con los niveles plasmáticos de los mediadores inflamatorios. En ausencia de regulación adecuada del SI e inhibición de la respuesta inflamatoria, puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y depresión.

En la actualidad no es frecuente observar infecciones previas con función inmunorreguladora en embarazadas residentes en países desarrollados. Estas infecciones son generadas por helmintos y *Helicobacter pylori*, entre otros microorganismos. Como consecuencia, se observa aumento del riesgo de eczema y asma en la descendencia, entre otros trastornos de la inmunorregulación. Lo mismo tiene lugar al considerar la tuberculosis o la hepatitis A. También se informó que la exposición a heces de animales durante la infancia se correlaciona con la disminución del nivel de proteína C-reactiva (PCR) en la adultez, así como con la reducción de la respuesta inflamatoria ante los factores estresantes psicosociales.

La inmunorregulación inadecuada observada en embarazadas residentes en contextos de alto nivel socioeconómico también se vinculó con la disminución del contacto con infecciones frecuentes en la población, como la rubéola o el sarampión. Estos cuadros pueden generar alteraciones neurológicas fetales y la aparición posterior de autismo y esquizofrenia, especialmente en ausencia de infecciones anteriores. También es sabido que los mediadores inflamatorios pueden generar alteraciones del neurodesarrollo. En la actualidad se discute si las consecuencias de las infecciones maternas sobre el tejido cerebral fetal se deben al estado de inmunorregulación de la madre o del niño. Al respecto, es posible que el mecanismo asociado con la infección previa desempeñe un papel en términos de la susceptibilidad para presentar alteraciones del desarrollo cerebral en el niño.

La flora intestinal del niño difiere según el contexto y la dieta, aunque no se cuenta con información concluyente sobre la contribución de los microorganismos del entorno natural. Es posible indicar que el entorno contribuiría con la biodiversidad microbiana y que su disminución generalmente se asocia con el control inadecuado de la inflamación. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas en cuanto a la importancia de la biodiversidad.

Existen factores maternos, que tienen lugar durante el período perinatal, relacionados con las características y el orden del nacimiento y la lactancia, que afectan la flora intestinal del niño y modifican la inmunorregulación. Aparentemente, la cesárea retrasa la adquisición de flora microbiana adicional materna y modifica el curso de la colonización, lo cual resulta en el aumento de la frecuencia de alergia, enfermedades autoinmunes y celiaquía, entre otros cuadros. También, nacer en segundo lugar disminuiría el riesgo de alergias debido al aumento de la transferencia de microbios. Como resultado se observa una asociación negativa entre la presencia de hermanos mayores y el riesgo de diabetes tipo 1 y otras enfermedades inflamatorias. En cuanto a los cuadros psiquiátricos, la información disponible no es concluyente, aunque el efecto más acentuado parece vincularse con la esquizofrenia y el autismo.

La lactancia también modula la flora microbiana, con el consiguiente efecto protector ante la aparición de eczemas y otras alergias, además de ser importante para el desarrollo y el funcionamiento cerebral. Según lo informado, su duración se asocia con la inteligencia, el desarrollo cognitivo y motor y el desempeño social.

Inmigración

Como resultado de la inmigración desde regiones de bajos recursos hacia regiones urbanas de mayores ingresos, puede observarse la disminución de la exposición a los microorganismos y la pérdida progresiva del antecedente de infecciones. Asimismo, se observa un aumento de la exposición a infecciones

no inmunorreguladoras, con excepción de aquellas que son evitadas mediante la vacunación. El efecto de la inmigración influye sobre el riesgo de enfermedades psiquiátricas, como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia y el autismo. La edad del individuo en el momento de la inmigración es importante, ya que se observó que los factores del entorno influyen especialmente durante los primeros años de vida. No obstante, la edad no es relevante al tratarse de enfermedades de inicio temprano, como el autismo. Finalmente, existen factores adicionales relacionados con la inmigración, como el estrés, que influyen sobre el riesgo de trastornos de la regulación del SI y sobre la aparición posterior de enfermedades.

Estrés psicosocial perinatal e inmunorregulación

Los factores estresantes psicosociales durante el embarazo activan una respuesta inflamatoria que genera el aumento del nivel de citoquinas y PCR. Como resultado, la descendencia presentará una respuesta inflamatoria exagerada al estrés durante la adultez. Los eventos adversos durante la infancia temprana también un efecto similar. Lo antedicho reflejaría la influencia de los eventos perinatales negativos sobre la inmunorregulación.

El estrés perinatal también se asoció con alteraciones a largo plazo del eje HHA. Su disfunción puede caracterizarse por el incremento exagerado del nivel de cortisol en situaciones de estrés, con el aumento consiguiente de la inflamación. La persistencia de los efectos durante la vida adulta puede deberse a cambios epigenéticos que resulten en la expresión de genes con un sesgo proinflamatorio. Puede concluirse que los factores estresantes perinatales o neonatales tempranos pueden inducir cambios de la función del eje HHA a largo plazo que influyen sobre la función inmunológica durante la vida adulta.

El estrés afecta la flora bacteriana, incluso durante las primeras semanas de vida. Esto es importante si se consideran las consecuencias sobre el desarrollo del sistema nervioso central y del eje HHA. Las modificaciones mencionadas pueden tener efectos fisiológicos a largo plazo sobre el cerebro, que se mantienen durante la vida adulta. Dados los hallazgos disponibles, es esperable que el estrés psicosocial prenatal o el estrés posnatal temprano se asocien con cambios a largo plazo en la neurogénesis, la cognición, la memoria y el funcionamiento del eje HHA.

Conclusión

Los trastornos inflamatorios crónicos y el aumento de los niveles circulantes de mediadores inflamatorios son cuadros epidémicos en contextos de altos recursos. Estos estados inflamatorios se asocian con la presencia de trastornos psiquiátricos. Existen factores perinatales que influyen en forma directa o indirecta sobre la exposición del SI a los microorganismos. Según los investigadores, parece de utilidad contar con estrategias que permitan una exposición regulada a versiones atenuadas de la tuberculosis, las helmintiasis y otras

infecciones que ya no son prevalentes. Asimismo, puede ser útil emplear los efectos reguladores de la flora microbiana con fines terapéuticos, especialmente en presencia de enfermedades alérgicas, autoinmunes y psiquiátricas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151830

5 - Base Neuropatológica de las Manifestaciones no Motoras de la Enfermedad de Parkinson

Adler C, Beach T

Mayo Clinic College of Medicine, Rochester; Banner Sun Health Research Institute, EE.UU.

[*Neuropathological Basis of Nonmotor Manifestations of Parkinson's Disease*]

Movement Disorders, Mar 2016

La afección no relacionada con la sustancia nigra, incluidos la sinucleinopatía de la médula espinal y varios órganos fuera del sistema nervioso central, puede explicar muchos de los signos y los síntomas no motores, presentes antes de la aparición de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson y después de ésta.

Antes de la aparición de los signos motores de la enfermedad de Parkinson (EP) es posible observar manifestaciones no motoras, que se consideran pródromos del trastorno y pueden afectar considerablemente la calidad de vida, por lo que es importante comprenderlos para definir qué pacientes tienen riesgo de la enfermedad y diseñar ensayos clínicos al respecto. La alfa-sinucleinopatía tipo Lewy (alfaSTL) no está restringida a la vía nigroestriatal, en tanto que los cúmulos de estos cuerpos en otras regiones del cerebro son responsables de las manifestaciones no motoras del cuadro.

El objetivo de la presente revisión fue describir los hallazgos neuropatológicos subyacentes a las manifestaciones no motoras como pródromo de la EP con signos motores.

Pródromos de la EP

En diversas enfermedades se observa alfa-sinucleinopatía: la EP, la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia multisistémica y la insuficiencia autonómica primaria. En el 10% al 30% de las autopsias de individuos ancianos, sin signos clínicos de parkinsonismo motor o demencia, se observa alfaSTL a nivel cerebral, hallazgo que se denomina enfermedad de cuerpos de Lewy incidental. Se postuló que, en estos individuos, pudo haber pródromos de alguna alfa-sinucleinopatía, por lo que si hubieran vivido más tiempo podría haber aparecido la enfermedad manifiesta. En los casos de enfermedad incidental se estima un 50% de reducción en los marcadores dopaminérgicos estriatales y menor número de neuronas pigmentadas en la sustancia *nigra*, lo que constituye un pródromo de la EP. En estos casos

también se observó menor actividad de la tirosina hidroxilasa epicárdica. Según señalan los investigadores, los estudios clinicopatológicos longitudinales de esta enfermedad incidental, que incorporen biomarcadores previos a la muerte de poblaciones de ancianos sanos que actúan como controles, podrían revelar marcadores útiles para identificar los pródromos de la EP.

En un estudio previo efectuado por los autores, de 417 autopsias del sistema nervioso central (SNC), 766 autopsias cerebrales y 466 autopsias del cuerpo completo, se observó que el bulbo olfatorio fue la primera región afectada del cerebro y del cuerpo. También fue la única región afectada en 52 casos, en comparación con la amígdala, el *locus coeruleus* y la médula dorsal, áreas únicas afectadas en 2, 10 y 5 casos, respectivamente. En ningún caso se observó afección única de la sustancia *nigra* o del sistema nervioso periférico (sin compromiso del SNC). Las 55 autopsias con sinucleinopatía incidental se clasificaron en estadio I (bulbo olfatorio únicamente), IIa (predominancia del tallo cerebral), IIb (predominancia límbica), III (tallo y sistema límbico) y IV (afección neocortical) en 20%, 42%, 14%, 22% y 2% de los casos, en ese orden. En el 50% de las muestras había compromiso de los ganglios simpáticos; en el 33%, del nervio vago, sin afección del núcleo motor dorsal a nivel del tronco del encéfalo, y en el 14%, del tracto gastrointestinal.

En otra investigación se observó que no hubo diferencias motoras o cognitivas claras entre los sujetos con sinucleinopatía incidental y los controles, pero es posible la presencia de otros correlatos clínicos de los hallazgos neuropatológicos, como hiposmia y anosmia por afección del bulbo olfatorio (signos hallados tanto en pacientes con EP como en sujetos con sinucleinopatía incidental). Según los expertos, aún no hay estudios suficientes de autopsia para correlacionar los síntomas no motores con la sinucleinopatía periférica o central.

La constipación es un signo no motor común de la sinucleinopatía incidental y la EP. En un estudio de 245 autopsias se observó que, en los sujetos con una deposición diaria, el riesgo de sinucleinopatía incidental fue 4.3 veces mayor en comparación con aquellos con una deposición diaria o más. A nivel gastrointestinal se observó sinucleinopatía en un cuarto de las autopsias, sin pérdida de cuerpos neuronales enterales. Además, muchas veces se detectan cuerpos de Lewy en la médula espinal de los sujetos con sinucleinopatía incidental, fenómeno que podría explicar la constipación.

En el trastorno de los movimientos oculares rápidos no hay atonía durante la fase del sueño REM, cuadro que se probó en hasta el 65% de los individuos con EP, probablemente, por la presencia difusa de sinucleinopatía en el SNC. Además, la presencia de este trastorno idiopático es un factor de riesgo para EP o demencia por cuerpos de Lewy, dado que la tasa de progresión es mayor si hay otros signos no motores –como anosmia– muchas veces asociados. Otro hallazgo, en ocasiones concomitante, es la alteración

en la visión de los colores, que puede deberse a la sinucleinopatía presente en la retina.

EP

La alfaSTL puede estar presente en varias áreas fuera del cerebro, como el corazón, el tracto gastrointestinal, la glándula submandibular, la piel y la médula espinal. En cuanto al tracto gastrointestinal, existen indicios de que habría un gradiente rostral-caudal de compromiso de la sinucleinopatía y mayor afección del plexo intermientérico en comparación con el submucoso. Hay discrepancia entre las investigaciones en cuanto a la correlación entre la sinucleinopatía del colon y la constipación, en tanto que otros autores hallaron que la sinucleinopatía del SNC podría provocar constipación por afección del núcleo motor dorsal del nervio vago, o que este signo podría ser secundario a la afección de la vía lateral del asta dorsal sacra de la médula espinal. Recientemente, también se sugirió que la causa de la disfagia asociada con la EP sería periférica, por denervación y atrofia de las fibras musculares y alteraciones en las cadenas pesadas de miosina, mayor densidad de alfaSTL en los nervios faríngeos y laríngeos y afección axonal, más que por compromiso del SNC. Otra complicación no motora de la EP es la urgencia y la frecuencia urinaria. Es posible que la presencia de sinucleinopatía en la vejiga y en la médula espinal (especialmente, la vía colateral lateral) explique esta complicación.

La hipotensión ortostática aparece en forma temprana en esta enfermedad y puede afectar considerablemente la calidad de vida. Se estima que es la consecuencia de varios factores, como la denervación simpática del corazón y la presencia de sinucleinopatía en los ganglios simpáticos, las glándulas suprarrenales y el corazón mismo.

La causa de las alteraciones cognitivas leves y la demencia, que pueden estar presentes en pacientes con EP, parece ser heterogénea, debido a los cuerpos de Lewy neocorticales (e, incluso, en regiones límbicas y el tronco del encéfalo), pero también de enfermedad cerebrovascular o enfermedad de Alzheimer. La densidad y la distribución de la sinucleinopatía en la corteza cerebral parecen importantes en la EP con demencia, con hasta 10 veces mayor densidad en pacientes afectados, en comparación con aquellos sin esta complicación. No obstante, se informó que hasta en la mitad de los pacientes con compromiso cortical, la función cognitiva es normal. Los resultados sobre la presencia concomitante de enfermedad de Alzheimer son contradictorios, pero parece haber cierta correlación entre las lesiones neocorticales de alfaSTL y las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, incluso cuando estos no son suficientes como criterio diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. También es posible que haya sinergismo entre estos hallazgos, pero la información disponible sobre este fenómeno aún es escasa.

La angiopatía amiloide cerebral y las alteraciones vasculares también podrían desempeñar un papel importante en la aparición de demencia en pacientes con EP.

Discusión y conclusiones

Existen pruebas cada vez más contundentes de que los síntomas no motores pueden ser precursores de los síntomas motores en la EP, que muchas veces afectan considerablemente la calidad de vida. La distribución sistémica de la alfaSTL, no relacionada con la vía nigroestriatal, parece ser la base de estas manifestaciones no motoras. Al respecto, se diseñó un sistema de estadificación de los trastornos por cuerpos de Lewy, en la que inicialmente habría solo compromiso del bulbo olfatorio (que explica la hiposmia o anosmia observadas en la sinucleinopatía incidental), seguido por la afección del tronco del encéfalo, el sistema límbico, ambos y, finalmente, la neocorteza. La afección de la médula espinal comienza en el estadio II y cumple un papel importante en los síntomas no motores autonómicos y gastrointestinales, como pródomos de los síntomas motores de la EP.

Los autores concluyen que la patología no relacionada con la sustancia *nigra*, incluidos la sinucleinopatía de la médula espinal y varios órganos fuera del SNC, puede explicar muchos de los signos y los síntomas no motores, presentes antes de la aparición de los síntomas motores en la EP y después de ésta.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151968

6- Tratamiento Farmacológico de las Comorbilidades Psiquiátricas en Pacientes con Epilepsia

Mula M

St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

[The Pharmacological Management of Psychiatric Comorbidities in Patients with Epilepsy]

Pharmacological Research 107:147-153, Mar 2016

Los trastornos psiquiátricos son comorbilidades frecuentes de la epilepsia que afectan la calidad de vida y la morbimortalidad de los pacientes. Si bien existe poca información sobre su tratamiento, se sugiere el seguimiento clínico estrecho y comenzar con dosis bajas de los fármacos.

Los pacientes con epilepsia muchas veces presentan trastornos psiquiátricos como comorbilidades, que afectan considerablemente la morbimortalidad de estos individuos, con mayor prevalencia que la de la población general, especialmente si existen síntomas refractarios, con menor riesgo cuando la epilepsia está controlada. Existen diversas variables relacionadas con la complejidad de este cuadro, como cuestiones psicosociales, efectos adversos de los anticonvulsivos y factores neurobiológicos de las convulsiones y la epilepsia.

En algunos pacientes con epilepsia también se observan cambios conductuales o síntomas psiquiátricos en momentos cercanos a las crisis, que deben diferenciarse de la presencia de las comorbilidades psiquiátricas. La distinción de los cambios cercanos al ictus y aquellos que se detectan entre crisis es importante para el pronóstico y el tratamiento, puesto que los primeros se deben al episodio y pueden tratarse con anticonvulsivos.


El objetivo del presente artículo fue revisar el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos que se observan entre los distintos episodios de epilepsia, especialmente la información obtenida de ensayos clínicos aleatorizados y respecto de las interacciones farmacológicas con los anticonvulsivos, además del empeoramiento de las convulsiones asociado con el uso de psicofármacos.

Trastornos del estado de ánimo

Existe poca información sobre la presencia de depresión como comorbilidad de la epilepsia. Un único ensayo clínico a doble ciego evaluó el uso de antidepresivos (nomifensina y amitriptilina en comparación con placebo) en pacientes con esta enfermedad. Posteriormente, se llevaron a cabo varios estudios abiertos en los que se probó el uso de sertralina, citalopram, reboxetina, mirtazapina y fluoxetina, y se detectó que estos compuestos fueron eficaces y seguros, por lo que varias sociedades internacionales relacionadas con la epilepsia postularon que se deben seguir las normativas del tratamiento de los trastornos del estado de ánimo con consideración del tipo de epilepsia y los anticonvulsivos utilizados. El autor sugiere distinguir entre el tratamiento agudo de la depresión, destinado a la remisión y a la recuperación del paciente, y la terapia a largo plazo, cuyo objetivo reside en la prevención de la recidiva. Se estima que el 90% de los pacientes con depresión responde al tratamiento farmacológico, en tanto que en hasta el 50% se verifica la remisión de la enfermedad luego de 6 meses y, en el 75%, después de 2 años, pero se desconoce si la presencia concomitante de epilepsia se asocia con distintas tasas de remisión.

Los antidepresivos se dividen en antiguos, como los tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, y nuevos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o serotonina y noradrenalina. Varios de los antidepresivos antiguos, como la carbamazepina, la fenitoína y los barbitúricos, inducen en forma potente varias enzimas que metabolizan fármacos (o las inhiben, en el caso del ácido valproico), como diversas isoformas del sistema enzimático citocromo P450 o de la uridina difosfato glucuronil transferasa. Estas enzimas se relacionan con el metabolismo de diversos antidepresivos, por lo que podría haber interacciones farmacológicas a este nivel.

El metabolismo de los antidepresivos tricíclicos es complejo, con varias vías enzimáticas relacionadas, como la desmetilación por parte del citocromo P450 2C19 (y, en menor medida, de 1A2, 2C9 y 3A4)

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

ya la hidroxilación de CYP2D6. Se ha comprobado que las interacciones entre este tipo de fármacos y los anticonvulsivos de primera generación no serían clínicamente graves y sólo se informaron pocos casos de toxicidad relacionada con la combinación de ácido valproico y antidepresivos tricíclicos, por lo que las dosis sólo se deberían ajustar en casos individuales y no en forma sistemática.

Los anticonvulsivos de primera generación se asociaron con niveles plasmáticos hasta 25% menores de varios ISRS, aunque se debe considerar en forma individual si este efecto es clínicamente grave. Además, estos fármacos se relacionaron con menor concentración plasmática de mirtazapina, venlafaxina y bupropión. El área bajo la curva de concentración plasmática de bupropión sería hasta 90% menor en los pacientes que reciben 150 mg diarios de carbamazepina, pero el ácido valproico no afecta considerablemente los niveles de este compuesto. Por su parte, la oxcarbazepina y el topiramato se asociaron con menor potencial de interacciones farmacológicas, si bien tienen un efecto inductor enzimático débil en dosis altas.

Ciertos ISRS, como la fluoxetina y la fluvoxamina, pueden inhibir el CYP2C9, por lo que podrían afectar potencialmente el metabolismo de la fenitoína y, de manera parcial, el del ácido valproico. Pocos informes clínicos señalaron el efecto de la inhibición de la sertralina sobre las enzimas que metabolizan el ácido valproico y la lamotrigina, en tanto que se ha probado que la paroxetina, el citalopram, la mirtazapina, la venlafaxina y el bupropión no modifican considerablemente el metabolismo de los anticonvulsivos. Existe poca información sobre las interacciones farmacodinámicas entre antidepresivos y anticonvulsivos. El uso de pregabalina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada parece ser sinérgico con ciertos antidepresivos, y parece haber beneficios cuando estos fármacos se combinan en individuos con dolor neuropático o migraña. Algunas de las interacciones negativas entre estos fármacos serían la sedación y el aumento de peso, pero la actividad de cada droga sobre diversos receptores (muscarínicos, alfa adrenérgicos e histaminérgicos, entre otros) es distinta, por lo que habría diferencias en el espectro de efectos adversos de las distintas combinaciones. Es posible que los antidepresivos se asocien con menores umbrales para las convulsiones y con informes de activación en el electroencefalograma de pacientes que recibían estos compuestos. En estudios en animales se sugirió que la potenciación de la serotonina tendría efectos anticonvulsivos.

La maprotilina y el uso de dosis altas (> 200 mg diarios) de clomipramina y amitriptilina, además de las dosis altas de bupropión (> 450 mg), se asociaron con mayor frecuencia de episodios convulsivos, pero este hallazgo está basado en poblaciones psiquiátricas (el riesgo de ictus en pacientes con trastornos del estado de ánimo es mayor: la relación entre la epilepsia y la depresión parece ser bidireccional) y

hay poca información sobre los síndromes epilépticos específicamente relacionados con mayor riesgo de crisis.

El uso concomitante de litio y carbamazepina se asocia con mayor riesgo de toxicidad por el primer fármaco, especialmente sobre la tiroides, en tanto que puede aparecer hiponatremia grave cuando se abandona la administración de litio. El tratamiento con litio y ácido valproico se asocia con mayor riesgo de temblores, sedación y aumento de peso, mientras que el topiramato reduce la eliminación de litio. Se recomienda que la concentración de litio no exceda el 1.0 mmol/l. En dosis > 3 mmol/l, el riesgo de convulsiones es mayor.

Trastornos de ansiedad y psicosis

No existen estudios controlados sobre la presencia de trastornos de ansiedad y epilepsia, pero se sugiere seguir las guías tradicionales de tratamiento, con la consideración de las necesidades especiales de los pacientes con epilepsia como comorbilidad. Los ISRS y la terapia cognitivo conductual constituirían la primera línea de tratamiento en pacientes con epilepsia y trastorno de pánico, en tanto que la pregabalina puede considerarse en aquellos con epilepsia y trastorno de ansiedad generalizada. En casos de ansiedad social y trastorno por estrés postraumático puede probarse el uso de ISRS (especialmente, sertralina y paroxetina, que tienen bajo potencial de interacción y alta tolerabilidad), mientras que la terapia cognitivo conductual debe ser el primer tratamiento en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.

Los antipsicóticos se clasifican en primera o segunda generación; estos últimos se asocian con mejor tolerabilidad a largo plazo, si bien no existen pruebas contundentes de que su eficacia sea superior. La psicosis entre crisis debe tratarse como la esquizofrenia primaria y los cuadros relacionados, si bien la terapia puede ser difícil debido a varios factores, como la mala respuesta al tratamiento, las diferencias individuales en la tolerabilidad a los antipsicóticos, las interacciones potenciales con anticonvulsivos, los efectos sobre el umbral de los episodios ictales y la baja adhesión a la terapia (podría ser < 50%). Se estima que, sin tratamiento antipsicótico, remite el 15% de los episodios de psicosis entre crisis.

El uso de carbamazepina se asoció con niveles plasmáticos menores de varios antipsicóticos, incluidos el aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la paliperidona, la risperidona, la ziprasidona y la quetiapina (especialmente esta última, por su metabolismo mediado por CYP3A4). No parece haber interacciones clínicamente significativas entre la oxcarbazepina y los antipsicóticos, ni efecto entre otros anticonvulsivos y otros antipsicóticos de segunda generación, aunque en algunos casos el ácido valproico podría inducir el metabolismo de ciertos antipsicóticos de este grupo. Los antipsicóticos no se asociaron con efectos considerables sobre el metabolismo de los anticonvulsivos. La información sobre la interacción farmacodinámica de estos compuestos es escasa,

aunque habría sinergia entre los antipsicóticos de segunda generación y los anticonvulsivos, como el ácido valproico en pacientes con manía, en tanto que el topiramato o la zonisamida evitarían el aumento de peso relacionado con los primeros compuestos. El uso de anticonvulsivos de primera generación o topiramato en combinación con antipsicóticos se asoció con efectos aditivos de sedación; la combinación de olanzapina y compuestos como carbamazepina, gabapentín y pregabalina, con aumento de peso, mientras que hay mayor riesgo de agranulocitosis cuando se emplean carbamazepina y clozapina. El umbral de convulsiones es menor cuando se administra clozapina, con un efecto dependiente la dosis (la prevalencia es de 1%, 2.7% y 4.4% cuando se administran < 300 mg, de 300 mg a 600 mg y > 600 mg diarios, respectivamente); además, se observan anomalías en el electroencefalograma en hasta el 5% de los sujetos tratados con este compuesto. La clorpromazina también se asoció con mayor riesgo de crisis cuando se administran dosis altas, pero este fármaco es poco utilizado en la práctica clínica.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

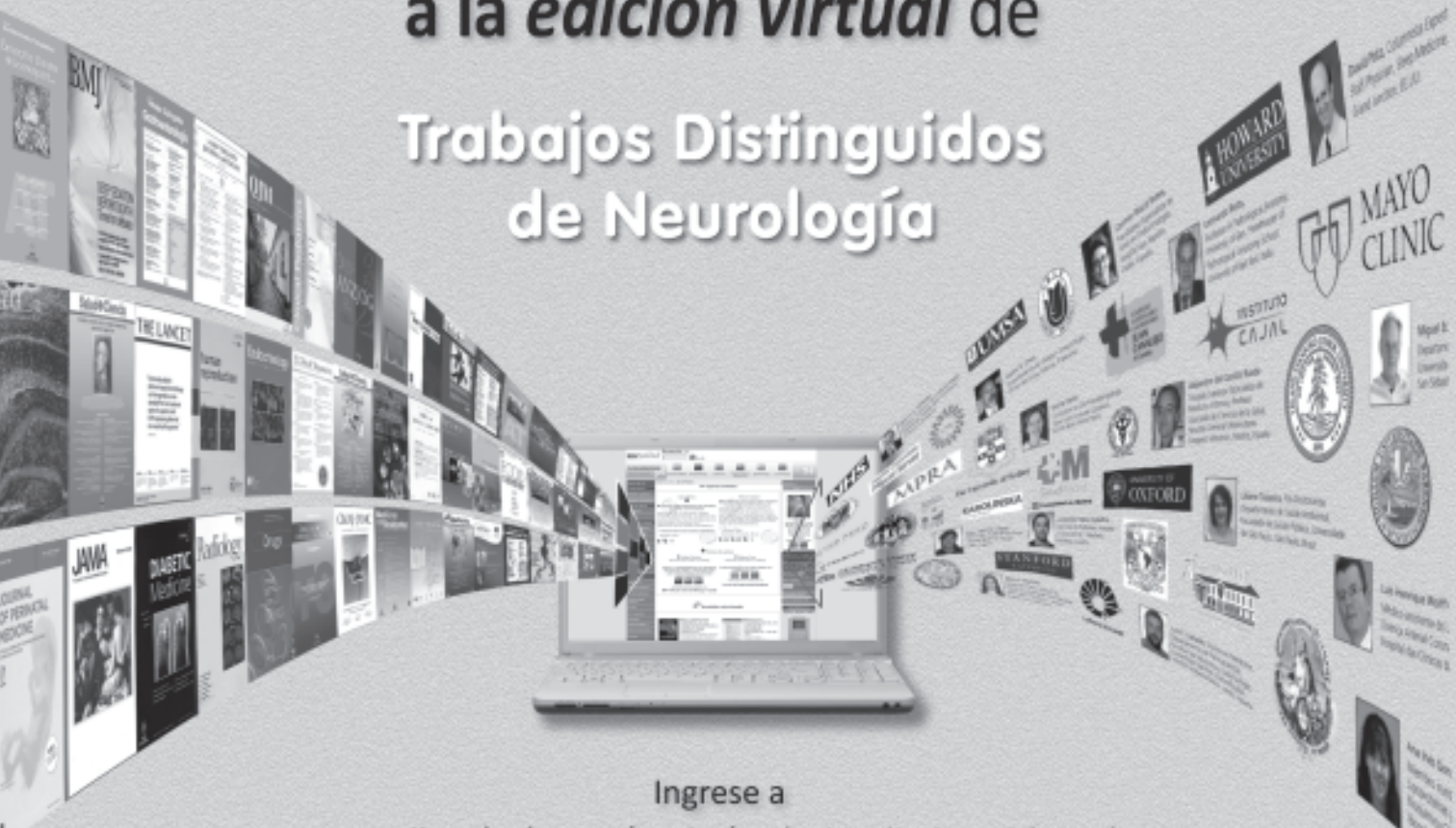
Existe pruebas de que hay 2 a 3 veces mayor riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en pacientes con epilepsia en comparación con la población general; en estos pacientes son más frecuentes las formas de presentación de falta de atención, en tanto que la proporción de hombres y mujeres es similar. En 3 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo se observó que el uso de 0.3 a 1 mg/kg por día de metilfenidato fue eficaz y bien tolerado en niños con epilepsia, con una tasa de respuesta del 60% a 70% del trastorno por déficit de atención. El metilfenidato parece superior a la amfetamina. Una alternativa al metilfenidato sería la atomoxetina, pero la tasa de abandono relacionada con este compuesto alcanza hasta el 63%. No existe información que sugiera que el metilfenidato interaccione en forma importante con los anticonvulsivos y tampoco parece desencadenar convulsiones, pero se recomienda el seguimiento estrecho de los pacientes, puesto que el metilfenidato se asoció con efecto inhibitorio moderado sobre el sistema enzimático citocromo P450.

Conclusiones

Los trastornos psiquiátricos son comorbilidades frecuentes de la epilepsia y afectan la calidad de vida y la morbimortalidad de los pacientes. Si bien existe poca información sobre el tratamiento de estas comorbilidades, los autores sugieren el seguimiento clínico estrecho, comenzar con dosis bajas de los fármacos y evaluar siempre la calidad de vida de los pacientes. Así, concluyen en que el objetivo final del tratamiento es la remisión de los síntomas psiquiátricos.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

7 - Beneficios del Tratamiento con Modafinilo o Armodafinilo en Pacientes con Apnea del Sueño

Kuan Y, Wu D, Huang Y y colaboradores

Clinical Therapeutics 38(4):874-888, Abr 2016

La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por el bloqueo frecuente de la vía aérea superior durante el sueño. Es un cuadro crónico que genera somnolencia diurna excesiva, activación simpática e hipoxemia nocturna y puede provocar hipertensión, cardiopatías y accidente cerebrovascular. El tratamiento de primera línea consiste en la aplicación intranasal de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP [*continuous positive airway pressure*]). No obstante, hasta para el 83% de los pacientes es difícil cumplir este tratamiento.

Si bien la CPAP mejora el funcionamiento diurno de los pacientes con apnea obstructiva del sueño, la somnolencia residual puede persistir en hasta un 10% de los casos. La administración de estimulantes del sistema nervioso central puede ser necesaria en pacientes con somnolencia residual. En este sentido, se destaca el uso de drogas nuevas como el modafinilo o el armodafinilo. Este último es el R-enantiómero del modafinilo y tiene una vida media más prolongada que el compuesto racémico, que alcanza las 14 horas. Además, el armodafinilo parece responsable de los efectos terapéuticos del modafinilo racémico.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los beneficios y los eventos adversos del tratamiento con modafinilo o armodafinilo en pacientes con apnea obstructiva del sueño.

Los autores evaluaron la información obtenida en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño, incluidos en estudios clínicos aleatorizados y controlados, que recibieron modafinilo, armodafinilo o placebo. Los estudios fueron seleccionados mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

La eficacia del tratamiento con modafinilo o armodafinilo fue evaluada según el nivel de somnolencia subjetiva y objetiva. En segundo lugar, se consideró la impresión clínica, el funcionamiento y el desempeño neurocognitivo. La gravedad de la somnolencia subjetiva se analizó con la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) y la *Karolinska Sleepiness Scale*, en tanto que la somnolencia objetiva se analizó según la latencia del sueño. La evaluación de la mejoría clínica subjetiva tuvo lugar mediante la escala *Clinical Global Impression of Change*. Para evaluar el funcionamiento se aplicó el *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ). El desempeño neurocognitivo se evaluó con diferentes pruebas, como *Psychomotor Vigilance Task*, *Simple Unprepared Response Time*, *Trail Making Test*, *Paced Auditory*

Serial Addition Task y *Critical Flicker Fusion Threshold*, entre otras.

El análisis estadístico tuvo lugar de acuerdo con las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*. Los autores calcularon los índices de riesgo en el caso de los parámetros dicotómicos y las diferencias medias de los parámetros continuos. De ser necesario, se estimaron las desviaciones estándares. Sólo se incluyeron datos correspondientes a los estudios con similitudes clínicas y metodológicas. Finalmente, el análisis de subgrupos tuvo lugar mediante estimaciones conjuntas de tratamientos farmacológicos similares.

Se incluyeron 16 estudios realizados entre 1997 y 2014, que se efectuaron en 15 grupos de 20 a 392 pacientes, de 46 a 76 años, que presentaban apnea obstructiva del sueño. El modafinilo se administró en dosis de 150 mg a 400 mg durante un día a 12 semanas. La evaluación de la somnolencia subjetiva tuvo lugar mediante la ESS en la mayoría de los estudios.

El tratamiento con modafinilo o armodafinilo se asoció con la mejoría significativa de la somnolencia subjetiva en comparación con la administración de placebo. Los beneficios del tratamiento tuvieron lugar en pacientes tratados con CPAP y en aquellos que habían discontinuado el uso del dispositivo. La evaluación objetiva indicó la prolongación significativa de la latencia del sueño entre los pacientes tratados con modafinilo en comparación con los que recibieron placebo. Asimismo, el armodafinilo mejoró significativamente el cuadro clínico en comparación con el placebo. En cambio, el análisis conjunto de los resultados obtenidos en 3 estudios aleatorizados y controlados indicó la ausencia de diferencias significativas entre el modafinilo y el placebo.

La mejoría del resultado de la escala *Clinical Global Impression of Change* fue significativa ante la administración de modafinilo y armodafinilo en comparación con el empleo de placebo. La superioridad de las drogas también tuvo lugar ante la aplicación del FOSQ. El tratamiento farmacológico se asoció con la disminución significativa del tiempo medio de reacción y con la mejoría del desempeño en un simulador de conducción. No obstante, la información disponible al respecto fue heterogénea.

La aparición de eventos adversos fue más frecuente en el grupo tratado con modafinilo y armodafinilo en comparación con el grupo placebo. En general, los eventos adversos fueron leves o moderados y no generaron discontinuaciones frecuentes. El evento más frecuente fueron las cefaleas, aunque también se informaron casos de náuseas, ansiedad, insomnio y mareos. El tratamiento no afectó en forma significativa los signos vitales y los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la administración de modafinilo o armodafinilo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar una mejoría subjetiva y objetiva de la somnolencia diurna excesiva ante la administración de modafinilo y armodafinilo en los pacientes con apnea obstructiva del sueño. Este hallazgo tuvo lugar en individuos que utilizaban CPAP y en aquellos que no lo hacían. Según los investigadores, puede concluirse que los beneficios de las drogas fueron significativos y coincidieron con la mejoría del resultado de la escala *Clinical Global Impression of Change* y del FOSQ. Si bien el tratamiento se asoció con la aparición de eventos adversos, estos fueron leves a moderados y bien tolerados por los pacientes.

La información obtenida coincide con lo hallado en estudios anteriores sobre la utilidad del modafinilo y del armodafinilo en pacientes con apnea obstructiva del sueño. La comparación entre ambas drogas, en dosis de 200 mg, se llevó a cabo en un estudio realizado en 42 pacientes con apnea obstructiva del sueño, tratados con CPAP. Las drogas difirieron en términos farmacocinéticos, ya que el armodafinilo se asoció con una concentración plasmática superior y menos fluctuaciones en comparación con el modafinilo. Además, el armodafinilo permitiría disminuir el costo del tratamiento.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores señalaron la calidad metodológica de los estudios originales. En la mayoría de estos estudios, el tratamiento tuvo una duración breve. Además, en algunos casos, la cantidad de participantes fue baja y no se contó con información completa. Dado que los pacientes eran normotensos, los resultados obtenidos no pueden aplicarse a la población de individuos hipertensos. Por último, en ningún estudio se analizó el costo del tratamiento.

El tratamiento con modafinilo o armodafinilo mejoró significativamente la somnolencia, la impresión clínica general y el puntaje total del FOSQ en pacientes con apnea obstructiva del sueño y somnolencia excesiva, sin importar el uso de CPAP. No se contó con datos concluyentes sobre el efecto del tratamiento en términos de funcionamiento neurocognitivo ante la administración de las drogas. Tanto el modafinilo como el armodafinilo generaron eventos adversos tolerables, aunque no se evaluó la seguridad del tratamiento a largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152159

8 - Seguridad y Eficacia del Armodafinilo en Pacientes Bipolares

Ketter T, Amchin J, Frye M, Gross N

Journal of Affective Disorders 197:51-57, Jun 2016

Se estima que la prevalencia de trastorno bipolar tipo I (TBP-I) a lo largo de la vida en la población estadounidense es del 1%. Esta enfermedad puede

generar disfunción grave. Si bien en general se presta más atención al tratamiento de los síntomas de manía, los síntomas depresivos son más frecuentes, generan más discapacidad y aumentan el riesgo de suicidio. Lamentablemente, aún no se cuenta con opciones terapéuticas eficaces para los pacientes con depresión bipolar tipo I.

El armodafinilo es un agonista dopaminérgico indirecto que promueve la vigilia, pero tiene un perfil farmacológico diferente al de la anfetamina y el metilfenidato. En la actualidad está aprobado para el tratamiento de los pacientes con somnolencia excesiva asociada con cuadros como la narcolepsia o la apnea obstructiva del sueño. Según lo informado, el empleo de armodafinilo como complemento del tratamiento con litio, ácido valproico u olanzapina en pacientes con depresión bipolar tipo I se asoció con la mejoría significativa de los síntomas depresivos en comparación con el placebo. Dicha mejoría pudo apreciarse ante la aplicación del *30-Item Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated (IDS-C₃₀)*.

Como consecuencia de los hallazgos mencionados, se llevó a cabo un programa de estudio en fase III con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad potencial de la droga en pacientes con depresión bipolar tipo I. Este programa incluyó 3 estudios de fase aguda y un estudio abierto de extensión a largo plazo. Los estudios de fase aguda arrojaron resultados insuficientes acerca de la eficacia del armodafinilo como complemento terapéutico en pacientes con depresión bipolar tipo I, con lo cual la droga no fue estudiada con mayor profundidad para esta indicación.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de informar los resultados obtenidos en un estudio abierto de extensión a largo plazo, efectuado para evaluar si la administración complementaria de armodafinilo en pacientes con depresión bipolar tipo I resulta segura y bien tolerada. En segundo lugar, se evaluó la eficacia de la droga para disminuir los síntomas depresivos y mejorar el funcionamiento general.

El estudio fue abierto, en fase III y multicéntrico. La administración de armodafinilo tuvo lugar durante 6 meses en dosis de 150 y 200 mg/día, en combinación con la terapia de mantenimiento administrada en los pacientes con TBP-I. Los participantes habían completado alguno de los 3 estudios de fase aguda, de 8 semanas de duración, ya mencionados. Sólo se incluyeron individuos adultos con TBP tipo I que cursaban un episodio depresivo mayor y requerían la continuidad del tratamiento. Además, los participantes presentaban un puntaje menor o igual a 14 en la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y recibían 1 o 2 estabilizadores del estado de ánimo.

Los pacientes fueron evaluados en forma periódica con el fin de conocer el efecto del tratamiento y evaluar la aparición de eventos adversos. Además de la medición de los signos vitales y los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos, los participantes fueron evaluados mediante escalas como la YMRS, la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale-Since*

Last Visit (C-SSRS-SLV) y el *Insomnia Severity Index (ISI)*. También se aplicó la *Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)*, la escala *Clinician Global Impression of Severity (CGI-S)*, el *16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated (QIDS-C₁₆)* y la escala *Global Assessment of Functioning (GAF)*.

Quinientos seis pacientes completaron los 6 meses de seguimiento, en tanto que 361 sujetos abandonaron el estudio. La media de edad fue de 44.2 años. El 61% de los pacientes eran mujeres, en tanto que el 82% eran de origen caucásico. El 49% de los pacientes presentó al menos un evento adverso, en tanto que el 25% tuvo cuadros relacionados con el tratamiento, de acuerdo con el criterio del investigador.

Los eventos adversos más frecuentes incluyeron las cefaleas, el insomnio y la ansiedad. En general, los cuadros fueron leves a moderados. El 3% de los pacientes presentó un evento adverso grave, en tanto que el 7% de los pacientes abandonó el estudio debido a la aparición de eventos adversos. En este último caso, los cuadros observados fueron la manía, la ansiedad, la depresión, las náuseas, el insomnio y la hipomanía. Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron la manía, la psicosis, la colecistitis aguda, la hepatitis aguda y la ideación suicida, entre otros cuadros. Cuatro pacientes presentaron reacciones dermatológicas vinculadas con la droga administrada. No se registraron cambios significativos en los parámetros de laboratorio, los signos vitales y el electrocardiograma.

Los resultados de las escalas YMRS, HAM-A e ISI indicaron mejoría clínica. La disminución de los síntomas depresivos tuvo lugar en cada evaluación durante los 6 meses de tratamiento con armodafinilo. Asimismo, se observó la disminución del puntaje de la escala CGI-S y la mejoría del resultado de la escala GAF.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la administración complementaria de armodafinilo fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes. Debe considerarse que, en general, los pacientes con TBP responden en forma insuficiente al tratamiento antidepresivo estándar. Además, este tratamiento se asocia con riesgo potencial de viraje del estado de ánimo aun ante la administración de estabilizadores del estado de ánimo. Según lo informado, el riesgo de viraje maniaco es inferior ante la administración de bupropión en comparación con el empleo de otros antidepresivos. El bupropión inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina y su empleo podría mejorar los síntomas depresivos, sin modificar significativamente el puntaje de la YMRS o generar viraje maniaco o hipomaníaco.

La administración de modafinilo fue evaluada en un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración, realizado en pacientes tratados con estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos. La frecuencia de viraje maniaco no difirió entre los pacientes tratados con modafinilo y aquellos que recibieron placebo. El tratamiento complementario con armodafinilo también fue evaluado en un estudio

realizado en pacientes bipolares tipo I que cursaban episodios depresivos. Los resultados obtenidos indicaron la ausencia de diferencias frente al placebo en términos de aparición de viraje maniaco.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron la mejoría de la sintomatología depresiva ante la administración de armodafinilo. En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, no se observaron cambios significativos del resultado de la YMRS en los pacientes que recibieron la droga. Tampoco se observó aumento significativo del riesgo de suicidio ante el tratamiento con armodafinilo. Asimismo, los puntajes de las escalas YMRS, HAM-A e ISI mejoraron durante los 6 meses de tratamiento con armodafinilo. Es decir, la administración de la droga se asoció con baja probabilidad de viraje maniaco o hipomaníaco, ansiedad o insomnio. Debe destacarse que el armodafinilo no generó cambios significativos de los parámetros de laboratorio o de los signos vitales. Si bien no se contó con un grupo control, es posible indicar los beneficios del armodafinilo en términos de mejoría de los síntomas depresivos. Es decir, el armodafinilo tendría beneficios a largo plazo en pacientes con depresión bipolar tipo I, aunque hasta el momento su empleo no fue aprobado con fines preventivos en dicha población.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca el diseño abierto y la ausencia de un grupo control. Además, es posible que exista un sesgo de selección debido a la inclusión de los pacientes que completaron los estudios de fase aguda y, en consecuencia, toleraron la medicación. No se contó con evaluaciones del funcionamiento cognitivo de los pacientes. Además, la administración concomitante de estabilizadores del estado de ánimo pudo haber afectado los resultados.

El armodafinilo resultó seguro y bien tolerado como complemento del tratamiento de los pacientes con depresión bipolar tipo I. La administración de la droga se asoció con índices bajos de acatisia, náuseas, sedación o somnolencia, aumento ponderal, manía, tendencia suicida y ausencia de empeoramiento del nivel de ansiedad o insomnio. También se observaron beneficios en términos de sintomatología depresiva y funcionamiento, aunque al interpretar los resultados es necesario considerar las limitaciones del presente estudio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152160

9 - Reconocimiento de las Emociones en la Demencia Frontotemporal

Bora E, Valakoulis D, Walterfang M

Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, Abr 2016

La demencia frontotemporal (DFT) es un trastorno neurodegenerativo asociado con atrofia focal de la corteza frontal y temporal, con gran heterogeneidad clínica y fisiopatológica. Existen tres subtipos clínicos,

según la afección del lenguaje o la función ejecutiva: la variante conductual, la demencia semántica (con afasia primaria progresiva) y la afasia progresiva sin fluidez. En la primera de las variantes se observan cambios en la conducta social y la personalidad, más que disfunción ejecutiva, a diferencia de otras formas de demencia, como la enfermedad de Alzheimer, en la que predomina el déficit de la memoria y otras funciones cognitivas. En parte, estos cambios conductuales se relacionan con déficit en el procesamiento de las señales sociales, como el reconocimiento de las expresiones faciales de emoción, como ira, disgusto, temor y sorpresa. Esta dificultad puede provocar la mala interpretación de situaciones sociales y, en consecuencia, conductas alteradas.

En el cerebro de los seres humanos existen redes de estructuras límbicas, que incluyen la amígdala, la ínsula y la corteza orbitofrontal, que se activan en respuesta a signos faciales de emociones, y que se ven afectadas en la DFT. Se ha debatido respecto de déficit específicos de reconocimiento de emociones en pacientes con la variante conductual de la DFT, dado que algunos autores postularon que, principalmente, habría alteraciones en el reconocimiento de las emociones negativas, mientras que otros hallaron que las positivas también son mal reconocidas. Dado que previamente se postuló que sólo hay pocas características cognitivas que diferencian la variante conductual de la DFT de la enfermedad de Alzheimer, es importante comparar el déficit de reconocimiento de las emociones entre estos dos trastornos como un método más específico de medición de la función que el funcionamiento ejecutivo. Por este motivo se llevó a cabo el presente metanálisis, en el que se incluyeron, además, estudios con sujetos sanos como control.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos informatizadas de artículos en los que se evaluaron las habilidades de reconocimiento de las emociones, con información suficiente para realizar un metanálisis, y en los que se compararon el rendimiento de los pacientes con la variante conductual de la DFT y controles sanos o, bien, pacientes con enfermedad de Alzheimer. Fueron excluidos los estudios que evaluaron métodos distintos de reconocimiento facial de las emociones. Finalmente, se identificaron 19 investigaciones que cumplieron los criterios de inclusión. En 18 ensayos se compararon pacientes con DFT (288 sujetos; 67.5% varones) y controles sanos (329 personas; 48.5% varones), sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad. En 9 estudios se compararon 166 pacientes con DFT (62.5% varones) con 147 sujetos con enfermedad de Alzheimer (50.4% varones); la edad de estos últimos fue significativamente mayor en comparación con los primeros ($p < 0.001$). La evaluación de las imágenes propuestas por Ekman fue el método más utilizado en los estudios, pero hubo otros, como los hexágonos de emociones. Se tomaron 6 emociones básicas (felicidad, tristeza, sorpresa, ira, disgusto y temor) para comparar las distintas investigaciones, dado que la información necesaria

para analizar las emociones sociales más complejas era insuficiente.

Se utilizaron puntajes de función ejecutiva (mediante la prueba de Wisconsin, la de fluencia verbal y la de evaluación frontal) y pruebas de cognición general (el *Mini-Mental State Examination* [MMSE], la *Mattis Dementia Rating Scale* y el *Addenbrooke Cognitive Examination*), y para el análisis estadístico se emplearon modelos de efectos aleatorios, con la estimación de DerSimonian-Laird, la prueba de la Q, la de tau al cuadrado, la de Egger y análisis de metarregresión. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

En los pacientes con DFT, los puntajes en el MMSE y las pruebas de función ejecutiva fueron significativamente menores en comparación con los controles sanos ($p < 0.001$, en ambos casos), con menor precisión en el reconocimiento de todas las emociones, especialmente las negativas (predominantemente, ira y disgusto). Las alteraciones en el reconocimiento de las caras felices fueron leves, en tanto que el tamaño del efecto del reconocimiento de todas las emociones faciales fue heterogéneo entre los distintos estudios. No se observaron indicios de sesgos de publicación para ninguna de las emociones. Tampoco se detectó un efecto significativo de la edad, el sexo o las diferencias en el puntaje del MMSE sobre el déficit de reconocimiento de las emociones en pacientes con DFT. No se halló un efecto significativo de los criterios diagnósticos utilizados sobre la gravedad del compromiso del reconocimiento de las emociones ($p > 0.05$).

En pacientes con Alzheimer, la afección del rendimiento en el MMSE fue significativamente mayor en comparación con aquellos con DFT ($p = 0.006$), pero no se detectaron diferencias entre los grupos en cuanto a los métodos generales de evaluación, distintos del MMSE ($p = 0.56$), o las pruebas de función ejecutiva ($p = 0.41$). En los sujetos con la variante conductual de DFT se observó un déficit más grave en el reconocimiento de todas las emociones faciales, las emociones negativas, cada una de estas por separado y en el reconocimiento de la sorpresa, pero no de la felicidad, en comparación con la enfermedad de Alzheimer. La distribución del tamaño del efecto fue heterogénea entre los distintos estudios para el reconocimiento de la tristeza, el temor y la felicidad. Se observó sesgo de publicación en cuanto al reconocimiento del disgusto, y se sugirió que las diferencias entre los grupos en el reconocimiento de esta emoción serían similares a las de otras emociones negativas. No se observó un efecto significativo de la edad, el sexo o las diferencias en el puntaje del MMSE sobre las discrepancias en el reconocimiento de las emociones faciales entre los sujetos con enfermedad de Alzheimer y aquellos con DFT.

En el presente metanálisis se evaluó el déficit en el reconocimiento de las emociones faciales en pacientes con la variante conductual de DFT, en comparación con controles sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer. En los primeros se observaron alteraciones

significativas en este parámetro, especialmente en el reconocimiento de la ira y el disgusto y de las emociones negativas en general, además de otras, excepto la felicidad. La dificultad en el reconocimiento de las emociones negativas se atribuyó a los cambios atróficos de la corteza orbitofrontal, la ínsula y la amígdala, regiones que procesan estas emociones. Según los investigadores, es posible que la preservación relativa del reconocimiento de la felicidad se deba al efecto de techo relacionado con esta emoción, puesto que, en los sujetos sanos de control, el rendimiento fue muy bueno. No se observó asociación entre el puntaje en el MMSE y la gravedad del déficit de reconocimiento de las emociones en pacientes con DFT; no obstante, según consideran los autores, los resultados en el MMSE pueden ser relativamente normales al inicio de la enfermedad. No se pudo estimar adecuadamente la relación entre el reconocimiento de las emociones y la cognición general mediante otras herramientas. El déficit en el reconocimiento de las emociones fue más significativo en pacientes con DFT en comparación con aquellos con enfermedad de Alzheimer, a pesar de haber obtenido rendimientos similares entre los grupos en las evaluaciones de cognición general, distintas del MMSE, y en las pruebas de función ejecutiva. Este hallazgo parece indicar que las alteraciones sociales cognitivas serían relativamente específicas de la variante conductual de la DFT, con pérdida de empatía, si bien en la actualidad este déficit no es parte de los criterios neuropsicológicos para el diagnóstico de la enfermedad.

Los autores concluyen que la variante conductual de la DFT se caracteriza por la alteración en el reconocimiento de las emociones (especialmente, las negativas) en comparación con sujetos sanos de control y pacientes con enfermedad de Alzheimer. La medición de la capacidad cognitiva social, como las tareas de reconocimiento de las emociones, podría mejorar el diagnóstico temprano de la DFT.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151962

10 - Expresión Cutánea de Proteínas en las Enfermedades Neurodegenerativas

Rodríguez-Leyva L, Chi-Ahumada E, Jiménez-Capdeville M y colaboradores

Annals of Clinical and Translational Neurology 3(3):191-199, Ene 2016

Las enfermedades neurodegenerativas parecen compartir una vía común con la presencia de proteínas mal plegadas en el sistema nervioso central (SNC). Los pacientes con formas degenerativas de la enfermedad de Parkinson (EP) pueden clasificarse como portadores de "sinucleinopatías" o "taupatías". Las sinucleinopatías se caracterizan por la presencia de oligómeros o de multímeros estables no plegados de alfa-sinucleína (alfa-syn), la principal proteína de

los cuerpos de Lewy y de los axones de Lewy, que representan las características distintivas de la EP. Las taupatías son trastornos asociados con el depósito intracelular de proteína tau anormalmente fosforilada (p-tau), que se encuentra como ovillos neurofibrilares (NFT, *neurofibrillary tangle*), como hilos neurópilos o como filamentos tau anormales (filamentos helicoidales pareados [PHF, *paired helical filament*]). La parálisis supranuclear progresiva (PSP), la forma más común de EP atípica, es una taupatía.

La EP es una enfermedad que presenta las 4 manifestaciones cardinales del parkinsonismo (temblor, rigidez, acinesia o bradicinesia e inestabilidad postural), junto con otras manifestaciones no motoras (hiposmia, trastornos del sueño, disautonomía y síntomas neuropsiquiátricos). La PSP se caracteriza por caídas frecuentes, parálisis supranuclear de la mirada vertical y disfunción cortical frontal ejecutiva. Las deficiencias cognitivas o conductuales pueden estar presentes al inicio, pero la principal manifestación es el parkinsonismo. La EP y la PSP pueden ser difíciles de distinguir clínicamente, particularmente en las etapas iniciales del trastorno, cuando la administración de los tratamientos modificadores de la enfermedad puede ser más eficaz. La identificación de marcadores biológicos con el potencial de aportar un diagnóstico preciso de las proteinopatías ha sido estudiada en los líquidos corporales, así como en los tejidos periféricos (glándulas salivales, sistema nervioso periférico y piel), aunque hasta ahora no se ha identificado un marcador biológico universalmente aceptado. El objetivo de los autores de este estudio fue analizar la presencia de las proteínas p-tau y alfa-syn en la piel de pacientes con EP y con PSP.

Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de PSP (criterios de NINDSSPSP) y pacientes con diagnóstico de EP, según los criterios del *Queen Square Brain Bank*. Todos los pacientes fueron evaluados con la escala Hoehn-Yahr y con la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), antes de la administración de levodopa. A todos los participantes se les realizó el examen *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

Los autores informaron previamente la presencia de inclusiones de alfa-syn en la piel de 34 pacientes con EP y de 33 sujetos con parkinsonismo, incluidos 3 individuos con PSP. Algunos de estos pacientes del estudio previo participaron nuevamente en este ensayo. Se excluyeron los sujetos con lesiones vasculares, hidrocefalia u otros tipos de parkinsonismo. El grupo control, ajustado por la edad, consistió en individuos neurológicamente sanos que aceptaron participar en el estudio. La investigación fue aprobada por el comité de ética institucional y los pacientes firmaron un consentimiento informado. Se realizaron estudios de neuroimágenes a todos los participantes, a quienes se les efectuó una biopsia por sacabocado de la piel, en la región retroauricular. Las muestras de piel fueron procesadas para técnicas inmunohistoquímicas. Los anticuerpos fueron seleccionados sobre la base de los informes previos de la bibliografía médica y de los estudios previos de los autores. Se probaron 2 especies

fosforiladas de la proteína tau. Asimismo, se utilizaron un anticuerpo monoclonal y un anticuerpo policlonal anti alfa-syn.

La estructura analizada fue la epidermis. El operador que analizó las muestras permaneció enmascarado al diagnóstico clínico del paciente. Se utilizó una prueba estadística paramétrica para comparar la edad, el puntaje MMSE y el puntaje de Hoehn-Yahr entre los 3 grupos analizados. Los puntajes de inmunopositividad fueron analizados por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Se incluyeron 17 pacientes con EP, 10 con PSP y 17 controles sanos. La proporción de pacientes varones fue mayor en el grupo EP (13/17) y en el grupo control (11/17), no así en el grupo PSP (3/10). Los puntajes MMSE y Hoehn-Yahr tuvieron diferencias significativas entre los grupos. La diferencia en el puntaje UPDRS no alcanzó significación estadística ($p = 0.07$). El grupo PSP mostró mayor déficit cognitivo ($p < 0.01$) y mayor puntaje de discapacidad ($p < 0.05$), en comparación con el grupo EP.

La técnica inmunohistoquímica y los anticuerpos contra p-tau (PHF y AT8) y contra alfa-syn fueron analizados primero en tejido cerebral de autopsia de pacientes con enfermedad de Alzheimer y con EP, lo que confirmó la presencia de los elementos NFT y de los cuerpos de Lewy. Luego, se demostró la expresión de p-tau y de alfa-syn en los terminales nerviosos cutáneos. La inmunopositividad para PHF y para alfa-syn fue predominantemente axonal, mientras que la tinción para AT8 se observó en los núcleos de las células de Swann. La identidad de las proteínas de interés fue demostrada ulteriormente mediante su peso molecular, estimado por la técnica del *Western blot*, en tejido cerebral y cutáneo de seres humanos y de ratas.

Finalmente, se utilizó la técnica inmunohistoquímica validada para investigar la presencia de PHF, AT8 y alfa-syn en las biopsias de piel provenientes de los 3 grupos estudiados. La inmunopositividad para PHF estuvo presente en la epidermis, las células basales y los queratinocitos; su localización fue predominantemente citoplasmática y, menos frecuentemente, nuclear; su presencia fue similar en los 3 grupos. En contraste, la inmunopositividad para AT8 se observó dentro del núcleo o alrededor del núcleo de las células epidérmicas en el grupo PSP y en el grupo EP, mientras que estaba virtualmente ausente en el grupo control. La inmunopositividad para alfa-syn estuvo presente en algunas células epidérmicas basales en el grupo PSP, mientras que en el grupo EP la inmunopositividad fue abundante e intensa en el estrato basal. Con microscopía confocal se observó mayor expresión de AT8 en el grupo PSP y en el grupo EP, mientras que la inmunopositividad para alfa-syn citoplasmática fue mayor en el grupo EP. En relación con los controles, la imagen representativa del grupo PSP mostró una mayor inmunopositividad para AT8, mientras que en el paciente con EP se observó una superposición de inmunopositividad alta para AT8 y para alfa-syn.

La inmunopositividad para alfa-syn se verificó también en los queratinocitos. Aunque el grupo PSP mostró una mayor dispersión de los datos que el grupo control y que el grupo EP, los valores de PHF fueron similares entre los 3 grupos ($p = 0.72$), mientras que los valores de AT8 fueron significativamente más altos en el grupo PSP y en el grupo EP ($p < 0.001$), en relación con los controles. Los valores de alfa-syn fueron significativamente más altos en el grupo EP, en comparación con el grupo control ($p < 0.001$) y con el grupo PSP ($p < 0.01$).

El plegamiento anormal de las proteínas intraneuronales en pacientes con PSP y en pacientes con EP es bien conocido. A menudo, puede ser difícil distinguir clínicamente estas enfermedades neurodegenerativas, particularmente en las fases tempranas. Los autores exploraron la posibilidad de que las biopsias de piel expresaran en forma diferente las proteínas anormales p-tau y alfa-syn, para ayudar al diagnóstico diferencial de las 2 enfermedades. La proteína alfa-syn tiene una amplia distribución fuera del SNC, ya que se expresa en los terminales nerviosos periféricos de la piel, el plexo mientérico, los terminales del nervio vago, las glándulas salivales, el páncreas, la médula suprarrenal, la vejiga y el epicardio. Se ha informado previamente que la alfa-syn tiene una expresión moderada en los queratinocitos de los pacientes con EP, mientras que su expresión es mínima en pacientes con otros parkinsonismos y nula en controles sanos.

Varios modelos experimentales proponen que las sinucleopatías pueden iniciarse fuera del SNC. Se ha demostrado que la inoculación de alfa-syn en el nervio ciático del ratón puede propagarse al SNC y producir una sinucleopatía. Se ha demostrado, también, la propagación de la proteína alfa-syn de célula a célula.

Se sabe que la PSP es una taupatía y se cree que los agregados anormalmente fosforilados podrían encontrarse fuera del SNC. La proteína tau está asociada con los microtúbulos en el SNC, pero fuera de dicho sistema, esta proteína se expresa en los núcleos celulares. En la PSP, la proteína tau se encuentra anormalmente plegada como NFT, como inclusiones gliales globulares en los astrocitos (astrocitos en penacho) y como inclusiones gliales en la oligodendroglía. La sinucleopatía y la taupatía parecen superponerse en las enfermedades neurodegenerativas. Los investigadores comprobaron la presencia tanto de alfa-syn como de p-tau en la piel de los pacientes con EP, no sólo en las terminaciones nerviosas periféricas, sino en los queratinocitos de la epidermis.

En conclusión, el análisis inmunohistoquímico de p-tau y de alfa-syn en la piel puede ser usado para distinguir la EP y la PSP, lo que abre la posibilidad de contar con una herramienta diagnóstica y con un método que permita reflejar la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas en un órgano periférico como la piel.

11 - El Patrón de Atrofia Cerebral es Diferente en Presencia de Envejecimiento o de Demencia

Habes M, Janowitz D, Davatzikos C y colaboradores

Translational Psychiatry, Abr 2016

Los mecanismos subyacentes al deterioro de los diferentes dominios cognitivos observado durante el envejecimiento son heterogéneos. Según los conocimientos existentes, el envejecimiento cerebral normal se asocia con cambios de origen vascular en la sustancia blanca que generan trastornos de la velocidad de procesamiento y de la memoria de trabajo. Asimismo, el deterioro de la memoria episódica se asoció con la enfermedad de Alzheimer (EA), cuadro de prevalencia creciente a medida que avanza la edad.

La fisiopatología de la EA incluye la presencia generalizada de alteraciones de la proteína tau y el depósito de beta amiloide. También se observa estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. En estudios anteriores se demostró que el envejecimiento cerebral se asocia con una pérdida acentuada de la sustancia gris, especialmente en los lóbulos frontal y parietal, en tanto que en presencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y EA se observó un patrón de atrofia en el hipocampo y el parahipocampo. Las comorbilidades médicas también se asociaron con atrofia cerebral, lo cual indica la posibilidad de observar un efecto aditivo.

Los autores propusieron que el envejecimiento cerebral avanzado se asocia con un patrón de atrofia cerebral particular que coincide parcialmente con el patrón observado en presencia de EA. En el presente estudio, la aplicación de estrategias de análisis avanzado permitió generar un índice cuantitativo de los cambios cerebrales en función de la edad (*Spatial Pattern of Atrophy for Recognition of Brain Aging*, SPARE-BA). El mismo fue comparado frente a los patrones de atrofia cerebral espacial hallados en pacientes con EA mediante la aplicación del índice *Spatial Patterns of Abnormality for Recognition of Early Alzheimer's Disease* (SPARE-AD).

La cohorte evaluada estuvo conformada por participantes del *Study of Health in Pomerania* (SHIP) realizado en 2 705 individuos de 20 a 90 años que fueron explorados mediante resonancia magnética (RMN). Los datos clínicos fueron recabados mediante entrevistas presenciales. Se prestó atención al tabaquismo, el nivel educativo, la actividad física, la talla y el peso, la tensión arterial y el tratamiento farmacológico que recibían los participantes. La evaluación cognitiva fue realizada mediante el *Verbal Learning and Memory Test* (VLMT) en 772 casos y mediante el *Nurnberg Age Inventory* (NAI) en 1747 casos.

Los patrones de envejecimiento y atrofia cerebral se evaluaron mediante RMN ponderada en T1. Las imágenes fueron analizadas y corregidas mediante algoritmos automatizados. Los resultados se clasificaron para estimar el índice SPARE-AD y cuantificar la atrofia asociada con la EA. Con el fin de obtener un índice individualizado de atrofia cerebral relacionada con

la edad, se analizaron grupos de pacientes de hasta 45 años y de más de 60 años. Luego, el análisis se generalizó a toda la cohorte, lo cual arrojó un índice SPARE-BA para cada individuo. Finalmente, un total de 1837 participantes fueron evaluados según el riesgo genético de EA. Dicho análisis se realizó mediante la consideración de 19 polimorfismos de nucleótido único (SNP) definidos en un estudio reciente.

Se halló una correlación negativa entre el índice SPARE-BA y la edad. El puntaje del índice SPARE-AD correspondiente a los individuos con envejecimiento cerebral avanzado fue mayor en comparación con el grupo resiliente al envejecimiento. La aplicación de modelos de regresión múltiple permitió observar una asociación significativa entre la disminución del índice SPARE-BA y la edad avanzada. Luego de omitir el efecto de la edad se halló una asociación significativa con el tabaquismo, el sedentarismo y el uso de fármacos antihipertensivos y antidiabéticos. La circunferencia abdominal también se relacionó en forma inversa con el índice SPARE-BA, aunque únicamente en hombres.

De acuerdo con lo observado en el grupo de pacientes mayores de 65 años, la disminución de la sustancia gris fue más acentuada en el tálamo y las cortezas insular, cingulada, frontal, parietal inferior y temporal lateral. La consideración del resultado del índice SPARE-BA arrojó resultados similares. La presencia de EA se asoció con un compromiso más grave de las regiones temporales inferior y medial, incluido el hipocampo. La diferencia entre los individuos resilientes al envejecimiento y los individuos con envejecimiento cerebral avanzado también fue significativa.

No se observó una asociación significativa entre el índice SPARE-BA y el puntaje correspondiente al riesgo genético. La ausencia de asociación tuvo lugar tanto al considerar toda la población evaluada como al considerar al subgrupo de individuos mayores de 65 años. En cambio, se halló una relación casi significativa entre el índice SPARE-AD y el riesgo genético de EA. Los resultados de la evaluación cognitiva no se vincularon en forma significativa con la memoria verbal. Finalmente, no se observó una asociación significativa entre el índice SPARE-AD y el puntaje obtenido en las pruebas cognitivas.

El envejecimiento cerebral avanzado coincidió parcialmente con la EA en términos de atrofia cerebral. En consecuencia, los mecanismos subyacentes al envejecimiento cerebral y la neurodegeneración serían diferentes. No obstante, el envejecimiento cerebral avanzado podría ser una comorbilidad que favorezca el inicio más temprano de la demencia debido a un efecto aditivo.

El envejecimiento cerebral avanzado se asoció con una disminución significativa de la sustancia gris en las regiones frontal y parietal y en áreas del lóbulo temporal. En cuanto a la atrofia frontal y parietal relacionada con la edad coincidieron con lo hallado por otros autores. Asimismo, la asociación entre el envejecimiento cerebral avanzado y el tabaquismo fue informada en otros estudios. El uso de antihipertensivos

también se asoció con los patrones de envejecimiento cerebral avanzado. Esto se debería a que las drogas antihipertensivas indican la hipertensión crónica subyacente y, a su vez, la hipertensión se asocia con atrofia cerebral, especialmente frontal y temporal.

Los hallazgos correspondientes a la circunferencia abdominal coinciden con la afectación de la sustancia gris global y regional en individuos obesos. La diferencia al respecto entre los hombres y las mujeres se debería a que la distribución de la grasa de tipo androide es más relevante en términos de afectación cerebral en comparación con la distribución de tipo ginoide. En coincidencia con lo informado por otros autores, el patrón de envejecimiento cerebral avanzado observado en hombres diabéticos reflejó la atrofia cerebral asociada con la enfermedad.

Es posible indicar que el envejecimiento cerebral avanzado se asocia con comorbilidades como la obesidad y el tabaquismo y tiene un patrón fisiopatológico diferente frente al correspondiente a la EA. La coincidencia del patrón de atrofia correspondiente a ambos cuadros fue parcial. Mientras que en el envejecimiento cerebral avanzado se observaron patrones generalizados de afectación cerebral, los patrones de atrofia asociados con la EA fueron más localizados.

El riesgo genético de EA no se relacionó significativamente con el índice SPARE-BA. Solo se observó dicha asociación en forma no significativa al considerar la población completa de individuos. Asimismo, el riesgo se asoció en forma significativa con el resultado del índice SPARE-AD en los individuos de mayor edad. Estos resultados coinciden con la existencia de diferencias de riesgo genético entre el envejecimiento cerebral normal y la EA. No obstante, no se observó una asociación significativa entre el riesgo genético de EA y el índice SPARE-AD. Esto podría deberse a que el índice solo refleja los cambios neurodegenerativos que tienen lugar en forma relativamente tardía. Las limitaciones del presente estudio incluyen la ausencia de evaluaciones longitudinales mediante RMN y de información clínica detallada de todos los participantes.

Los patrones espaciales de atrofia observados en presencia de envejecimiento cerebral difieren frente a los patrones de atrofia hallados en individuos con EA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151963

12 - Pregabalina en el Dolor Neuropático por Quimioterapia

Atreya S

Indian Journal of Palliative Care 22(1):101-103, Ene 2016

Uno de los efectos adversos más frecuentes de los quimioterápicos, como los alcaloides, los taxanos y las antitubulinas, es la neuropatía periférica, que aparece

en el 3% al 7% de los casos cuando se utiliza un compuesto y en hasta el 38% de los pacientes tratados con combinaciones. La gravedad de la neuropatía depende de la dosis del fármaco, la duración de la exposición, la dosis acumulada, el uso concomitante de otros compuestos y la presencia de diabetes, deficiencia de vitamina B₁₂ o alcoholismo. El dolor relacionado con esta neuropatía es debilitante e, incluso, puede ser la causa del abandono de la quimioterapia, que puede salvar la vida del paciente. Se postuló que, en estos casos, la causa del dolor neuropático reside en la desregulación de la homeostasis del calcio en los ganglios dorsales y la médula espinal dorsal. Se ha demostrado que los neuromoduladores, como el gabapentín y la pregabalina, inhiben la subunidad alfa₂delta de los canales de calcio en las neuronas, por lo que parecen asociarse con menor dolor neuropático. Además, se informó que el perfil de eficacia y seguridad de la pregabalina sería superior al del gabapentín.

En un varón de 17 años se diagnosticó leucemia linfoblástica aguda por precursores de linfocitos T y, luego de la fase de inducción con vincristina, citarabina y ciclofosfamida, se administró tratamiento de consolidación con vincristina, daunorrubicina, polietilenglicol, asparaginasa y prednisolona. Después de 2 ciclos de esta terapia aparecieron parestesias en la cara plantar de sus pies y dedos de los pies, que progresaron de hormigueos a sensaciones de pinchazo luego de una semana. El equipo de oncología pediátrica interrumpió la quimioterapia por dolor intolerable y el paciente fue internado por neuropatía. Se administraron 37.5 mg de tramadol y 325 mg de paracetamol cuatro veces por día, estrategia que no resultó eficaz para controlar adecuadamente el dolor. El individuo fue derivado al servicio de medicina del dolor y cuidados paliativos por falta de mejoría y la necesidad de permanecer en cama la mayor parte del día y el uso de silla de ruedas. El nivel de dolor fue de 7 en la *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS; con 10 puntos como valor máximo), y se constató neuropatía grado III. Se inició tratamiento con 75 mg de pregabalina por la noche y cada 3 días se incrementó la dosis en 75 mg hasta lograr el control adecuado del dolor; se interrumpió el uso de tramadol y paracetamol. En el día 15 de la terapia, el nivel de dolor fue 1 en la ESAS, sin efectos adversos considerables, y la neuropatía se resolvió completamente. Por último, el paciente fue capaz de caminar sin apoyo y realizar las actividades de la vida diaria, dado que no presentó parestesias en los dedos. Fue dado de alta con el objetivo de comenzar otra vez la quimioterapia.

El segundo caso informado es el de una mujer de 40 años que recibió paclitaxel y carboplatino por un carcinoma seroso peritoneal primario; durante la terapia informó la sensación de quemazón leve en el lado plantar de los dedos de los pies y los pies, que progresó a dolor grave después de un mes. El dolor se agravó con la caminata, la bipedestación y la aplicación local de presión. En el examen físico se constató neuropatía periférica grado III, sin déficit neurológico motor. Se inició tratamiento con 75 mg de pregabalina por la

noche, dosis que se aumentó en 75 mg cada 3 días hasta la resolución del dolor. Se observó respuesta a la administración de 375 mg de este fármaco, sin efectos adversos graves, y la neuropatía mejoró hasta grado I, por lo que la mujer fue capaz de retornar a las actividades de la vida diaria. Se detectó progresión radiológica de la enfermedad, por lo que se decidió no reiniciar la quimioterapia y continuar con el seguimiento ambulatorio; luego del alta, ocasionalmente refirió sensaciones de hormigueo en los dedos de los pies.

Algunos compuestos utilizados en la quimioterapia, con los alcaloides de la vinca, los taxanos y las antitubulinas, se asocian con efectos adversos como neuropatía sensitiva y motora, neuropatía laríngea y ataxia sensorial, que pueden afectar considerablemente la calidad de vida. Varios mecanismos se postularon como causa de la neuropatía inducida por quimioterapia, como la mielinoatropía, la axonopatía, la pérdida de neuronas intraepidérmicas y la mitotoxicidad. Esta neuropatía suele aparecer en las manos y en los pies y, en ocasiones, se detectan parestesias peribucales. Otros síntomas, además de las parestesias, son las disestesias, la alodinia, la hiperalgesia, la hipoalgesia o el dolor tipo quemazón, en pulsos o como descarga eléctrica. Los síntomas dolorosos pueden persistir luego del abandono del tratamiento e, incluso, el dolor puede superar a aquel relacionado con el cáncer. En la actualidad no existen protocolos estandarizados para tratar este tipo de dolor, por lo que la quimioterapia se suele abandonar hasta que la neuropatía mejora o, bien, se reducen las dosis o se cambia el fármaco, lo que podría afectar considerablemente la supervivencia del paciente.

Se han evaluado diversos enfoques destinados a evitar o tratar el dolor neuropático inducido por quimioterapia, como la infusión de gluconato de calcio y sulfato de magnesio, que podría mejorar los síntomas agudos relacionados con el uso de oxaliplatino, pero la tasa de respuesta del tumor al tratamiento parece menor, además del uso de antidepresivos y anticonvulsivos. La duloxetina y la venlafaxina reducen considerablemente el dolor y la parestesia, aunque se debe tener precaución con el uso de estos compuestos, especialmente en pacientes ancianos, porque podrían interactuar con otros fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer; no obstante, no se observa efecto alguno con el uso de otros antidepresivos, como la amitriptilina y la nortriptilina. El gabapentín y la pregabalina son análogos del ácido gamma aminobutírico, que actúan como neuromoduladores por interacción con la subunidad $\alpha_2\delta$ en los canales de calcio dependientes del voltaje, y se ha probado que son eficaces para el tratamiento del dolor neuropático. Los quimioterápicos son capaces de estimular la expresión de la subunidad $\alpha_2\delta_1$ de los canales de calcio, de los canales de sodio y de los receptores de N-metil-D-aspartato en los ganglios de las raíces nerviosas dorsales y el cuerno dorsal; además, la activación de estos receptores se asocia con mayor influjo de calcio extracelular y salida de calcio de las mitocondrias. La mayor concentración intracitoplasmática de calcio

se asocia con la muerte neuronal por la aparición de radicales tóxicos del oxígeno y la inducción de apoptosis. El gabapentín y la pregabalina inhiben la excitabilidad neuronal mediada por el calcio. La biodisponibilidad y la absorción de la pregabalina son superiores a las del gabapentín, y se asocia con menos efectos adversos. No se hallaron interacciones farmacológicas para la pregabalina, y su uso se relacionó con menor hiperalgesia y alodinia, además de mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Algunos efectos adversos relacionados con el uso de pregabalina son los mareos y la somnolencia, que se disipan durante el tratamiento continuado; en ocasiones, también se observa xerostomía, edema periférico, visión borrosa, aumento de peso, trastornos en el pensamiento, mioclono, asterixis y ginecomastia.

Los autores concluyen que el dolor neuropático inducido por quimioterapia es un efecto adverso poco frecuente, pero que afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad, se suelen suspender o reducir las dosis de la quimioterapia, lo que puede afectar considerablemente la supervivencia de los individuos. Se ha probado que la pregabalina es eficaz para el tratamiento de este efecto adverso.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151972

13 - Ventajas del Levetiracetam en Niños con Enfermedades Graves

Incecik F, Horoz O, Altunbasak S y colaboradores

Annals of Indian Academy of Neurology 19(1):79-82, Ene 2016

El levetiracetam es una droga antiepiléptica eficaz para el tratamiento de los niños epilépticos que presentan crisis parciales y generalizadas. Su farmacocinética es lineal; luego de ser administrado por vía oral, se absorbe en forma casi completa y tiene baja probabilidad de interacciones con otras drogas. El perfil de efectos adversos es favorable, lo cual aumenta su utilidad potencial en pacientes pediátricos graves. No obstante, no se cuenta con información suficiente sobre su seguridad y eficacia en niños.

El presente estudio retrospectivo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el empleo de levetiracetam por vía intravenosa (IV) en niños con enfermedades graves.

Este trabajo incluyó la evaluación de casos correspondientes a niños con enfermedades graves que recibieron levetiracetam por vía IV debido a la presencia de crisis agudas y repetitivas o estado epiléptico. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron evaluados en forma retrospectiva según la información incluida en la historia clínica. Las crisis agudas repetitivas se definieron en presencia de crisis mioclónicas, clónicas, tónicas o tónico clónicas durante al menos 30 minutos, sin importar el tratamiento administrado. El estado epiléptico convulsivo se estableció en presencia

de crisis tónico clónicas prolongadas, durante al menos 5 minutos, sin importar el tratamiento administrado.

La respuesta al tratamiento con levetiracetam por vía IV se definió ante la finalización completa de las crisis, es decir, la suspensión de toda actividad convulsiva dentro de los 10 minutos de completada la infusión de la droga, en ausencia de recurrencias dentro de las 24 horas siguientes. El tratamiento de primera línea empleado en la unidad de terapia intensiva (UTI) pediátrica fue la administración de midazolam y diazepam por vía IV. En ausencia de suspensión de las crisis se optó por una droga o más, de segunda línea, como el fenobarbital, la fenitoína, el valproato y el levetiracetam. Este último se prefiere como opción de primera línea en pacientes con comorbilidades como depresión respiratoria, arritmias cardíacas, insuficiencia hepática y trombocitopenia.

La dosis de levetiracetam se adaptó a la función renal, en tanto que se disminuyó en pacientes con insuficiencia renal. El levetiracetam por vía IV se administró en una dosis de carga de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 15 minutos. Durante la infusión se realizó monitorización cardiopulmonar.

Un total de 108 niños recibió levetiracetam por vía IV en la UTI debido a la presencia de estado epiléptico o crisis agudas repetitivas. Los pacientes tuvieron una media de edad de 69.39 ± 46.14 meses. El 53.7% de los niños fueron de sexo masculino y el 46.3%, de sexo femenino. El 65.7% y 34.3% de los participantes presentaron crisis generalizadas y focales, respectivamente. La dosis media de carga de levetiracetam fue de 28.33 ± 4.6 mg/kg, en tanto que la dosis media de mantenimiento fue de 33.7 mg/kg. El período medio de tratamiento fue de 3 a 5 días.

El 38.9% de los pacientes con estado epiléptico o crisis agudas repetitivas tenía epilepsia antes de recibir levetiracetam. El 58.3% recibió levetiracetam como primera opción terapéutica, en tanto que 45 pacientes fueron tratados con fenitoína por vía IV. Dos participantes presentaron agitación y agresividad, en tanto que un sujeto tuvo eritema leve y urticaria luego de recibir levetiracetam por vía IV. El 73.1% de los pacientes respondió en forma adecuada al tratamiento con levetiracetam.

Los resultados obtenidos indicaron la finalización de las crisis en el 73.1% de los pacientes que recibieron levetiracetam. Otros autores informaron resultados similares. En diferentes estudios se sugirió la utilidad del levetiracetam por vía IV en pacientes con estado epiléptico que no responden a otros tratamientos de primera línea. En el presente estudio, la finalización de las crisis tuvo lugar en el 46.3% de los pacientes en estado epiléptico.

El uso de drogas antiepilépticas más nuevas tiene la ventaja de asociarse con la disminución del riesgo de interacciones farmacocinéticas y efectos adversos. Esto es importante en pacientes con enfermedades graves, como el cáncer. En el presente estudio, los autores no hallaron interacciones farmacocinéticas o efectos adversos grave ante la administración de levetiracetam

por vía IV. No obstante, otros investigadores informaron un riesgo potencial de interacciones entre el levetiracetam y el metotrexato.

Según la opinión de algunos expertos, el levetiracetam o el gabapentín pueden utilizarse como drogas de primera línea en pacientes con tumores cerebrales. En el presente estudio se registró la administración de levetiracetam por vía IV en 4 pacientes con esta enfermedad. Como resultado, las crisis fueron controladas en forma adecuada. Otros autores informaron la utilidad del levetiracetam en la mayoría de los pacientes que presentarían crisis luego de un accidente cerebrovascular. Es sabido que la etiología determina el pronóstico y la respuesta al tratamiento antiepiléptico. En pacientes con estado epiléptico convulsivo, el índice de respuesta al levetiracetam fue significativamente superior ante la ausencia de una etiología conocida, en comparación con lo observado en individuos con cuadros de origen conocido. De todos modos, la información disponible al respecto no es concluyente.

Los resultados obtenidos en estudios recientes indicaron que el levetiracetam es seguro y eficaz para el tratamiento de los niños en estado epiléptico y crisis agudas repetitivas. El perfil de tolerabilidad de la droga parece superior en comparación con lo observado ante el empleo de otros fármacos como la fenitoína. Por último, no se observaron interacciones entre el levetiracetam y otras drogas antiepilépticas.

El levetiracetam resultó seguro para el tratamiento de los niños con enfermedades graves. Es necesario contar con estudios prospectivos adicionales que permitan comparar los resultados del tratamiento con levetiracetam frente a la administración de otras drogas antiepilépticas en niños con enfermedades graves.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151969



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Neurología 5 (2016) 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.siicalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para 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	El activador tisular del plasminógeno contribuye...	● Dra. P. Navarro. Hospital del Mar, C/ Dr. Aiguader, 88, 08003, Barcelona, Catalunya, España
1	La Utilización de los Localizadores de la Resonancia ...	● Dr. B. R. Cottreau. Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, Toulouse, Francia
2	Depresión Asociada con las Citoquinas Inflamatorias	● Dr. F. E. Lotrich. University of Pittsburgh Medical Center, Western Psychiatric Institute and Clinics, 3811 Ohara Street, Pittsburgh, 15213, EE.UU.
3	Interacción entre el Hipocampo y la Corteza Cerebral...	● Dr. J. Y. Yu. Center for Integrative Neuroscience and Department of Physiology, University of California UCSF, Riverside, California, EE.UU.
4	La Higiene y otros Factores de la Infancia que Influyen...	● Dr. G. A. W. Rook. Department of Psychiatry, University of Arizona, Tucson, Arizona, EE.UU.
5	Base Neuropatológica de las Manifestaciones...	● Dr. C. H. Adler. College of Medicine, Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minesota, EE.UU.
6	Tratamiento Farmacológico de las Comorbilidades ...	● Dr. M. Mula. Atkinson Morley Regional Neuroscience Centre, Londres, Reino Unido
7	Beneficios del Tratamiento con Modafinilo...	● Dr. Y. C. Kuan. Department of Neurology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, Taipei, Taiwán (República Nacionalista China)
8	Seguridad y Eficacia del Armodafinilo en Pacientes...	● Dr. T. A. Ketter. Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EE.UU.
9	Reconocimiento de las Emociones en la Demencia...	● Dr. E. Bora. Department of Psychiatry, Melbourne Neuropsychiatry Centre, Melbourne University, Carlton, Victoria, Australia
10	Expresión Cutánea de Proteínas en las Enfermedades...	● Dr. L. Rodríguez-Leyva. Universidad Autónoma San Luis Potosí, Servicio de Neurología, Hospital Central "Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México
11	El Patrón de Atrofia Cerebral es Diferente en Presencia...	● Dr. M. Habes. Greifswald Institute for Community Medicine, University Hospital, Greifswald, Alemania
12	Pregabalina en el Dolor Neuropático por Quimioterapia	● Dr. S. Atreya. Department of Palliative Care and Psychooncology, Tata Medical Center, West Bengal, India
13	Ventajas del Levetiracetam en Niños con Enfermedades...	● Dr. F. Incekci. Department of Pediatric Neurology, Cukurova University, Yuregir, Adana, Turquía

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 5 (2016) 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	¿Sobre qué base se definen las regiones de interés funcionales?	A) El contenido de hemoglobina. B) La velocidad de disparos neuronales. C) La selectividad a los estímulos. D) Todas las opciones son correctas.
2	¿Qué tipo de factores influiría sobre el riesgo de depresión asociada con el aumento del nivel de las citoquinas inflamatorias?	A) Los factores genéticos. B) Los factores asociados con la calidad del sueño. C) Los factores asociados con el nivel de ácidos grasos omega 3. D) Todas las opciones son correctas.
3	¿Qué estructuras cerebrales parecen estar involucradas en la toma de decisiones?	A) Hipocampo. B) Corteza prefrontal. C) Las respuestas A y B son correctas. D) Ninguna es correcta.
4	¿En qué casos puede ser útil emplear los efectos reguladores de la flora microbiana con fines terapéuticos?	A) En presencia de enfermedades autoinmunes. B) En presencia de enfermedades alérgicas. C) En presencia de enfermedades psiquiátricas. D) Todas las respuestas son correctas.
5	¿Cuál parece ser la causa de las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson?	A) La afección de la vía nigroestriatal. B) La presencia de ovillos neurofibrilares en el sistema nervioso periférico. C) La degeneración vacuolar del sistema nervioso central. D) Los cúmulos de alfa-sinucleína en varias regiones del cerebro.
6	¿Cuál de las siguientes variables está asociada con la relación entre la epilepsia y los trastornos psiquiátricos como comorbilidades?	A) Cuestiones psicosociales del paciente. B) Efectos adversos de los anticonvulsivos. C) Factores neurobiológicos de las convulsiones. D) Todas las respuestas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La selectividad a los estímulos.	Las regiones de interés consisten en zonas topográficas de las superficies sensitivas de las áreas corticales definidas sobre la base de su selectividad a los estímulos.	C
2	Todas las opciones son correctas.	Los factores de vulnerabilidad y resiliencia para padecer depresión ante el aumento del nivel de citoquinas inflamatorias se asociarían con la genética, la calidad del sueño y los niveles de ácidos grasos omega 3.	D
3	Las respuestas A y B son correctas.	En el proceso de toma de decisiones participan el hipocampo y la corteza prefrontal.	C
4	Todas las respuestas son correctas.	Puede ser útil emplear los efectos reguladores de la flora microbiana con fines terapéuticos, especialmente en presencia de enfermedades alérgicas, autoinmunes y psiquiátricas.	D
5	Los cúmulos de alfa-sinucleína en varias regiones del cerebro.	La alfa-sinucleinopatía tipo Lewy no está restringida a la vía nigroestriatal, en tanto que los cúmulos de estos cuerpos en otras regiones del cerebro son responsables de las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson.	D
6	Todas las respuestas son correctas.	Es probable que haya diversas variables relacionadas con la complejidad de la asociación entre la epilepsia y los trastornos psiquiátricos como comorbilidades, como cuestiones psicosociales, efectos adversos de los anticonvulsivos y factores neurobiológicos de las convulsiones y la epilepsia.	D