

Colección

Trabajos Distinguidos

serie Neurología

Volumen 6, Número 1, Marzo 2022

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC), Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

Artículo original

A - Hipotensión ortostática y deterioro cognitivo/
demencia en adultos
Mariana Suárez Bagnasco, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Epilepsia en Adultos
Thijs R, Surges R, O'Brien T, Sander J
The Lancet 393(10172):955-962, Feb 2019 8

2 - Experiencia en el Mundo Real con los
Inhibidores del VMAT-2
Niemann N, Jankovic J
Clinical Neuropharmacology 42(2):37-41, Mar 2019 10

3 - Actualización sobre Tratamientos para
Síntomas No Motores de la Enfermedad
de Parkinson. Una Revisión Basada en
Evidencia
Seppi K, Chaudhuri K, Sampaio C y col.
Movement Disorders 34(2):180-198, Feb 2019 11

4 - Eficacia y Seguridad de la Rufinamida
como Tratamiento Adyuvante en Pacientes
con Síndrome de Lennox-Gastaut: Reseña
Sistemática y Metanálisis
Kumar Sharawat I, Kumar Panda P,
Panda P, Dawman L
Seizure 91:296-307, Oct 2021 13

5 - Eficacia y Seguridad del Levetiracetam
frente a la (fos)Fenitoína para el Tratamiento
de Segunda Línea de la Epilepsia: Un
Metanálisis de Ensayos Controlados
Aleatorizados Recientes
Feng Y, Chen Y, Liu Y y col.
Seizure 91:339-345, Oct 2021 15

Novedades seleccionadas

6 - Patrones de Prescripción de Fármacos
en la Enfermedad de Alzheimer
Yu L, Chen X, Yu Z
International Clinical Psychopharmacology
34(6):312-316, Nov 2019 18

7 - Resultados Prometedores de la Pimavanserin
en la Psicosis Grave por Enfermedad de
Alzheimer
Ballard C, Youakim J, Coate B, Stankovic S
Journal of Prevention of Alzheimer
Diseases 6(1):27-33, 2019 19

8 - Nuevas Perspectivas para una Enfermedad
Neurodegenerativa de Base Genética
Mestre T
Parkinsonism & Related Disorders
59:125-130, Feb 2019 21

9 - Características Clínicas, Bioquímicas
y Diagnósticas de la Demencia por
Enfermedad de Parkinson y por Cuerpos
de Lewy
Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M
Seminars in Neurology 39(2):274-282, Abr 2019 23

Contacto directo 25

Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas 26

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	6
Atención Primaria	4-6
Cardiología	A
Educación Médica	6
Emergentología	1, 4, 5
Enfermería	5
Epidemiología	6
Farmacología	2-8
Genética Humana	8, 9
Geriatría	A, 3, 6, 7, 9
Gerontopsiquiatría	6
Medicina Familiar	A, 3-6, 9
Medicina Farmacéutica	1, 3, 5, 6, 8
Medicina Interna	4-6, 9
Neurocirugía	1, 3
Pediatría	4
Psicofarmacología	2
Psiquiatría Clínica de Adultos	2
Salud Mental	A, 2, 6, 7, 9
Salud Pública	A



Una publicación de la

Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)



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)



https://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo
Ana Clara Bernal
Agustín Álvarez Dengra
Ricardo Cárdenas
Ignacio Ciccarelli

Diego Costa
Carina Elizalde
Iván Fernández Bessone
Julieta Finkelstein
Matías Kunst Michemberg

Néstor López
Daniel Martínez Rubio
Marcela Moris
Alejo Pérez de la Hoz
Graciela Rey

Gabriela Rocas
Daniela Roisman
María del Pilar Villa Clavijo
Ezequiel Zaidel
César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo
Raúl Costamagna
Roberto Elizalde
Pedro Forcada
Nery Fures
Juan Gagliardi

Oscar Levalle
Néstor López
José Luis Mansur
Nicolás Masquelet
Amelia Musacchio de Zan
Tomás Orduna

Domingo Palmero
Daniel L. Piskorz
Graciela Rey
Guillermo Roccatagliata
Graciela B. Salis
Ariel Sánchez

Graciela Scagliotti
Edgardo Schapachnik
Marcelo Trivi
José Vázquez
María del Pilar Villa Clavijo
Andrés Zubrzycki

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.
Chachques, Luis A. Colombato (h),
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,
Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María
E. Gómez del Río, Alcides Greca,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso,
Javier Lottersberger, Olindo Martino[†],
Jorge Máspero, Marcelo Melero,
José M. Méndez Ribas, José Milei,
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Angel Nadales, Carlos Nery Costa,
Beatriz Oliveri, Domingo Palmero,
Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo
Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz,
Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis,
Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez,
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,
Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C.
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
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

Fuentes científicas

Academic Radiology
Acta Neurologica Belgica
Acta Paediatrica
American Journal of
Neuroradiology
Anesthesia & Analgesia
Annals of Indian Academy of
Neurology
Annual Review of
Neuroscience
Archives de Pédiatrie
Archives of Disease in
Childhood
Archives of Pediatrics &
Adolescent Medicine
Archivos Argentinos de
Pediatria
Archivos de Investigación
Pediátrica de México
Archivos de Pediatría del
Uruguay
Autonomic Neuroscience:
Basic & Clinical
BMJ
Brain
Canadian Journal of
Neurological Sciences
Clinical Autonomic Research
Clinical Endocrinology
Clinical Neuropathology
Clinical Neurosurgery
Clinical Pediatrics
CNS Drug Reviews
CNS Drugs
European Archives of
Psychiatry and Clinical
Neuroscience
European Journal of
Neurology
European Journal of Pain
European Journal of Pain
Supplements

European
Neuropsychopharmacology
Expert Review of
Neurotherapeutics
Fortschritte der Neurologie
Psychiatrie
Glia
Gynecologic Oncology
Headache
International Journal of
Neuroscience
Interventional Neuroradiology
Jornal de Pediatria
Journal of Cancer Pain &
Symptom Palliation
Journal of Endocrinological
Investigation
Journal of Endovascular
Therapy
Journal of Medical Ultrasound
Journal of Motor Behavior
Journal of Neuroendocrinology
Journal of Neurology
Journal of Neurology,
Neurosurgery and Psychiatry
Journal of Neuropathic Pain
& Symptom Palliation
Journal of Neuropsychiatry
and Clinical Neurosciences
Journal of Neuroscience
Research
Journal of Neurosurgery
Journal of Neurosurgery:
Pediatrics
Journal of Neurosurgery: Spine
Journal of Neurovirology
Journal of Paediatrics and
Child Health
Journal of Pain and Symptom
Management
Journal of Pediatric Neurology
Journal of Pediatric

Neurosciences
Journal of Pediatrics
Journal of Receptor and Signal
Transduction
Journal of the Neurological
Sciences
Medicina Paliativa
Nature Reviews Neuroscience
Network: Computation in
Neural Systems
Neuroendocrinology
Neurology India
Neuromuscular Disorders
Neuroradiology Journal
Neuroscience
Neurosurgery
Pediatric Research
Pediatrics
Psychiatry Research-
Neuroimaging
Psychoneuroendocrinology
Radiography
Reviews in Analgesia
Revista Argentina de
Neurocirugía
Revista de la Asociación
Española de Neuropsiquiatría
Revista Neurológica Argentina
Salud(i)Ciencia
Salud(i)Ciencia-Claves
de Endocrinología
Scandinavian Journal
of Rheumatology
Sleep Medicine Reviews
Stroke
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Topics in Pain Management
Trabajos Distinguidos
serie Neuroendocrinología
Trabajos Distinguidos
serie Pediatría

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

A - Hipotensión ortostática y deterioro cognitivo/demencia en adultos

Orthostatic hypotension and cognitive impairment/dementia in adults

Mariana Suárez Bagnasco

Licenciada en Psicología, Universidad Católica del Uruguay, Montevideo, Uruguay

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/159549

Recepción: 13/4/2020 - Aprobación: 31/8/2020
Primera edición, www.siicsalud.com: 30/10/2020

Enviar correspondencia a: Mariana Suárez Bagnasco, Universidad Católica del Uruguay, Montevideo, Uruguay
mariansb@gmail.com

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/159549

Abstract

A narrative review was made on orthostatic hypotension and cognitive impairment / dementia. The Pub-Med and PsycInfo databases were used and the original studies published in English between 2013 and 2018 were identified. The keywords used during the search were the following: "orthostatic hypotension", "adults" and "cognitive" / "cognitive impairment" / "dementia". We found 20 original studies that explore the relationship between orthostatic hypotension and cognitive / dementia. Most of the studies reviewed provide evidence in favor of the existence of an association between orthostatic hypotension and cognitive impairment / dementia in adults: 8 out of 11 papers provide evidence in favor of the existence of an association between orthostatic hypotension and cognitive impairment, 6 out of 7 papers provide evidence in favor of the existence of an association between orthostatic hypotension and dementia, and 2 out of 2 papers provide evidence in favor of the existence of an association between orthostatic hypotension and mild cognitive impairment. The authors suggest that both brain hypoperfusion and cellular damage could partially explain the link between orthostatic hypotension and the cognitive disorders described in the literature. Future studies may identify mechanisms that explain the association between orthostatic hypotension and cognitive impairment / orthostatic hypotension and dementia in adults to reduce the risk of cognitive impairment / dementia or at least slow down its progression.

Keywords: cognitive impairment; dementia; orthostatic hypotension; blood pressure

Resumen

Se realizó una revisión narrativa sobre la hipotensión ortostática (HTO) y el deterioro cognitivo/la demencia. Se utilizaron las bases de datos PubMed y PsycInfo. Se identificaron los estudios originales publicados en idioma inglés entre 2013 y 2018, inclusive. Las palabras clave utilizadas durante la búsqueda fueron las siguientes: "orthostatic hypotension", "adults" and "cognitive" / "cognitive impairment" / "dementia". Se encontraron 20 estudios originales que exploran la relación entre la HTO y el/la deterioro cognitivo/demencia. La mayoría de los trabajos revisados aportan datos a favor de la existencia de una asociación entre HTO y deterioro cognitivo/demencia en adultos: 8 de 11 trabajos suministran información a favor de la existencia de una asociación entre HTO y deterioro cognitivo, 6 de 7 estudios brindan datos a favor de la existencia de una asociación entre HTO y demencia, y 2 trabajos aportan datos a favor de la asociación entre HTO y deterioro cognitivo leve. Los autores sugieren que tanto la hipoperfusión cerebral como el daño celular podrían explicar, al menos parcialmente, la vinculación entre la HTO y las alteraciones cognitivas descritas en la bibliografía. Estudios realizados en el futuro podrán identificar los mecanismos que expliquen la asociación entre HTO y deterioro cognitivo, así como entre HTO y demencia en adultos, con el fin de reducir el riesgo de deterioro cognitivo/demencia o, al menos, enlentecer su progresión.

Palabras clave: deterioro cognitivo; demencia; hipotensión ortostática; presión arterial

Introducción

La hipotensión ortostática (HTO) suele definirse como el descenso de la presión arterial sistólica o diastólica al menos 20 mm Hg o 10 mm Hg, respectivamente, al pasar de la posición supina a la posición de pie, durante los tres primeros minutos de estar de pie.¹

Las manifestaciones clínicas de la HTO pueden incluir vértigo, mareo, confusión, fatiga, visión borrosa y caídas.¹⁻³

La HTO es una entidad común cuya prevalencia se incrementa con la edad. Puede presentarse de modo aislado o en comorbilidad. Entre las comorbilidades frecuentes se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Parkinson y la demencia por cuerpos de Lewy. También se ha informado la presencia de HTO en adultos con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia frontotemporal.^{1,4-7}

La presencia de HTO puede afectar negativamente el funcionamiento y la calidad de vida, y se asocia con un incremento en la morbimortalidad.⁸⁻¹³

Dado que tanto la HTO como el deterioro cognitivo y las demencias incrementan su prevalencia con la edad, y que la HTO es frecuente en adultos con enfermedades neurodegenerativas, surge entonces el interrogante de si existe una asociación entre la HTO y el/la deterioro cognitivo/demencia en adultos. Este trabajo tiene como objetivo responder esta pregunta.

Materiales y métodos

Para elaborar este trabajo se utilizaron las bases de datos PubMed y PsycInfo. Se buscaron estudios originales publicados en idioma inglés entre 2013 y 2018, inclusive. Las palabras clave utilizadas fueron las siguientes: *orthostatic hypotension and adults and cognitive*, *orthostatic hypotension and adults and cognitive impairment*, *orthostatic hypotension and adults and dementia*.

Resultados

Se encontraron 20 trabajos que estudian la relación entre la HTO y el/la deterioro cognitivo/demencia.

HTO y deterioro cognitivo

Se encontraron 11 trabajos publicados que estudiaron la relación entre la HTO y el deterioro cognitivo. La relación entre HTO y deterioro cognitivo ha sido analizada utilizando diseños trasversales y longitudinales.

Los estudios trasversales incluyeron entre 12 y 12 826 participantes, con edades promedio que oscilaron entre 51 y 81 años. Los autores informaron deterioro en la memoria episódica,^{14,15} la fluencia verbal,¹⁶ la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas,^{15,17} y concluyeron que la HTO se asocia con la presencia de deterioro cognitivo.¹⁵⁻¹⁸ Sin embargo, en uno de los trabajos revisados, los autores no encontraron diferencias en el funcionamiento cognitivo de participantes con HTO y sin esta afección.¹⁹

Los estudios longitudinales incluyeron entre 132 y 11 709 sujetos, con edades promedio, al inicio del estudio, de entre 55 y 83 años. Los períodos de seguimiento oscilaron entre 4 y 25 años. En dos trabajos, los autores concluyeron que la HTO incrementa el riesgo de presentar deterioro cognitivo.^{20,21} Según McNicholas y col.,²² la asociación entre HTO y deterioro cognitivo es dependiente de la edad y de la presencia simultánea de hipertensión arterial. Sin embargo, en uno de los trabajos revisados los autores concluyeron que la HTO no incrementa el riesgo de deterioro cognitivo.²³ La asociación entre la HTO y el deterioro cognitivo quedaría en duda en otro estudio longitudinal, en el cual los autores informaron que el tratamiento de esta complicación no se asocia con una mejora en el funcionamiento cognitivo.²⁴

HTO y deterioro cognitivo leve

Se encontraron dos trabajos que analizaron la relación entre la HTO y el deterioro cognitivo leve. En uno de los estudios revisados, los autores concluyeron

que la presencia de HTO incrementa el riesgo de deterioro cognitivo leve.²⁵

Respecto a los adultos que tuvieron deterioro cognitivo leve, la presencia de HTO se asoció con entrecimiento en la velocidad de procesamiento, deterioro en las funciones ejecutivas y en la memoria de trabajo²⁶ y con mayor probabilidad de progresión hacia la demencia (que aquellos con deterioro cognitivo leve sin HTO).²⁷

HTO y demencia

Se encontraron siete trabajos que estudiaron la relación entre la HTO y la demencia.

La asociación entre HTO y demencia ha sido analizada en estudios longitudinales. Estas investigaciones incluyeron entre 129 y 18 240 participantes, con edades promedio, al inicio del estudio, de entre 45 y 83 años. Los períodos de seguimiento oscilaron entre 1 y 25 años. Los autores concluyeron que la HTO incrementa el riesgo de presentar demencia.^{20,28-32} Según Rawlings y col.²⁸ y para Ong y col.,³³ la asociación entre HTO y demencia puede observarse particularmente en adultos que presentan hipertensión arterial y diabetes.

En relación con los tipos de demencias vinculadas con la HTO, en uno de los trabajos revisados los autores concluyeron que la presencia de esta entidad clínica incrementa el riesgo de manifestar demencia vascular y enfermedad de Alzheimer.³²

Respecto a los pacientes que presentan demencia, según Soennesyn y col.,³⁴ la presencia de HTO no predice declive cognitivo o funcional.

Posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la relación entre la HTO y el/la deterioro cognitivo/demencia

Varios autores proponen que la autorregulación cerebral y la función autonómica atenuadas con la edad podrían dificultar la adaptación a las repetidas oscilaciones en la presión arterial, asociadas con la presencia de HTO. Esto genera situaciones recurrentes de hipoperfusión cerebral que podrían conducir al daño de células del sistema nervioso. Los autores sugieren que tanto la hipoperfusión cerebral como el daño celular podrían explicar, al menos parcialmente, la vinculación entre la HTO y las alteraciones cognitivas descritas en la bibliografía.^{16,20,21,26-33,35} En el caso de la demencia por cuerpos de Lewy, existe información que sugiere que la alteración del flujo sanguíneo cerebral parietooccipital podría ser uno de los mecanismos involucrados en la relación entre la HTO y el deterioro en las habilidades visoespaciales y en la atención que suelen observarse en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy.³⁵ Respecto a la enfermedad de Alzheimer, se ha informado menor flujo sanguíneo en áreas parietofrontales de pacientes con HTO que en aquellos sin esta alteración.³⁴

Por otra parte, si las áreas cerebrales involucradas en el deterioro cognitivo y la demencia también estuvieran involucradas o relacionadas con la regulación de la actividad cardiovascular, quizás también podrían contribuir, al menos en parte, a la HTO. Por ejemplo, los lóbulos frontales, además de participan

en procesos cognitivos y de regulación del comportamiento, presentan conexiones con centros cardiovasculares (como el núcleo del tracto solitario y el bulbo raquídeo ventrolateral rostral) que participan en la regulación de la presión arterial. Se ha comunicado hipoperfusión en los lóbulos frontales tanto en adultos con HTO como en adultos con demencia e HTO.³⁶ Además, la alteración frontal descrita podría explicar algunos de los déficits neurocognitivos informados por los autores de los trabajos revisados, como por ejemplo el deterioro en las funciones ejecutivas.

Asimismo, las repetidas oscilaciones en la presión arterial asociada con la presencia de HTO podrían explicar, al menos en parte, las fluctuaciones cognitivas que pueden observarse en adultos con HTO y demencia.^{3,5} En el caso de adultos con HTO y sin demencia, las oscilaciones repetidas en la presión arterial, acompañadas de situaciones recurrentes de hipoperfusión cerebral podrían conllevar alteraciones a nivel cognitivo, lo que contribuiría, con el transcurso del tiempo, con el establecimiento del deterioro cognitivo/deterioro cognitivo leve descrito en la bibliografía. También, las repetidas oscilaciones en la presión arterial, acompañadas de situaciones recurrentes de hipoperfusión cerebral, con el transcurso del tiempo podrían contribuir a la progresión desde deterioro cognitivo leve hacia demencia.

Cuatro de los trabajos revisados no aportan datos a favor de la existencia de una asociación entre HTO y alteración en la cognición.^{19,23,24,34} Estos cuatro estudios incluyeron población añosa. En este tipo de

población es frecuente la presencia de comorbilidades, las cuales podrían asociarse con la existencia de alteraciones cognitivas. Al ensayar las correlaciones estadísticas, estas otras variables podrían tener más peso en la correlación que la presencia de HTO, lo que resulta en una relación entre las disfunciones cognitivas y la HTO no significativa. En uno de esos cuatro trabajos, el tratamiento de la HTO no causó una mejora en el funcionamiento cognitivo de los participantes.²⁴

Conclusiones

La mayoría de los trabajos revisados aportan información a favor de la asociación entre HTO y deterioro cognitivo/demencia en adultos: 8 de 11 estudios suministran datos a favor de la existencia de una correlación entre HTO y deterioro cognitivo, 6 de 7 trabajos aportan información a favor de la presencia de una asociación entre HTO y demencia, y 2 investigaciones brindan datos a favor de la correlación entre HTO y deterioro cognitivo leve. Estudios realizados en el futuro podrán identificar los mecanismos que expliquen la asociación entre HTO y deterioro cognitivo/demencia en adultos, con el fin de reducir el riesgo de deterioro cognitivo/demencia o, al menos, enlentecer su progresión.

Dado los resultados de los estudios revisados, la HTO sería un factor para identificar y controlar, independientemente de que los adultos presenten o no síntomas que sugieran la presencia de esta complicación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HTO, hipotensión ortostática.

Cómo citar este artículo

Suárez Bagnasco M. Hipotensión ortostática y deterioro cognitivo/demencia en adultos. Trabajos Distinguidos Neurología 6(1):4-7, Mar 2022.

How to cite this article

Suárez Bagnasco M. Orthostatic hypotension and cognitive impairment/dementia in adults. Trabajos Distinguidos Neurología 6(1):4-7, Mar 2022.

Autoevaluación del artículo

Diferentes estudios han explorado la relación entre la hipotensión ortostática y el deterioro cognitivo, entre hipotensión ortostática y deterioro cognitivo leve, y entre hipotensión ortostática y demencia.

¿Existe asociación entre la hipotensión ortostática y el deterioro cognitivo/demencia?

A, No existe asociación entre hipotensión ortostática y deterioro cognitivo; B, No existe asociación entre hipotensión ortostática y demencia; C, No existe asociación entre hipotensión ortostática y deterioro leve; D, Existe asociación solamente entre hipotensión ortostática y deterioro leve; E, Existe asociación entre hipotensión ortostática y deterioro cognitivo/demencia.

Corrobore su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159549

Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Bibliografía

- Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 72(11):1294-1309, 2018.
- Bengtsson-Lindberg M, Larsson V, Minthon L, Wattmo C, Lontos E. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 25(2):87-94, 2015.
- Freidenberg DL, Shaffer LE, Macalester S, Fannin EA. Orthostatic hypotension in patients with dementia: clinical features and response to treatment. *Cogn Behav Neurol* 26(3):105-120, 2013.
- Saedon NI, Tan MP, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 75(1):117-122, 2020.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89(1):88-100, 2017.
- Udow SJ, Robertson AD, MacIntosh BJ, Espay AJ, Rowe JB, Lang AE, Masellis M. 'Under pressure': is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in alpha-synucleinopathies? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(12):1311-1321, 2016.
- Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 28(5):597-604, 2013.
- Claassen D, Adler C, Hewitt L, Gibbons C. Characterization of the symptoms of neurogenic orthostatic hypotension and their impact from a survey of patients and caregivers. *BMC Neurol* 18(1):125, 2018.
- Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller ER, McEvoy JW, Matsushita K, et al. Orthostatic hypotension and risk of clinical and subclinical cardiovascular disease in middle-aged adults. *J Am Heart Assoc* 7(10):e008884, 2018.
- Mol A, Reijnierse EM, Hoang PTSB, van Wezel RJ, Meskers CG, Maier AB. Orthostatic hypotension and physical functioning in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 48:122-144, 2018.
- Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 36(25):1609-1617, 2015.
- Oishi E, Sakata S, Tsuchihashi T, Tominaga M, Fujii K. Orthostatic hypotension predicts a poor prognosis in elderly people with dementia. *Intern Med* 55(15):1947-1952, 2016.
- Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol* 9(12):726-738, 2013.
- Frewen J, Savva G, Boyle G, Finucane C, Kenny R. Cognitive performance in orthostatic hypotension: findings from a nationally representative sample. *J Am Geriatr Soc* 62(1):117-122, 2014.
- Torres R, Elias M, Crichton G, Dore G, Davey A. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: Findings from the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *J Clin Hypertens* 19(12):1357-1365, 2017.
- Suemoto C, Baena C, Mill J, Santos I, Lotufo P, Benseñor I. Orthostatic hypotension and cognitive function: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 74(3):358-365, 2019.
- Guaraldi P, Poda R, Calandra-Buonaura G, Solieri L, Sambati L, Gallassi R, Cortelli P. Executive functions worsen during orthostatic challenge in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 80(7):03-035, 2013.
- Frewen J, Finucane C, Saw G, Boyle G, Kenny R. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(7):878-885, 2013.
- Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Ruijter W, van der Mast RC, van der Grond J. Orthostatic hypotension in older persons is not associated with cognitive functioning, features of cerebral damage or cerebral blood flow. *J Hypertens* 36(5):1201-1206, 2018.
- Peters R, Anstey K, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J* 39(33):3135-3143, 2018.
- Huang H, Zheng T, Liu F, Wu Z, Liang H, Wang S. Orthostatic hypotension predicts cognitive impairment in the elderly: findings from a cohort study. *Front Neurol* 8:121, 2017.
- McNicholas T, Tobin K, Carey D, O'Callaghan S, Kenny R. Is baseline orthostatic hypotension associated with a decline in global cognitive performance at 4-year follow-up? Data from TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing). *J Am Heart Assoc* 7(19):e008976, 2018.
- Curreri C, Giantin V, Veronese N, Trevisan C, Sartori L, Musacchio E, et al. Orthostatic changes in blood pressure and cognitive status in the elderly: the Progetto Veneto Anziani Study. *Hypertension* 68(2):427-435, 2016.
- Feeney J, Leary N, Kenny RA. Impaired orthostatic blood pressure recovery and cognitive performance at two-year follow up in older adults: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Clin Auton Res* 26(2):127-133, 2016.
- Elmståhl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skåne. *Clin Interv Aging* 9:1993-2002, 2014.
- Bocti C, Pépin F, Tétrault M, Cossette P, Langlois F, Imbeault H, et al. Orthostatic hypotension associated with executive dysfunction in mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* 382:79-83, 2017.
- Hayakawa T, McGarrigle C, Coen R, Soraghan C, Foran T, Lawlor B, Kenny R. Orthostatic blood pressure behavior in people with mild cognitive impairment predicts conversion to dementia. *J Am Geriatr Soc* 63(9):1868-1873, 2015.
- Rawlings A, Juraschek S, Heiss G, Hughes T, Meyer M, Selvin E, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology* 91(8):e759-e768, 2018.
- Holm H, Nägga K, Nilsson E, Melander O, Minthon L, Bachus E, et al. Longitudinal and postural changes of blood pressure predict dementia: the Malmö Preventive Project. *Eur J Epidemiol* 32(4):327-336, 2017.
- O'Hare C, Kenny RA, Aizenstein H, Boudreau R, Newman A, Launer L, et al. Cognitive status, gray matter atrophy, and lower orthostatic blood pressure in older adults. *J Alzheimer's Dis* 57(4):1239-1250, 2017.
- Cremer A, Soumaré A, Berr C, Dartigues J, Gabelle A, Gosse P, Tzourio C. Orthostatic hypotension and risk of incident dementia: results from a 12-year follow-up of the Three-City Study Cohort. *Hypertension* 70(1):44-49, 2018.
- Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, & Heart Brain Connection Collaborative Research Group. Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: a population-based study. *PLoS Med* 13(10):e1002143, 2016.
- Ong H, Abidin E, Seow E, Pang S, Sagayadevan V, Chang S, et al. Prevalence and associative factors of orthostatic hypotension in older adults: Results from the Well-being of the Singapore Elderly (WiSE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 72:146-152, 2017.
- Soennesyn H, Dalen I, Aarsland D. Persistence and prognostic implications of orthostatic hypotension in older individuals with mild-to-moderate dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4(2):283-296, 2014.
- Robertson AD, Messner MA, Shirzadi Z, Kleiner-Fisman G, Lee J, Hopyan J, et al. Orthostatic hypotension, cerebral hypoperfusion, and visuospatial deficits in Lewy body disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 22:80-86, 2016.
- Kimmerly DS, O'leary DD, Menon RS, Gati JS, Shoemaker JK. Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *J Physiol* 569(1):331-345, 2005.

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 - Epilepsia en Adultos

Thijs R, Surges R, O'Brien T, Sander J

University College London, Londres, Reino Unido; Monash University, Melbourne, Australia; Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Bajos

[Epilepsy in Adults]

The Lancet 393(10172):955-962, Feb 2019

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en el mundo, con picos de distribución en adultos mayores y en neonatos.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes y afecta a más de 70 millones de personas en el mundo, de las cuales el 80% vive en países de ingresos bajos y medios. Se caracteriza por una predisposición a sufrir ataques epilépticos convulsivos y tiene consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales, por lo que su tratamiento debería ser una prioridad, dadas las consecuencias económico-sanitarias.

La epilepsia se define como 2 ataques convulsivos no provocados que se producen con una frecuencia mayor de 24 horas entre sí, un solo ataque no provocado si el riesgo de recurrencia es alto o ante un diagnóstico de síndrome epiléptico.

La clasificación de las epilepsias se basa en el tipo de convulsión, el tipo de epilepsia y el síndrome. Las causas y comorbilidades deberían ser identificadas. Por ejemplo, las causas pueden ser metabólicas, genéticas, estructurales, infecciosas, inmunitarias o desconocidas. A su vez, las convulsiones pueden ser generalizadas o focales, las cuales pueden dividirse en motoras y no motoras.

Epidemiología

La epilepsia tiene una distribución bimodal dentro de la población general. El primero es en los niños menores de un año, mientras que el segundo ocurre después de los 50 años, con un máximo de incidencia en los mayores de 70 años. Esta incidencia es mayor en los países de bajos ingresos. La prevalencia de la epilepsia activa oscila entre el 0.4% y el 1.2% de la población. Los factores de riesgo varían de acuerdo con la edad, y se ha observado que las malformaciones cerebrales son frecuentes en los pacientes pediátricos, mientras que la enfermedad cerebrovascular es un factor de riesgo habitual en los pacientes mayores. Existen otros factores de riesgo independientes de la edad, como trauma céfalico, infecciones y tumores.

Mortalidad

La mortalidad prematura debido a la epilepsia es un problema sanitario público que, en muchos casos, es prevenible. Las comorbilidades son la principal causa de muerte en los pacientes epilépticos, además de los accidentes.

Una de las causas de muerte es la muerte súbita asociada con la epilepsia. No tiene otras medidas de prevención más que la supervisión nocturna, y su diagnóstico se realiza mediante autopsia. Algunos autores sugieren que ocurre luego de una convulsión seguida de apnea y extrasístole. Esta causa de muerte es más frecuente en los pacientes jóvenes, y las convulsiones frecuentes son el principal factor de muerte, por lo que la reducción de la frecuencia parece ser una de las mejores formas de disminuir la mortalidad.

Fisiopatología, comorbilidades y genética de la epilepsia

La epileptogénesis es el proceso mediante el cual un cerebro no epiléptico adquiere la capacidad de generar ataques espontáneos, y se cree que resulta de un desequilibrio entre la actividad excitatoria e inhibitoria cerebral. Las redes epileptógenas de las epilepsias generalizadas se encuentran ampliamente distribuidas e involucran estructuras talamocorticales en ambos hemisferios, mientras que las epilepsias focales involucran circuitos neuronales en un solo hemisferio, y suelen ser límbicas y corticales.

Se cree que la mayoría de las epilepsias generalizadas tienen una base genética, mientras que las epilepsias focales tienen una base en alteraciones estructurales, aunque, en los últimos años, se han identificado mutaciones en pacientes con epilepsias focales.

Los mecanismos fisiopatológicos no son del todo conocidos, pero las neuronas corticales están involucradas. Además, muchos procesos neurobiológicos podrían generar epileptogénesis, como acumulación de proteínas neurodegenerativas, neurogénesis, procesos proinflamatorios, y cambios en el voltaje neuronal y en los canales iónicos, en la liberación o recaptación de neurotransmisores y en las cascadas de señalización intracelular. Muchos de estos cambios estarían mediados por procesos epigenéticos.

Respecto de la predisposición genética, se han identificado más de 30 mutaciones en familias con epilepsias monogénicas autosómicas, la mayoría en genes que codifican canales iónicos. Estas epilepsias familiares representan cerca del 5% al 10% de las epilepsias genéticas.

Las mutaciones de los genes de la vía mTOR y en los canales iónicos regulados por voltaje suelen asociarse con epilepsias focales. Los avances recientes en genética han identificado mutaciones en cerca del 50% de los pacientes con epilepsia en más de

60 genes que codifican canales iónicos, proteínas sinápticas y reguladores transcripcionales.

En cuanto a las comorbilidades, la mitad de los pacientes con epilepsia tienen alguna otra afección, y se la ha asociado con trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, psicosis y trastornos del espectro autista; más recientemente se la ha relacionado con otros cuadros somáticos como diabetes tipo 1, artritis, úlceras digestivas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Diagnóstico

La epilepsia no tiene un estándar de diagnóstico accesible, por lo que es necesario obtener una historia clínica detallada, además del relato de un testigo confiable, para realizar el diagnóstico. La decisión respecto de si el evento fue una convulsión requiere evaluar una combinación de signos y síntomas, dado que la epilepsia no tiene características únicas.

Además, es una enfermedad polimorfa, con muchas presentaciones y con muchas enfermedades similares que, de realizar un diagnóstico erróneo debido a una confusión, pueden ser potencialmente dañinas.

La pérdida transitoria de la conciencia puede ser confundida con un síncope, mientras que las causas funcionales o psicológicas pueden confundirse con una convulsión epiléptica.

En los adultos es necesario realizar un electrocardiograma, en especial si tienen pérdidas de la conciencia. Los videos hogareños de ataques pueden ser muy útiles, pero solo un experto puede identificar si son eventos epilépticos. Un electroencefalograma anormal no define la epilepsia, si bien las descargas epileptiformes pueden proveer apoyo para el diagnóstico.

El descubrimiento de anticuerpos asociados con neuronas ha llevado a la identificación de encefalopatías y epilepsias desconocidas. Por ejemplo, existen encefalopatías vinculadas a anticuerpos que apuntan a la descarboxilasa del ácido glutámico, por lo que estos anticuerpos deberían ser evaluados cuando la persona tenga síntomas o signos de encefalitis límbica.

En relación con los estudios por imágenes, las técnicas de resonancia magnética son el estándar y muestran lesiones epileptógenas en cerca del 20% de las personas con epilepsia recientemente diagnosticada y en más de la mitad de los pacientes con epilepsia focal resistente a fármacos. Las personas con lesiones suelen tener más riesgos de recurrencia luego de una convulsión. Las imágenes deben obtenerse con un protocolo adecuado para esta enfermedad, con imágenes de 1 mm, volumétricas y contrapesadas con T1 y T2. Estas imágenes deben ser evaluadas por expertos, ya que algunas lesiones sutiles pueden perderse. En los pacientes con epilepsia focal refractaria el escaneo repetido puede ser útil en este sentido.

Tratamiento farmacológico y quirúrgico

Los anticonvulsivos son el principal tratamiento para la mayoría de las personas, con el objetivo de detener los ataques sin provocar efectos adversos. La remisión de las

convulsiones reduce el riesgo de mortalidad prematura asociada con las convulsiones continuas. Si bien se cuenta ahora con más de 25 fármacos, son efectivos en cerca del 66% de los casos. Se han realizado encuestas recientes que demuestran que la mitad de los pacientes que toman anticonvulsivos continuaron con ataques.

Algunos de los fármacos pueden utilizarse en epilepsias generalizadas y focales, en tanto que otros son útiles solo en una de las manifestaciones. Es necesario un plan de manejo de la enfermedad focalizado en las características del paciente, como edad, sexo, capacidad de tener hijos, comorbilidades y tolerancia, además de los tipos de ataques y el síndrome epiléptico. Si hay convulsiones de repetición se debe evitar el estado epiléptico mediante fármacos bucales o intranasales como el midazolam.

En los pacientes mayores se deben evitar las potenciales interacciones medicamentosas.

Es importante tener en cuenta el estadio o después de cuántas convulsiones debe empezar el tratamiento. Se suele esperar la recurrencia antes de indicarlo, aunque los individuos de alto riesgo (alteraciones estructurales cerebrales, electroencefalograma anormal, entre otros) deben comenzar lo antes posible. Cuando el paciente no tiene una alta frecuencia entre las convulsiones, se debe tomar una decisión informada respecto del tiempo entre los ataques, los efectos de los fármacos y el riesgo de recurrencia.

La medicación debe comenzar con bajas dosis para luego aumentarla de forma gradual, y reducirla si se presenta un problema de tolerancia. Si fracasa la primera línea de medicación, debe agregarse una segunda línea.

Suele emplearse la monoterapia para evitar las interacciones medicamentosas y la baja adhesión al tratamiento que presenta la politerapia.

Se considera que la epilepsia es refractaria si fracasan uno o dos tratamientos. En este caso, es importante descartar errores de diagnóstico y, si se confirma el diagnóstico inicial, pueden ser necesarias alternativas no farmacológicas como la cirugía. En este caso, los pacientes con epilepsia focal refractaria pueden beneficiarse mediante la remoción o desconexión de una región cerebral para alcanzar un control total de las convulsiones o, al menos, disminuir las convulsiones incapacitantes. Los pacientes operados pueden lograr un estado sin ataques en el 50% hasta el 80% de los casos a los 8 a 10 años, con beneficios como reducción del riesgo de muerte súbita, posibilidad de conducir vehículos, independencia y algunas mejoras en las posibilidades laborales. Es necesario evaluar las áreas afectadas mediante resonancia magnética para localizar la zona epileptógena.

En casos de fracaso con el tratamiento quirúrgico, puede considerarse la neuromodulación.

Conclusión

La epilepsia es una enfermedad compleja, con numerosos factores de riesgo y una base genética. Los avances en genómica han permitido mostrar la arquitectura genética de esta afección, en la que las comorbilidades son marcadores de pronóstico.

Las medicaciones anticonvulsivas pueden suprimir ataques en hasta dos tercios de los pacientes, aunque no alteran el pronóstico a largo plazo. La epilepsia es una carga en cuanto a calidad de vida, mortalidad prematura y morbilidad, en especial si las convulsiones no son controladas. La cirugía es la alternativa más eficaz para lograr un control de las convulsiones a largo plazo, aunque es una opción únicamente en la epilepsia refractaria a los fármacos. Con un conocimiento más profundo de la epileptogénesis y de los determinantes genéticos y epigenéticos, se lograrán mejoras significativas en las alternativas terapéuticas contra esta enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/163587

2 - Experiencia en el Mundo Real con los Inhibidores del VMAT-2

Niemann N, Jankovic J

Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

[Real-World Experience with VMAT2 Inhibitors]

Clinical Neuropharmacology 42(2):37-41, Mar 2019

Este estudio retrospectivo en la práctica clínica muestra la efectividad y la seguridad del uso de los inhibidores del transportador vesicular de monoamina 2 para el tratamiento de una variedad de trastornos hiperkinéticos del movimiento, en especial para la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía y el síndrome de Tourette.

Los inhibidores del transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT-2) han sido utilizados para el tratamiento de varios trastornos hiperkinéticos del movimiento, como corea, estereotipias, tics y otros. Los inhibidores del VMAT-2 producen depleción de dopamina presináptica en el sistema nervioso central (SNC). La tetrabenazina (TBZ), utilizada por varias décadas, ha sido el prototipo del inhibidor selectivo del VMAT-2. En los últimos años, se han agregado 2 nuevos fármacos a este grupo, la deutetabenazina (DTBZ) y la valbenazina (VBZ), que son ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía y el síndrome de Tourette.

Si bien la TBZ ha sido empleada en Estados Unidos por al menos cuatro décadas para el tratamiento de la corea asociada con la enfermedad de Huntington, el fármaco no recibió la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) hasta 2008. El retardo en la aprobación fue motivado por el informe de una serie de eventos adversos, principalmente sedación excesiva, probablemente relacionada con un nivel elevado de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y con la unión del fármaco a ciertos receptores del SNC. El perfil farmacocinético subóptimo, la preocupación por potenciales efectos adversos y la falta de aprobación por parte de la FDA para afecciones distintas de la corea de Huntington, limitaron el uso amplio de la TBZ. La DTBZ

y la VBZ fueron aprobados por la FDA en 2017, la DTBZ para el tratamiento de la enfermedad de Huntington y de la discinesia tardía, y la VBZ para esta última. Ambos fármacos se estudian para el tratamiento del síndrome de Tourette.

Estos dos nuevos inhibidores del VMAT-2 superan las desventajas del perfil farmacocinético de la TBZ. La DTBZ es estructuralmente idéntica a la TBZ, excepto por la incorporación de un átomo de deuterio en reemplazo del hidrógeno en localizaciones moleculares clave, involucradas en el metabolismo de metabolitos activos. El resultado farmacológico clínico es que la DTBZ (administrada a la mitad de la dosis que la TBZ) tiene vida media más larga y menor $C_{\text{máx}}$. La VBZ, por su parte, es el profármaco de la (+)-alfa-dihidotetabenazina, uno de los cuatro metabolitos activos de la TBZ, con mayor afinidad por el VMAT-2, y sin efectos adversos. Si bien los inhibidores del VMAT-2 han demostrado ser seguros y eficaces para el tratamiento de un amplio rango de trastornos del movimiento, su uso es aún limitado, tal vez por falta de información o por temor a los efectos adversos o a las interacciones farmacológicas.

El objetivo principal de este estudio fue examinar las prácticas de prescripción de los inhibidores del VMAT-2 y sus resultados clínicos, en un contexto de estudio clínico en el mundo real.

Pacientes y métodos

Los autores realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de un único centro médico para pacientes con trastornos del movimiento y con enfermedad de Parkinson. El estudio fue aprobado por el comité revisor de investigaciones de la institución. Se identificaron los pacientes tratados con un inhibidor del VMAT-2 entre enero de 2017 y agosto de 2018. Se envió una encuesta postal a los pacientes identificados. La respuesta clínica a los inhibidores del VMAT-2 se estimó a partir de las historias clínicas y de los datos aportados por los pacientes, sobre la base de una escala Likert de 4 puntos (1 = normal o levemente enfermo, 2 = moderadamente enfermo, 3 = muy enfermo, 4 = gravemente enfermo), para comparar los síntomas de los pacientes antes del tratamiento y después de este. Se excluyeron los sujetos que no registraran al menos una visita de seguimiento clínico o una entrevista telefónica detallada.

Se registraron los datos demográficos, las indicaciones de tratamiento, la duración de la enfermedad, la cobertura del seguro de salud, el costo, la duración del tratamiento y la dosis recibida del inhibidor del VMAT-2. Los datos se presentaron como estadísticas descriptivas, y se informaron como porcentajes, medias, desviaciones estándar (DE) y rangos.

Resultados

La población estudiada estuvo conformada por 135 pacientes (hombres: 57.8%; mujeres: 42.2%), que recibieron 178 prescripciones de inhibidores del VMAT-2 (TBZ = 45 [25.3%]; DTBZ = 104 [58.4%]; VBZ = 29 [16.3%]). Los inhibidores del VMAT-2

fueron indicados por diagnóstico de enfermedad de Huntington (n = 25), discinesia tardía (n = 28), síndrome de Tourette (n = 67), corea diferente de la enfermedad de Huntington (n = 10), estereotipias (n = 3) u otros (n = 2). La mayor cantidad de pacientes (n = 67 [49.6%]) tuvo diagnóstico de síndrome de Tourette o de tics similares que no cumplían exactamente con los criterios de esa enfermedad (ausencias, fallas de la memoria, tics fónicos).

La duración del tratamiento (media \pm DE; intervalo) fue de 5.1 ± 3.9 meses (1 a 19) para la TBZ (n = 31), de 8.0 ± 4.4 meses (0.25 a 16.5) para la DTBZ (n = 51) y de 6.0 ± 5.6 meses (0.1 a 16) para la VBZ (n = 20). La dosis diaria (media \pm DE; rango) fue 48.8 ± 29.6 mg (12.5 a 112.5) para la TBZ, 34.4 ± 20.7 mg (6.0 a 96.0) para la DTBZ y 64 ± 35.3 mg (40 a 160) para la VBZ.

La mayoría de los pacientes experimentaron mejoría clínica en el trastorno hiperkinético del movimiento. La proporción de pacientes con síntomas leves o sin síntomas (puntaje = 1) al finalizar el tratamiento osciló entre el 60.9% y el 71.9%, en comparación con el 13.0% y el 26.7% antes de comenzar el tratamiento. Al finalizar el período de estudio, la mayoría de los pacientes mostraban buena aceptación del tratamiento (TBZ: 64.5%; DTBZ: 78.8%; VBZ: 47.6%). La razón más común para discontinuar la terapia fue la presencia de efectos adversos. Los más frecuentes fueron somnolencia, depresión y ansiedad. Todos los efectos adversos desaparecieron con la reducción de la dosis, la suspensión del tratamiento o el agregado de fármacos complementarios.

Discusión y conclusiones

Este estudio en el mundo real de pacientes con trastornos hiperkinéticos del movimiento, mostró que los inhibidores del VMAT-2 controlaron en forma eficaz los síntomas, en individuos con un espectro amplio de diagnósticos clínicos. Los resultados son similares a los informados por otros estudios multicéntricos que utilizaron escalas validadas. Aunque no se dispone de investigaciones de comparación directa, la DTBZ parece controlar mejor que la TBZ los síntomas de la corea de Huntington. Todos los inhibidores del VMAT-2 fueron bien tolerados, sin efectos adversos serios. Los efectos adversos pueden habitualmente controlarse por reducción de la dosis del inhibidor del VMAT-2 o por un tratamiento coadyuvante (inductores del sueño, estimulantes, antidepresivos). Los datos disponibles indican que la DTBZ produce menos somnolencia que la TBZ. La DTBZ se ha asociado también con menor incidencia de síntomas neuropsiquiátricos (agitación, acatisia, depresión, insomnio, parkinsonismo). Dos estudios a largo plazo con TBZ mostraron mejoría significativa, especialmente en pacientes con discinesia tardía. La ideación suicida es infrecuente durante el tratamiento con inhibidores del VMAT-2, aunque los autores creen que es la principal razón de la baja prescripción de estos fármacos, especialmente por parte de los psiquiatras.

La dosis inicial habitual de TBZ es de 12.5 mg, 2 veces por día; la dosis puede incrementarse hasta 200 mg/día en 3 dosis. La dosis inicial de DTBZ es 6 mg, 2 veces por día, y puede aumentarse hasta 48 mg/día. En el caso de la VBZ, la dosis puede oscilar entre 40 mg/día y 80 mg/día. Las dosis utilizadas en este estudio fueron similares a las de otros ensayos controlados.

En este análisis no se efectuaron pruebas de rutina del sistema enzimático citocromo P450 para los inhibidores del VMAT-2. El uso concomitante de antidepresivos o de bloqueantes del receptor de dopamina no se considera contraindicación para el uso de los inhibidores del VMAT-2. Los autores consideran que los inhibidores del VMAT-2 son los fármacos de elección para el tratamiento de trastornos hiperkinéticos graves del movimiento, incluidos la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía y el síndrome de Tourette. Entre los inhibidores del VMAT-2 disponibles, los autores tienden a elegir los nuevos fármacos (DTBZ y VBZ) debido a la mejor tolerabilidad y a la efectividad similar respecto de TBZ.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio, como el diseño retrospectivo, datos incompletos para algunos pacientes y utilización de escalas no validadas en algunos en las visitas de control.

En conclusión, este estudio retrospectivo en el mundo real muestra la efectividad y la seguridad del uso de inhibidores del VMAT-2 para el tratamiento de una variedad de trastornos hiperkinéticos del movimiento, en especial para la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía y el síndrome de Tourette.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164978

3 - Actualización sobre Tratamientos para Síntomas No Motores de la Enfermedad de Parkinson. Una Revisión Basada en Evidencia

Seppi K, Chaudhuri K, Sampaio C y colaboradores

Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; King's College Hospital, Londres, Reino Unido; CHDI Management/CHDI Foundation, Princeton, EE.UU.

[Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease—An Evidence-Based Medicine Review]

Movement Disorders 34(2):180-198, Feb 2019

La guía previa de la International Parkinson and Movement Disorder Society revisó estudios desde enero de 2004 hasta diciembre de 2010, y esta nueva edición revisa trabajos hasta el 31 de diciembre de 2016, con el objetivo de actualizar la evidencia clínica disponible y generar recomendaciones.

El comité de Medicina Basada en Evidencia (MBE) de la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) publica de forma regular recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad

de Parkinson (EP) y sus diversas manifestaciones, como los síntomas no motores (SNM). En esta publicación incluye estudios recientes relacionados con esta enfermedad y presenta sus conclusiones.

Metodología

La guía previa de la MDS basada en MBE revisó estudios desde enero de 2004 hasta diciembre de 2010, y esta nueva edición revisa trabajos hasta el 31 de diciembre de 2016. Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos médicas más reconocidas, y se cotejaron las referencias de las revisiones. Se incorporaron todos los trabajos que hicieran referencia a intervenciones farmacológicas, quirúrgicas y no farmacológicas para el tratamiento de los SNM en pacientes con EP, disponibles en al menos un país, que hubieran sido evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados con al menos 20 pacientes por un mes como mínimo.

Se estableció un puntaje para cada trabajo sobre la base de la calidad de la evidencia. Las repercusiones generales para la práctica clínica fueron clasificadas como clínicamente útiles, posiblemente útiles, difícilmente útiles o experimentales.

Los términos positivo y negativo se emplean para determinar si los objetivos clínicos de un determinado ensayo clínico se pudieron comprobar o no, respectivamente.

Resultados y conclusiones

Los resultados de las búsquedas, los análisis y sus conclusiones se enumeran a continuación.

Para el tratamiento de la depresión fueron testeados una serie de agentes antidepresivos típicos en pacientes con EP. La evidencia clínica disponible para la amitriptilina es insuficiente, aunque se considera que los antidepresivos tricíclicos son posiblemente útiles. Entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina se encontró que la venlafaxina es clínicamente útil en el tratamiento de los síntomas depresivos de la EP, no así la paroxetina, de la cual no se halló evidencia suficiente. Si bien la evidencia clínica en general no fue suficiente para este fármaco, el citalopram, la fluoxetina y la sertralina fueron clasificados como posiblemente útiles. Se señala, sin embargo, que el uso de citalopram en pacientes mayores de 60 años y en dosis mayores de 20 mg podría asociarse con una prolongación del intervalo QT corregido.

Entre los inhibidores de la monoaminoxidasa B se encontró que la rasagilina tuvo una clasificación de experimental y posiblemente ineficaz.

Se encontró evidencia de otras intervenciones no farmacológicas. Por ejemplo, la terapia cognitiva conductual sería eficaz y fue clasificada como posiblemente útil; la estimulación magnética transcraneal repetitiva podría ser de utilidad, pero presenta inconvenientes como un efecto solo de corto plazo y, por lo tanto, la necesidad de tratamientos reiterados.

La apatía es otro síntoma no farmacológico de la EP. Entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la

rivastigmina fue clasificada como posiblemente útil, mientras que el piribedil, un agonista dopaminérgico, fue clasificado dentro de la misma categoría.

Para el control de los trastornos del control de impulsos se evaluó la naltrexona, un antagonista de opioides, y la terapia cognitiva conductual, que fueron clasificadas como experimental por evidencia insuficiente y posiblemente útil, aunque con evidencia insuficiente en términos de seguridad, respectivamente.

En el tratamiento de la demencia, se concluyó que la galantamina y el donepecilo fueran clasificados como posiblemente útiles.

El tratamiento de los trastornos cognitivos distintos de la demencia fue evaluado con estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Entre las primeras se encontró que la rivastigmina y la rasagilina fueron clasificadas como experimentales, mientras que la estimulación transcraneal por corriente directa en la corteza dorsolateral prefrontal, una terapia no farmacológica, también fue clasificada como experimental.

En el tratamiento de la psicosis se evaluaron la olanzapina y la pimavanserina. La primera fue considerada poco eficaz y no útil, debido a que los estudios que la evaluaron para la psicosis en pacientes con EP fueron negativos. Por otro lado, la pimavanserina es considerada clínicamente útil y eficaz en períodos cortos.

Para el tratamiento de los trastornos del sueño se evaluaron el modafinilo y la cafeína. El modafinilo fue clasificado como posiblemente útil para el tratamiento de la somnolencia diurna, a pesar de la escasa evidencia disponible. La cafeína fue considerada experimental debido a la escasa evidencia clínica disponible. Por otro lado, la eszopiclona y la melatonina fueron consideradas como posiblemente útiles para el tratamiento del insomnio en pacientes con EP. Entre los agonistas dopaminérgicos, fueron evaluados el piribedil y la rotigotina. El primero no tiene evidencia clínica suficiente en el objetivo clínico de mejorar la vigilancia y el desempeño cognitivo en pacientes con somnolencia diurna, mientras que la segunda fue clasificada como posiblemente útil en la mejora de la calidad del sueño en pacientes con EP.

La hipotensión ortostática es un síntoma no motor frecuente en pacientes con EP. La midodrina y la fludrocortisona fueron consideradas como posiblemente útiles, mientras que la domperidona fue considerada útil, pero con necesidad de monitorización debido a la prolongación del intervalo QT y el riesgo de taquicardia ventricular y muerte súbita cardíaca en pacientes con antecedentes cardíacos. La droxidopa, una prodroga de la norepinefrina, fue evaluada en ensayos clínicos de buena calidad, y se encontró que es eficaz y posiblemente útil, con un riesgo aceptable, sin necesidad de controles específicos.

Para la disfunción urinaria se evaluó la solifenacina para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, y aunque este estudio resultó negativo en cuanto a su objetivo principal, el hallazgo de algunos beneficios hizo que fuera clasificada como posiblemente útil.

Por otro lado, el sildenafil fue considerado eficaz y clínicamente útil en el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con EP, aunque debe indicarse con precaución en los pacientes con hipotensión ortostática.

Para el tratamiento del babeo fue evaluada la toxina botulínica tipo B, que fue considerada clínicamente útil, eficaz y con riesgo aceptable bajo controles específicos.

Para el tratamiento de la disfunción gastrointestinal se encontraron estudios clínicos que evaluaron los efectos de la lubiprostona, los probióticos, la fibra prebiótica y los masajes abdominales. Los dos primeros tuvieron resultados positivos y fueron clasificados como posiblemente útil y clínicamente útil, respectivamente, mientras que los masajes tuvieron resultados negativos y fueron clasificados como experimentales.

En el tratamiento de la fatiga se evaluaron la rasagilina y la acupuntura; la primera fue considerada clínicamente útil y eficaz, mientras que la segunda fue considerada experimental.

La combinación de oxicodona y naloxona de liberación prolongada para el tratamiento del dolor fue considerada posiblemente útiles y con riesgo aceptable, sin monitorización especializada, aunque deben tenerse en cuenta los efectos adversos que se solapan con síntomas de EP, como mareo, dolor de cabeza, fatiga, empeoramiento de la función cognitiva y síntomas gastrointestinales.

Discusión

Esta revisión de MBE presenta la mejor evidencia disponible publicada entre enero de 2011 y diciembre de 2016. Si bien se identificó una cantidad de tratamientos eficaces, muchas intervenciones carecen de evidencia para llegar a conclusiones adecuadas en cuanto a su eficacia, por lo que es necesaria la realización de un mayor número de ensayos clínicos.

Los perfiles de seguridad de estos tratamientos se han basado en información de pacientes sin EP, por lo que es necesario obtener evidencia de este parámetro en individuos con la enfermedad.

Los SNM de la EP son frecuentes, aunque no suelen ser atendidos de forma adecuada durante las consultas de rutina, y solo el 66% de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión incorporaron criterios que los pudieran calificar como trabajos de alta calidad. Muchos estudios no los incorporan como criterio de inclusión, y este sería uno de los motivos de la falta de evidencia en estas indicaciones.

Los SNM se incorporan a la carga general de morbilidad de la EP, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad. En la práctica, su abordaje se basa en una evaluación cuidadosa de factores como el tratamiento antiparkinsoniano y la polifarmacia con otros fármacos; esto es importante en pacientes con disfunción cognitiva, psicosis, trastornos del ciclo del sueño y disfunción autonómica.

Si bien el tratamiento de los síntomas motores es estándar en la metodología de los ensayos clínicos con pacientes con EP, la carga de los SNM no suele ser evaluada a pesar del impacto que poseen en la

calidad de vida de los pacientes. Existen herramientas validadas para su evaluación en el ambiente clínico, como el *NMS Questionnaire* y la *NMS Scale*, entre otros. Sin embargo, los SNM incluyen una gran cantidad de sistemas que derivan de la disfunción del sistema nervioso central e involucran vías dopaminérgicas, colinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, por lo que el empleo de los SNM desde un punto de vista sistémico es un desafío.

En conclusión, si bien se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos aleatorizados en la EP, muchos SNM de esta enfermedad carecen de evidencia adecuada en estudios de alta calidad. Las revisiones sistemáticas se han transformado en una herramienta clave en la MBE, pero cerca de la mitad tienen más de 5 años de antigüedad. La MDS se encuentra en una etapa de planeamiento de cambios en este sentido, con el fin de incorporar nuevas herramientas para evaluar la evidencia y actualizaciones más frecuentes para proveer a clínicos e investigadores información reciente para la toma de decisiones.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165161

4 - Eficacia y Seguridad de la Rufinamida como Tratamiento Adyuvante en Pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut: Reseña Sistemática y Metaanálisis

Kumar Sharawat I, Kumar Panda P, Panda P, Dawman L

All India Institute of Medical Sciences, Rajasthan; Advanced Eye Centre Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

[*Efficacy and Safety of Rufinamide as Adjunctive Therapy in Patients with Lennox Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis*]

Seizure 91:296-307, Oct 2021

La rufinamida fue eficaz como tratamiento adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut en términos de reducción de la frecuencia total de las crisis convulsivas y de las convulsiones individuales, como las convulsiones tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas, atónicas y de ausencia atípica. Los efectos adversos de la rufinamida fueron leves, como somnolencia y vómitos.

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es uno de los síndromes epilépticos de inicio en la edad pediátrica y constituye del 1% al 4% de todos los casos de epilepsia en niños. Alrededor del 20% de los casos de SLG tiene antecedentes de espasmos epilépticos. Este síndrome se caracteriza por una tríada de epilepsia resistente a los medicamentos con múltiples tipos de convulsiones, con una alta carga de convulsiones (predominantemente convulsiones tónicas, atónicas, de ausencia atípicas y mioclónicas), retraso psicomotor significativo y un patrón de espigas-ondas lentas en el electroencefalograma. Ningún medicamento anticonvulsivo logró la ausencia total de convulsiones de manera uniforme en todos los casos de SLG, y en la mayoría de los casos solo se alcanzó un control

incompleto, con efectos adversos sustanciales. Solo un pequeño subgrupo de anticonvulsivos disponibles demostró su eficacia contra los múltiples tipos de convulsiones que se observan en los pacientes con SLG. Entre ellos, el ácido valproico, el topiramato, el levetiracetam y las benzodiazepinas; pero, como se mencionó anteriormente, con frecuencia, no se logra un control completo de las crisis. En las dos últimas décadas, la rufinamida, el cannabidiol, el perampampanel y la fenfluramina también demostraron eficacia en el SLG. El principal mecanismo de acción de la rufinamida es la modulación de la actividad de los canales de sodio y, en particular, prolonga el estado inactivo del canal de sodio. Es eficaz en la epilepsia refractaria, principalmente las crisis focales de etiología diversa. Se realizaron múltiples ensayos controlados aleatorizados (ECA) en pacientes con SLG, que evaluaron la eficacia de la rufinamida. Los resultados de las fases de extensión abierta, así como los datos de seguimiento a largo plazo se publicaron recientemente, como también dos metanálisis que demostraron su eficacia. Sin embargo, ambos metanálisis incluyeron una población heterogénea y no brindaron datos de seguridad a largo plazo, la eficacia, el efecto sobre la cognición y la conducta. En consecuencia, según los autores, hasta la fecha no se realizaron reseñas sistemáticas o metanálisis sobre la eficacia del tratamiento adyuvante en los pacientes con SLG, y no se cuenta con datos colectivos sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de la rufinamida en pacientes con SLG.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos electrónicas (Medline/PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Ovid, Embase, *Web of Science*, Google Scholar) de los artículos que evaluaron el tratamiento con rufinamida en pacientes con SLG. Para determinar los criterios principales de valoración de eficacia, en comparación con placebo, se incluyeron solo los estudios prospectivos que compararon la eficacia de la rufinamida con el placebo en pacientes con SLG. Se realizó un análisis adicional para incluir otros estudios no controlados con placebo, con un tamaño de muestra mínimo de 20 pacientes para proporcionar una estimación más completa de la eficacia.

La reseña sistemática se realizó para determinar las pruebas existentes sobre la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y el impacto en la cognición y la conducta de la rufinamida en pacientes con SLG. El objetivo principal fue determinar si la rufinamida fue más eficaz en comparación con el placebo para reducir la frecuencia total de las convulsiones en pacientes con SLG, para lo cual se utilizaron los datos de estimaciones de eficacia

agrupados. De este modo, el criterio principal de valoración de eficacia fue la diferencia en la frecuencia promedio total de las convulsiones al final de la fase de aleatorización, en comparación con el inicio, entre la rufinamida y el grupo de comparación con placebo u otros anticonvulsivos. Los criterios secundarios fueron comparar la eficacia de la rufinamida en cuanto a la reducción de la frecuencia de las crisis tónico-atónicas, las crisis de ausencia atípicas, las crisis mioclónicas, la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 50% en la frecuencia total e individual de las crisis convulsivas, la proporción de pacientes sin crisis con rufinamida y con placebo durante el seguimiento a doble ciego y con la fase de extensión abierta/a largo plazo, así como las evaluaciones de seguridad.

Durante la realización del metanálisis y la reseña sistemática, y la comunicación de sus resultados, se respetaron las directrices/recomendaciones PRISMA y MOOSE.

Siempre que fue factible, se determinó la estimación conjunta de las variables incluidas en la reseña, junto con los intervalos de confianza (IC) superiores e inferiores del 95%. Para evaluar la heterogeneidad de los estudios, se utilizaron el método I^2 de Higgins y Thompson y el estadístico Q de Cochran con la prueba de chi al cuadrado. La presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de Egger. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios cuando el I^2 fue superior al 50% y un modelo de efectos fijos para el resto de los parámetros.

Resultados

Diez artículos cumplieron con los criterios de inclusión para la reseña. De ellos, tres fueron ECA controlados con placebo, uno fue un análisis *post hoc* de subgrupos de ECA completados previamente, uno fue un estudio de registro prospectivo multicéntrico de fase IV, y los cinco restantes fueron estudios prospectivos no controlados. De estos cinco, dos correspondieron a extensiones abiertas de ECA controlados con placebo, a doble ciego, previamente completados. Un total de 10 estudios incluyeron 557 pacientes que recibieron rufinamida. De ellos, cinco fueron controlados con placebo, con un total de 265 pacientes en el grupo de rufinamida y 203 pacientes en el grupo placebo.

El porcentaje promedio de reducción de la frecuencia total de convulsiones por 28 días durante la fase a doble ciego fue del 29.3% en el grupo de rufinamida, en comparación con el 8.3% en el grupo placebo (la diferencia entre los dos grupos fue del 20.9%, IC 95%: -14.4% a 27.3%, $p < 0.00001$). El porcentaje promedio de reducción de la frecuencia de las crisis tónicas por 28 días durante la fase a doble ciego en los pacientes tratados con rufinamida fue también superior, en comparación con el grupo placebo (47.2% de reducción frente a un aumento del 8.4%, $p < 0.00001$). Incluso para tipos individuales de crisis como las crisis tónico-clónicas, las crisis de ausencia atípicas, las crisis atónicas, las crisis focales y las crisis mioclónicas, la rufinamida fue más eficaz que el

placebo ($p < 0.00001$). El porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un 50% en la frecuencia total de las crisis y en la frecuencia de las crisis tónico-atónicas, también fue superior en los pacientes tratados con rufinamida, en comparación con el grupo placebo (27.3% frente a 15.4%; *risk ratio* [RR]: 1.72; $p = -0.01$ y 29.4% frente a 8.3%; RR: -2.12, $p = -0.003$). Ningún sujeto alcanzó la ausencia total de convulsiones. Sin embargo, el 5.2% de los pacientes tratados con rufinamida logró la desaparición total de las convulsiones tónico-atónicas, mientras que esto solo se consiguió en el 1.6% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0.04$).

El número de pacientes con al menos un efecto adverso debido al tratamiento fue significativamente superior en los pacientes tratados con rufinamida (60.2% contra 50.7%, $p = 0.02$, RR: -1.24 (1.03, 1.51)). Los efectos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la rufinamida fueron: vómitos ($n = 7$), somnolencia ($n = 7$) y erupción cutánea ($n = 3$). En general, los vómitos, la somnolencia y la fatiga estuvieron presentes en el 15%, 14% y 4% de los pacientes, respectivamente.

Discusión y conclusión

Según los autores, la suya es la primera reseña sistemática que analizó la eficacia de la rufinamida en el SLG, sin otros síndromes epilépticos. Las reseñas sistemáticas anteriores habían incluido a todos los estudios que evaluaron la eficacia de este fármaco en pacientes con SLG y otros síndromes epilépticos refractarios. Además, estas reseñas sistemáticas no incluyeron los datos del análisis de subgrupos específicamente referido a los pacientes adultos con SLG, así como los datos de seguridad y eficacia a largo plazo. Los resultados de la presente reseña sistemática son similares a los de las realizadas previamente en pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos, que demostraron que la rufinamida fue eficaz, con un perfil de seguridad favorable, incluso para el uso a largo plazo tanto en niños como en adultos con SLG.

La principal limitación de la reseña sistemática fue el escaso número de ECA, aunque los estudios incluidos fueron de alta calidad.

En conclusión, la rufinamida fue eficaz como tratamiento adyuvante en pacientes con SLG en términos de reducción de la frecuencia total de las crisis convulsivas y de las convulsiones individuales como las convulsiones tónicas, tónico-clónicas, convulsiones mioclónicas, atónicas y de ausencia atípica. Los efectos adversos de la rufinamida fueron leves, como somnolencia y vómitos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/168921

5 - Eficacia y Seguridad del Levetiracetam frente a la (fos)Fenitoína para el Tratamiento de Segunda Línea de la Epilepsia: Un Metanálisis de Ensayos Controlados Aleatorizados Recientes

Feng Y, Chen Y, Liu Y y colaboradores

Dalian University of Technology; Yangzhou University, Yangzhou, China

[Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus (Fos)phenytoin for Second-line Treatment of Epilepticus: A Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials]

Seizure 91:339-345, Oct 2021

Los resultados del presente metanálisis demostraron que el levetiracetam fue similar a la (fos)fenitoína en la tasa de cese del estado epiléptico convulsivo y la resistencia al fármaco, mientras que fue superior a la (fos)fenitoína en el análisis de seguridad de datos agrupados.

El estado epiléptico es la emergencia neurológica más común, crónica y grave. Su incidencia anual se estima en 10 a 41 casos por cada 100 000 habitantes y la mortalidad alcanza aproximadamente el 20%. Las benzodiazepinas constituyen el tratamiento de primera línea en el estado epiléptico, pero se observan fracasos en hasta un tercio de los pacientes. El tratamiento del estado epiléptico refractario a las benzodiazepinas no se ha estudiado en profundidad y no hay concordancia en cuál es la terapia de segunda línea óptima, en parte debido a las reacciones adversas. Si bien la fenitoína intravenosa en el Reino Unido y la fosfenitoína en los EE.UU. son los tratamientos de primera elección en el estado epiléptico refractario a benzodiazepinas, recomendados en la actualidad, estas opciones no cuentan con evidencias de alta calidad. En efecto, Las directrices internacionales de tratamiento recomiendan la fenitoína o la fosfenitoína como agentes de segunda línea para el tratamiento del estado epiléptico convulsivo, sobre la base de la evidencia observacional, la opinión de los expertos y la extrapolación de la evidencia. Para el tratamiento de segunda línea del estado epiléptico, un fármaco alternativo es el levetiracetam, un antiepileptico de nueva generación utilizado ampliamente como profilaxis de las convulsiones y que cuenta con un perfil favorable de eficacia, tolerabilidad y farmacocinético. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y los perfiles de seguridad de levetiracetam y (fos)fenitoína (fenitoína o fosfenitoína) para el tratamiento de segunda línea del estado epiléptico mediante la realización de un metanálisis de ensayos aleatorizados y controlados.

Métodos

Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase, Cochrane, FDA.gov y ClinicalTrials.gov de los ensayos controlados y aleatorizados publicados antes del 31 de julio de 2020, sin restricciones de idioma. También, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés. La reseña sistemática y el metanálisis se registraron en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Todos los pasos se realizaron de acuerdo con las directrices de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-*

Analyses (PRISMA). Los criterios de inclusión fueron: estudios controlados y aleatorizados sobre estado epiléptico, que compararon la eficacia y seguridad del levetiracetam con (fos)fenitoína como terapia de segunda línea, que informaron del cese clínico de la actividad convulsiva dentro de las 48 horas siguientes a la finalización de la infusión del primer fármaco del ensayo y contaron con resultados de seguridad detallados para la comparación de estos dos agentes. Dos revisores independientes examinaron los resúmenes y los títulos en función de los criterios de inclusión y exclusión publicados previamente en PROSPERO.

Se combinaron los *risk ratios* (RR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para evaluar la eficacia del levetiracetam y la (fos)fenitoína en la terminación de las convulsiones, los eventos de resistencia al fármaco, la mortalidad y la incidencia de eventos adversos graves. Se evaluaron los datos agrupados mediante un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 y se realizó un análisis de sensibilidad. El análisis de calidad se efectuó mediante la versión 2 de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, y el sesgo de publicación se evaluó con la prueba de Egger.

Resultados

Once estudios cumplieron los criterios establecidos. Estos 11 ensayos controlados y aleatorizados se publicaron entre 2010 y 2020 (10 se publicaron en los últimos 5 años, 6 de ellos en los últimos 2 años). Los pacientes tuvieron una edad promedio basal de 15.05 años (desviación estándar = 25.58), y en todos los ensayos incluidos los pacientes presentaron, al inicio, una duración similar de las convulsiones, de los antecedentes de epilepsia y del tratamiento clínico en el servicio de urgencias antes de la administración del primer fármaco del estudio. En todas las investigaciones incluidas, el agente de primera línea fueron las benzodiazepinas, y en 10 de ellos se comunicó la dosis de benzodiazepinas.

En el análisis agrupado de los 11 ensayos aleatorizados y controlados, el levetiracetam fue similar a la (fos)fenitoína en cuanto a la tasa de finalización de las crisis (RR = 0.94; IC 95%: 0.87 a 1.01, $p = 0.07$), el tiempo de finalización de las crisis (diferencia media [DM]: 0.44; IC 95%: -0.60 a 1.49, $p = 0.41$) y la resistencia al fármaco (RR = 1.12; IC 95%: 0.86 a 1.45, $p = 0.39$). Hubo heterogeneidad significativa entre los estudios para los 2 primeros criterios de valoración, y una heterogeneidad moderada para el último. No hubo sesgos de publicación significativos y el análisis de sensibilidad no modificó los resultados.

La seguridad se evaluó en 9 estudios, con 1986 participantes. Los datos agrupados de esos ensayos de seguridad demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (RR = 1.35, IC 95%: 1.14 a 1.59, $p = 0.0006$), sin sesgos de publicación. En el análisis de sensibilidad se confirmó la diferencia significativa entre el grupo de fosfenitoína y el de levetiracetam (RR = 1.44, IC 95%: 1.14 a 1.81), mientras que no se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con fenitoína y el de levetiracetam (RR = 1.26, IC 95%: 0.99 a 1.60). Se

observaron diferencias significativas entre (fos)fenitoína y levetiracetam en 3 eventos (ventilación mecánica, depresión respiratoria, hipotensión aguda).

Discusión y conclusión

Recuerdan los autores que, para seleccionar un anticonvulsivo de primera elección, se deben conocer las propiedades de los fármacos, las cuales pueden hacerlos más o menos ventajosos. Estas comprenden su capacidad para controlar las convulsiones, la tolerabilidad general, el costo, la probabilidad que produzcan riesgos graves para la salud y las propiedades farmacocinéticas.

Los resultados de presente metanálisis demostraron que el levetiracetam fue similar a la (fos)fenitoína en la tasa de cese del estado epiléptico convulsivo y en la resistencia al fármaco, mientras que fue superior a la (fos)fenitoína en los datos agrupados de seguridad. Además, en comparación con la (fos)fenitoína, el levetiracetam presentó menos riesgo de ventilación mecánica, depresión respiratoria aguda e hipotensión. La heterogeneidad fue levemente alta en el análisis comparativo de la eficacia de la fenitoína y el levetiracetam en la finalización del estado epiléptico convulsivo.

Si bien el levetiracetam tiene eficacia, tolerabilidad y perfil farmacocinético favorables, se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad del levetiracetam (pero es probable que sea por hipersensibilidad). Sin embargo, el mecanismo metabólico de la fenitoína es relativamente más claro. Es probable que la variación genética desempeñe un papel crucial en la aparición de las reacciones adversas a los fármacos (incluida la resistencia a los medicamentos). Se notificaron previamente reacciones adversas a los fármacos debidas a polimorfismos genéticos en la (fos)fenitoína o el levetiracetam. Sin embargo, los ensayos controlados y aleatorizados incluidos en el presente metanálisis no presentaron las características basales del polimorfismo genético.

Entre las limitaciones de este metanálisis se encuentran el relativamente escaso número de estudios incluidos; las diferentes evaluaciones subjetivas en la bibliografía para determinar el estado epiléptico; las diferentes definiciones del tiempo de finalización del estado epiléptico, y que los eventos adversos no se calificaron según los documentos de la Organización Mundial de la Salud.

En conclusión, los resultados del presente metanálisis demostraron que el levetiracetam fue similar a la (fos)fenitoína en la tasa de cese del estado epiléptico convulsivo y la resistencia al fármaco, mientras que fue superior a la (fos)fenitoína en el análisis de seguridad de datos agrupados. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones que comprendan las pruebas genéticas y el mecanismo del metabolismo del fármaco, para determinar cuál es la primera opción para los agentes de segunda línea en el estado epiléptico.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Neurología



Ingrese a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

6 - Patrones de Prescripción de Fármacos en la Enfermedad de Alzheimer

Yu L, Chen X, Yu Z

International Clinical Psychopharmacology 34(6):312-316, Nov 2019

En 2015 se estimó que alrededor de 46.8 millones de personas en todo el mundo tenían demencia; se espera que este número aumente considerablemente hacia 2050. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia en los sujetos de edad avanzada.

Más del 95% de los pacientes con EA tienen acumulación de beta-amiloide y de ovillos neurofibrilares en el cerebro, anormalidades asociadas con pérdida gradual de la función cognitiva en el transcurso del tiempo. Diversos estudios mostraron que los pacientes con EA tienen compromiso del sistema de neurotransmisión colinérgica.

En numerosos países se recomienda la intervención farmacológica en los enfermos con EA. En la actualidad se dispone de dos grupos de fármacos aprobados para estos pacientes: los inhibidores de la colinesterasa (ChEI, por su sigla en inglés), como donepecilo, rivastigmina y galantamina, aprobados para pacientes con EA leve a moderada, y memantina, un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato, para enfermos con EA moderada a grave. Los ChEI se consideran la opción terapéutica de primera línea; la memantina se indica inicialmente cuando existen contraindicaciones para el uso de ChEI. Algunos trabajos sugirieron que el uso de ambas clases de fármacos sería particularmente útil y más eficaz respecto de las monoterapias. El objetivo del tratamiento es estabilizar la función cognitiva, mantener la capacidad para la realización de las actividades cotidianas y aliviar los trastornos del comportamiento, vinculados con la demencia. Sin embargo, los fármacos comúnmente utilizados en pacientes con EA se asocian con efectos adversos, principalmente trastornos gastrointestinales, anorexia, cefaleas y alteraciones del sueño; las manifestaciones secundarias pueden comprometer la adhesión al tratamiento sostenido. El objetivo del presente estudio fue conocer los patrones temporales de prescripción de fármacos para la demencia en pacientes con EA entre 2012 y 2017 en China, a partir de la información proporcionada por el *Hospital Prescription Analysis Cooperative Project*.

Para el estudio se siguieron las pautas *Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data* (RECORD). El registro permite conocer los patrones de prescripción de fármacos, los diagnósticos y las características demográficas de los enfermos. Se seleccionaron 6 áreas metropolitanas de la China –Beijing, Hangzhou, Chengdu, Cantón, Shanghai y Tianjin–, representativas de la totalidad del territorio nacional. En total, en las 6 regiones, 55 hospitales

participaron en el *Hospital Prescription Analysis Cooperative Project*.

Se identificaron todos los enfermos con EA, de manera independiente de los criterios diagnósticos aplicados y la gravedad de la enfermedad; en cambio, se excluyeron los pacientes con otras formas de demencia, como demencia vascular y demencia no clasificada. Se consideró la prescripción de ChEI –como donepecilo, galantamina y rivastigmina–, y de memantina, como alternativas terapéuticas de primera línea. Las tendencias en los patrones de prescripción se analizaron en función del tipo de fármaco, el sexo y la edad. Para los análisis se evaluaron cuatro grupos de pacientes: enfermos tratados solo con ChEI, pacientes tratados únicamente con memantina, enfermos tratados con ambas clases de fármacos y sujetos no tratados farmacológicamente.

Para el período de estudio se analizaron 99 541 prescripciones de fármacos en pacientes con EA. El número de enfermos con EA en el ámbito ambulatorio aumentó de 10 239 a 20 546 en el período analizado, es decir un incremento cercano al 100%. La cohorte de estudio estuvo integrada predominantemente por mujeres, pero los porcentajes de hombres y mujeres incluidos en el ensayo se mantuvieron constantes en el transcurso del tiempo, en alrededor del 42.42% y 57.58%, respectivamente. El 46.13% de los sujetos con EA tenía entre 75 y 84 años; el porcentaje de enfermos de más de 85 años aumentó cada año ($p < 0.05$; prueba de chi al cuadrado).

El porcentaje de pacientes con EA no tratados con fármacos de primera línea disminuyó lentamente en el tiempo ($p < 0.05$). El 36.21%, 20.36% y 7.57% de la totalidad de los enfermos estuvieron tratados con ChEI únicamente, memantina únicamente o con una combinación de ChEI y memantina, respectivamente. Entre los pacientes tratados con ChEI, el donepecilo fue el agente más usado, seguido por rivastigmina y galantamina. El porcentaje de enfermos tratados con rivastigmina aumentó levemente en el transcurso del tiempo; para la galantamina se comprobó el patrón opuesto, sin prescripciones después de 2014. Todos los tratamientos para la demencia se indicaron por vía oral.

En el presente estudio se describen las tendencias temporales en el uso de fármacos para la EA en la China, entre 2012 y 2017. Se registró un aumento del número de pacientes con EA asistidos en el ámbito externo, cada año; el porcentaje de enfermos no tratados se redujo progresivamente.

El tratamiento farmacológico de la EA ha aumentado considerablemente en las últimas dos décadas en todo el mundo. El índice de crecimiento de demencia observado en la presente investigación fue más pronunciado que el referido para otros países. La edad representa el principal factor de riesgo para la EA, y la mayoría de los diagnósticos se efectúan en personas

de más de 65 años; de hecho, aunque la enfermedad puede aparecer en sujetos más jóvenes, este es un fenómeno infrecuente. Se ha referido un incremento en los índices de prescripción de fármacos para la demencia en relación directa con la edad; en el presente estudio, el porcentaje de pacientes con EA de más de 85 años aumentó progresivamente en el transcurso del estudio, posiblemente en relación con el incremento de la expectativa de vida y la población senil rápidamente creciente en la China.

La prevalencia y la incidencia de EA han sido más elevadas en mujeres que en hombres; en esta investigación se comprobó este mismo patrón. También se refirió que las mujeres con EA tienen más enfermedad (depósito más pronunciado de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares, especialmente con proteína tau) y más aterosclerosis, en comparación con los hombres.

El tratamiento con ChEI y memantina tiene por objetivo el alivio sintomático; el uso de ChEI se considera la estrategia terapéutica de primera línea en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en los pacientes con EA moderada a grave debe considerarse el uso de memantina.

Los objetivos del tratamiento farmacológico en pacientes con EA consisten en lograr la estabilidad clínica, mantener el estado funcional y reducir la aparición de síntomas neuropsiquiátricos, asociados con consecuencias muy adversas para las personas que cuidan a los pacientes, deterioro sustancial de la calidad de vida y aumento del riesgo de internación. Por lo tanto, los índices de tratamiento para la demencia deben ser mejorados.

En el presente trabajo, el uso combinado de ChEI y memantina aumentó en el transcurso del tiempo; este patrón de terapia se considera eficaz y seguro. Se ha sugerido que la terapia combinada se asociaría con beneficios más importantes, respecto del uso de cada una de estas clases de fármacos por separado. El donepecilo fue el ChEI más indicado; la galantamina se indicó cada vez menos en el transcurso del tiempo, mientras que las prescripciones de rivastigmina aumentaron. Se ha sugerido que el donepecilo se asocia con mayor eficacia cognitiva; la necesidad de una única dosis por día es una ventaja importante. La selección del tratamiento más apropiado en cada enfermo debe basarse en los efectos adversos, las comorbilidades y la gravedad de la demencia, entre otros factores.

La inclusión de datos de solo 55 hospitales, un factor posible de sesgo, y la falta de información acerca de los criterios diagnósticos aplicados y la gravedad de la EA fueron algunas de las limitaciones del presente estudio; las comorbilidades, la etnia, la adhesión a la terapia y los factores asociados con la no prescripción de fármacos para la demencia son factores que deberán ser tenidos en cuenta en análisis futuros.

En la presente investigación se comprobó un incremento rápido del número de enfermos con demencia y del porcentaje de pacientes tratados con fármacos para la demencia; los cambios en los patrones de prescripción, en su mayoría coinciden con

las recomendaciones vigentes. En el futuro se deberá hacer hincapié en la importancia del tratamiento farmacológico en los pacientes con demencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164663

7 - Resultados Prometedores de la Pimavanserina en la Psicosis Grave por Enfermedad de Alzheimer

Ballard C, Youakim J, Coate B, Stankovic S

Journal of Prevention of Alzheimer Diseases 6(1):27-33, 2019

Alrededor de 40 millones de personas padecen demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) en todo el mundo. Entre el 25% y el 50% de ellas presentan síntomas de psicosis, como alucinaciones visuales y delirio, los cuales también se observan en demencias de diversas etiologías, y acarrear una carga significativa sobre los pacientes, las familias y los cuidadores.

Los pacientes que manifiestan síntomas psicóticos tienen un deterioro cognitivo y funcional más rápido, mayor comorbilidad con otros síntomas neuropsiquiátricos como depresión y agitación, probabilidades elevadas de ser internados e incrementos en la mortalidad relacionada con el tratamiento. Además, un aumento en la gravedad de los síntomas psicóticos podría relacionarse con mayor gravedad de la enfermedad, y ser también predictor de sus resultados globales desfavorables.

Habitualmente se utilizan antipsicóticos para tratar psicosis en pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con EA han mostrado escasa eficacia y diversos efectos adversos, como deterioro cognitivo, accidentes cerebrovasculares, bronconeumonía, embolismo pulmonar y mayor mortalidad. Por lo tanto, no existen hasta el momento fármacos aprobados para el tratamiento de las psicosis en esta enfermedad neurodegenerativa.

La pimavanserina es un fármaco que ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de las alucinaciones y los delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Actúa como un agonista/antagonista inverso selectivo del receptor de 5-hidroxitriptamina (HT)_{2A}, lo cual podría proveer beneficios para la psicosis por EA según estudios previos, mientras que presenta una afinidad sustancialmente menor por los receptores 5-HT_{2C} y afinidad despreciable por los receptores dopaminérgicos, muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos.

En virtud de estos datos, se diseñó un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de fase II, cuyos resultados demostraron eficacia significativa de la pimavanserina en pacientes con psicosis por EA. A diferencia de los tratamientos con otros antipsicóticos, la pimavanserina parece no tener efectos negativos sobre la función cognitiva ni motora,

mientras que la incidencia y los tipos de efectos adversos son comparables con placebo.

A partir de esa investigación, se realizó el presente análisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la pimavanserina sobre los síntomas psicóticos en el subgrupo de pacientes con psicosis grave asociada con la EA.

Estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en una red de hogares de ancianos de todo el Reino Unido. Se incluyeron como participantes adultos mayores de 50 años, internados en un hogar de ancianos de la red, por un tiempo mayor de 4 semanas, con EA posible o probable según la definición del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), que cumplieran criterios de psicosis asociada con la EA y que hubieran experimentado síntomas psicóticos que incluyeran delirio o alucinaciones visuales o auditivas (subescala del *Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home* [NPI-NH] de alucinaciones o delirios, con puntaje ≥ 4 en alguno de los 2 parámetros, o puntaje total combinado ≥ 6), con necesidad de tratamiento antipsicótico durante el mes previo al rastreo. En cuanto a los fármacos, no se permitieron tratamientos con otros antipsicóticos o medicaciones de acción central; las dosis de inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantina o ambos debían ser estables desde 3 meses antes del estudio y durante este, y las dosis de antidepresivos o ansiolíticos no podrían modificarse durante la investigación. Se excluyeron los pacientes con trastornos psicóticos previos o concomitantes al diagnóstico de la EA, y aquellos con cualquier cuadro clínico que podría interferir con la conducción del estudio.

Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir pimavanserina 34 mg o placebo, en una dosis diaria. La aleatorización fue estratificada según los resultados basales de la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en 2 niveles (MMSE < 6 y MMSE ≥ 6) y del puntaje de psicosis del NPI-NH, también en 2 niveles (alucinaciones y delirios < 12 o ≥ 12).

El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio obtenido entre el momento basal y las 6 semanas de seguimiento en el puntaje de psicosis del NPI-NH (alucinaciones + delirio) para la pimavanserina, en comparación con placebo. Sin embargo, los pacientes continuaron el tratamiento por 12 semanas para evaluar la seguridad global, las repercusiones sobre la cognición y el mantenimiento del efecto. Se realizó un análisis para el subgrupo preespecificado de pacientes con puntaje inicial NPI-NH ≥ 12 para psicosis y el análisis de respondedores.

Los síntomas comportamentales se valoraron con el puntaje total del NPI-NH, así como con los puntajes de los dominios del comportamiento individuales y con el formulario *Cohen-Mansfield Agitation Inventory-Short Form* (CMAI-SF). Por su parte, el estado cognitivo se midió con la MMSE y la condición global, con el *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change* (ADCS-CGIC), mientras que las

actividades de la vida diaria (AVD) se evaluaron por medio del *Alzheimer's Disease Cooperative Study-ADL instrument* (ADCS-ADL). La seguridad se valoró a partir de la presencia de efectos adversos y parámetros del examen físico, signos vitales, exámenes de laboratorio y electrocardiograma.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según categoría inicial en la MMSE, para la comparación entre grupos de tratamiento, con pruebas de 2 colas y nivel de significación del 5%.

Los 181 participantes con psicosis por EA fueron aleatorizados para recibir pimavanserina ($n = 90$) o placebo ($n = 91$). En el subgrupo de pacientes con psicosis grave (puntaje de psicosis NPI-NH ≥ 12) esto significó 27 individuos que recibieron pimavanserina y 30 sujetos que recibieron placebo.

Las características demográficas y clínicas basales fueron similares entre la población total y la que componía al grupo de mayor gravedad de psicosis, excepto, por los parámetros que valoraban la psicosis, que eran mayores, y la media de puntaje de la MMSE que fue menor, coincidente con la gravedad de la enfermedad.

En la población global, la media ajustada de cambio (y su desviación estándar), desde el momento basal hasta la sexta semana, para el puntaje de psicosis NPI-NH fue -3.76 (0.65) para el grupo de pimavanserina y de -1.93 (0.63) para el grupo placebo (delta = -1.84 ; intervalo de confianza [IC] del 95%: -3.64 a -0.04 ; d de Cohen = -0.32 ; $p = 0.045$).

En los pacientes del subgrupo con psicosis grave, los puntajes basales medios fueron 15.3 con pimavanserina y 16.7 con placebo. La media de cambio en el puntaje de psicosis NPI-NH, desde el momento basal hasta la sexta semana, fue -10.15 (IC 95%: -12.50 a -7.80) para pimavanserina y -5.72 (IC 95%: -8.14 a -3.30) para placebo, con un valor de delta = -4.43 (IC 95%: -7.81 a -1.04) y un tamaño del efecto medido con d de Cohen de -0.73 ($p = 0.011$).

En el subgrupo de enfermedad grave, el 81% de los paciente manifestaba alucinaciones y delirios en el momento basal, para lo cual el tratamiento con pimavanserina fue significativamente superior al placebo en la semana 6, medido con el puntaje NPI-NH, tanto para alucinaciones ($p = 0.046$) como para delirio ($p = 0.034$). Además, el cambio observado en el puntaje de psicosis NPI-NH en este subgrupo se correlacionó significativamente con el puntaje ADCS-CGIC en la semana 6 (correlación de Spearman = 0.4571 ; $p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas para otros aspectos explorados entre los grupos de tratamiento.

Se llevó a cabo un análisis de respondedores en la proporción de pacientes que alcanzaron un descenso en el puntaje de psicosis NPI-NH $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y de 100% a la semana 6. En el subgrupo de mayor gravedad (puntaje de psicosis NPI-NH basal ≥ 12), la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta fue significativamente mayor con pimavanserina que con placebo en todos los incrementos ($p < 0.05$), excepto en

el de 100%. En la semana 6, el 66.7% de los pacientes tratados con pimavanserina logró un puntaje en el test de psicosis NPI-NH < 6, mientras que en el grupo placebo esto sucedió en el 32.0% de los sujetos, observándose una diferencia entre tratamientos del 34.7% en favor de la pimavanserina. En la semana 12 de seguimiento, el 45.5% de ambos grupos de tratamiento obtuvo un puntaje NPI-NH < 6.

En cuanto a la tolerabilidad, esta fue comparable entre el subgrupo de enfermedad grave y la población total. La incidencia global de efectos adversos, su gravedad y los causantes de discontinuación del tratamiento fueron similares en los pacientes tratados con pimavanserina como en quienes recibieron placebo. Se observaron cambios mínimos en el puntaje de la MMSE, tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo control en toda la población estudiada, a las 12 semanas de seguimiento.

En la población global de pacientes con psicosis por EA, la pimavanserina mostró eficacia para el criterio principal de valoración, sin efectos cognitivos desfavorables. El presente estudio realizó un análisis preespecificado sobre el subgrupo con valores basales para psicosis grave (NPI-NH \geq 12) por presentar un riesgo mayor de resultados desfavorables, los cuales representaban el 30% de la población total.

En cuanto al criterio principal de valoración, referido al cambio medio en el puntaje de psicosis NPI-NH en la sexta semana, se observó un tamaño del efecto notablemente mayor en el subgrupo de enfermedad grave, en comparación con la población global de estudio (2 veces mayor), y con el tamaño del efecto informado para antipsicóticos atípicos en investigaciones realizadas sobre poblaciones con psicosis relacionadas con la demencia (3 veces mayor). Por lo tanto, el efecto de la pimavanserina es más pronunciado en este subgrupo con síntomas graves de psicosis.

Las tasas de respondedores en este grupo rondaron entre el 35% y el 45%, dado que el 88.9% de los pacientes logró una reducción de al menos 30% en los síntomas psicóticos con pimavanserina y 77% los disminuyeron en al menos 50%. Además, se observó una reducción clínica estadísticamente significativa con pimavanserina, tanto para el dominio de alucinaciones como para el de delirio, en el puntaje NPI-NH, a pesar de la pequeña muestra estudiada.

La media en el puntaje de psicosis NPI-NH en el grupo de pimavanserina mantuvo su efecto hasta la semana 12 de seguimiento en el subgrupo de enfermedad grave, pero la diferencia, en comparación con placebo, no fue significativa porque en este último grupo también se observó mejoría desde la semana 6 hasta la semana 12.

Como limitaciones se destacan el pequeño tamaño muestral incluido en el subgrupo de enfermedad grave y la naturaleza secundaria de este análisis. De todos modos, se observó una diferencia significativa en el criterio principal de valoración, y debe considerarse que los pacientes incluidos en el subgrupo partieron de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo.

Los hallazgos de una asociación entre psicosis relacionada con demencia y quejas neuropsiquiátricas

son congruentes con investigaciones previas en pacientes con demencia, y sugieren que esta población presenta mayor riesgo de resultados adversos y, por lo tanto, requieren tratamientos eficaces. Sin embargo, a pesar de la necesidad imperiosa de tratamiento para las psicosis por EA, especialmente cuando presentan síntomas graves con alucinaciones, delirio, agitación y agresión, no existen fármacos aprobados para prescribir en estos casos.

La eficacia robusta de la pimavanserina en pacientes con síntomas psicóticos más graves adquiere relevancia por sus beneficios terapéuticos en los pacientes con psicosis por EA.

Los hallazgos del presente estudio suman a otras investigaciones en las cuales se sugiere un papel potencial de la pimavanserina en el tratamiento de la psicosis en pacientes con un amplio rango de cuadros neuropsiquiátricos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164959

8 - Nuevas Perspectivas para una Enfermedad Neurodegenerativa de Base Genética

Mestre T

Parkinsonism & Related Disorders 59:125-130, Feb 2019

La enfermedad de Huntington (EH) es una afección neurodegenerativa genética autosómica dominante, provocada por una expansión en el trinucleótido CAG en el exón 1 del gen de la huntingtina (HTT). Las manifestaciones clínicas se presentan como una combinación variable de trastornos de movimiento complejos, trastornos cognitivos de tipo disejecutivo y problemas de comportamiento que van desde la apatía y la irritabilidad hasta la depresión.

No existe una cura para la EH, y la supervivencia es de entre 15 y 20 años luego de la presentación de los síntomas. Existen variaciones clínicas en la presentación de la EH, como la EH juvenil (que comienza alrededor de los 21 años) y la EH tardía, que empieza a manifestarse pasados los 60 años.

La corea es el único síntoma en la EH con indicación de tratamiento aprobada por parte de las autoridades sanitarias. La tetrabenazina es un fármaco inhibidor del transportador vesicular de monoaminas 2, y fue el primer tratamiento aprobado con esta indicación. Ensayos posteriores encontraron que un análogo deuterado de este fármaco tiene una eficacia superior y mejor perfil de tolerabilidad que el agente original. Datos preliminares de un estudio en desarrollo que evaluaron el cambio de un día para el otro de tetrabenazina administrada 3 veces por día a deutetabenazina dos veces por día, informaron que el 54% de los pacientes tuvo al menos un evento adverso, pero las tasas de eventos adversos neuropsiquiátricos fueron menores. La mayoría de los síntomas y signos de la EH no tienen opciones de tratamiento basadas en evidencia clínica. Los escasos ensayos clínicos que

evaluaron el efecto sobre los síntomas no motores fracasaron en demostrar la eficacia de las intervenciones.

El abordaje actual de la EH se basa en la experiencia clínica de los médicos tratantes. No hay alternativas terapéuticas que prevengan la conversión de fenotipo en pacientes que no tengan manifestaciones o que retrasen la progresión de síntomas y signos en enfermos con EH manifiesta.

El panorama actual de la investigación en EH se centra principalmente en terapias modificadoras de la enfermedad, como la disminución de la proteína huntingtina mutada (HTTm). Estas estrategias buscan reducir la concentración o el efecto de esta proteína y van desde la terapia génica hasta la inhibición de su síntesis y la modulación de la homeostasis de la HTTm. Otra estrategia posible es la inmunomodulación.

Para la disminución en la síntesis de HTTm se ha intentado la inhibición de la síntesis de su ARN mensajero mediante el bloqueo de su transcripción, o la promoción de su degradación temprana mediante nucleótidos antisentido (ASO). En este momento se han presentado dos tipos de ASO, uno específico del alelo y otro no específico.

El compuesto IONIS 443139 es un ASO no específico para el alelo de la HTT, y apunta tanto a la proteína normal como a la proteína mutada. Forma un complejo con el ARN que es degradado por la enzima ARNasa H. Se evaluó en 48 pacientes con EH temprana, en los cuales se midió el contenido de HTTm en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR). El IONIS 443139 demostró ser seguro, bien tolerado y se asoció con una reducción del 40% en la concentración de HTT en el LCR, dependiente de la dosis. Si bien los niveles de la proteína en el LCR se emplean para determinar los niveles en la corteza cerebral, en ensayos en primates se determinó que la reducción es mayor en la corteza que en el núcleo caudado.

Los compuestos WVE-120101 y WVE-120102 son ASO específicos para el alelo de la HTTm, que no apuntan a la HTT normal. Fueron evaluados en dos estudios gemelos, a doble ciego, controlados con placebo, en 48 pacientes con EH temprana, con el objetivo de conocer la seguridad y tolerabilidad. Este enfoque de alelo específico tiene la ventaja de apuntar a la proteína mutada, aunque la secuencia a la que se dirigen estos ASO no necesariamente se encontraría en todos los pacientes con EH. Se han realizado, además, estudios de biomarcadores para medir HTTm en el LCR y mediante imágenes del cerebro con un ligando para tomografía por emisión de positrones.

Existen algunas estrategias relacionadas con la homeostasis de la proteína HTTm. Una de ellas es la inhibición de la agregación de la proteína mediante el compuesto PBT2, un análogo de la 8-hidroxiquinolina probado previamente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este compuesto actúa como una chaperona sintética que provoca una alteración en las interacciones entre metales y proteínas del sistema nervioso central, y reduciría la unión entre HTTm mediada por cobre. Este compuesto fue evaluado en

un estudio de fase II de 26 semanas, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en 109 pacientes con EH temprana y establecida, con el fin de conocer la seguridad y tolerabilidad de dosis de 100 mg y 250 mg diarios. Los criterios de valoración de eficacia fueron la función cognitiva, la discapacidad motora y el nivel funcional. Ocurrieron 5 eventos adversos serios en el grupo tratado, en comparación con uno solo en el grupo placebo, aunque estos eventos (salvo uno) no se relacionaron con el fármaco en estudio. El cambio en la función motora fue mejor en el grupo tratado con la dosis más alta, en comparación con la dosis más baja. Los estudios de este agente fueron interrumpidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) debido a problemas de seguridad.

También se evaluaron agentes que actúan mediante inmunomodulación, como el laquinimod (que inhibe el factor nuclear kappa B), o inmunoterapia (anticuerpos dirigidos contra la semaforina 4D). Los estudios referidos a estos compuestos están en etapas iniciales.

Existe una serie de compuestos que han sido evaluados para el tratamiento de los síntomas de la EH. Se mencionan a los compuestos inhibidores de la fosfodiesterasa 10A (PDE10A) OMS 643762 y PF-02545920, el compuesto SRX246 y la pridopidina.

Se ha informado que la PDE10A se expresa exclusivamente en los ganglios basales y que su declive se asocia con la progresión de la neurodegeneración en la EH. Junto con la disminución de la huntingtina, se ha propuesto la inhibición de la PDE10A como objetivo terapéutico para la EH, y se ha acumulado gran cantidad de evidencia al respecto obtenida a partir de modelos *in vitro* y en animales. OMS 643762 y PF-02545920 fueron estudiados previamente para el tratamiento de la esquizofrenia. El primero fue evaluado en ensayos clínicos de fase II que fueron detenidos debido a eventos relacionados con la seguridad, y se espera una decisión de la FDA para continuar el desarrollo clínico de esta molécula.

PF-02545920 es el único inhibidor de la PDE10A que fue evaluado en dos ensayos clínicos: APACHE y Amaryllis. El primero es un estudio de fase II, controlado con placebo, aleatorizado y a doble ciego, que evaluó dosis de 10 y 40 mg diarios de PF-02545920 por 28 días en pacientes con EH temprana, con el fin de conocer la seguridad, la tolerabilidad y la función corticoestriatal cerebral. Se observó como evento adverso relativamente frecuente un empeoramiento de la corea, sin casos de neutropenia, y un predominio de la motivación monetaria contra la motivación emocional en una prueba de fuerza de agarre. Por otro lado, el ensayo Amaryllis es un ensayo de fase II, aleatorizado, de grupos paralelo, a doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración. Se realizó sobre 272 pacientes con EH temprana que fueron tratados con PF-02545920 en dosis de 10 y 40 mg diarios. El objetivo principal fue el cambio en el puntaje del *Total Motor Score* de la *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS-TMS), el cual arrojó resultados negativos. Un estudio posterior, de diseño abierto, fue discontinuado.

El compuesto SRX246 es un antagonista del receptor de vasopresina 1a que atraviesa la barrera hematoencefálica luego de una administración oral, y que se encuentra en evaluación para tratar la irritabilidad y los problemas de comportamiento. No se disponen de datos respecto de su eficacia.

La prídopidina es un modulador del receptor de dopamina 2 debido a su antagonismo, aunque se han explorado otros mecanismos como la activación del receptor sigma 1. Este fármaco fue evaluado en dos ensayos clínicos de fase III en los que se informaron resultados negativos para el criterio de valoración primario, el puntaje del UHDRS-TMS. Estudios posteriores tampoco arrojaron resultados positivos y el desarrollo de este agente fue detenido.

En esta revisión se presentan las últimas tendencias en el campo de las terapias experimentales contra la EH que se encuentran en desarrollo clínico. Los próximos años auguran tratamientos novedosos y revolucionarios que apuntan a los procesos fisiopatológicos de la enfermedad. Además, los resultados negativos de algunos de los ensayos clínicos abren nuevas oportunidades en cuanto al diseño de nuevas investigaciones y al desarrollo farmacéutico en general.

El área de diagnóstico por imágenes se encuentra llevando a cabo diversos esfuerzos de investigación para trazar la neurodegeneración de esta enfermedad mediante marcadores específicos o imágenes multimodales.

Las nuevas plataformas de incorporación de pacientes potenciarán el llevar adelante ensayos con mayor participación y, por ende, con mayor tamaño muestral. La rápida progresión de la enfermedad en los pacientes con EH juvenil podría permitir la identificación de una señal de eficacia terapéutica más robusta en un período de estudio más breve.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/166438

9 - Características Clínicas, Bioquímicas y Diagnósticas de la Demencia por Enfermedad de Parkinson y por Cuerpos de Lewy

Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M

Seminars in Neurology 39(2):274-282, Abr 2019

La demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la demencia por enfermedad de Parkinson (DEP) son demencias neurodegenerativas relacionadas con los cuerpos de Lewy, que comparten características clínicas y neuropatológicas, entre ellas que ambas enfermedades alteran aspectos cognitivos del comportamiento, del movimiento y de la función autónoma. Cuando la presentación clínica se completa, ambas enfermedades son indistinguibles.

Estas demencias son del tipo de sinucleinopatías, que se caracterizan por la acumulación de alfa sinucleínas en forma de cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy. Por estos

motivos, tanto la DEP como la DCL son consideradas dos entidades del mismo espectro, con la diferencia principal en la secuencia temporal de la aparición de síntomas. Mientras que en la DEP los síntomas motores preceden a la demencia, en la DCL los síntomas motores coinciden o son posteriores a la demencia dentro de un año.

La DCL la segunda causa más común de demencia neurodegenerativa, después de la enfermedad de Alzheimer. La DCL representa aproximadamente el 5% de todos los casos de demencia en edades por encima de 75 años. En una reseña sistemática, la prevalencia de esta enfermedad se halló entre el 0.02 y 33.3 por cada 1000 personas, con una incidencia de 3.5 por cada 100 000 personas-años.

Los factores de riesgos relacionados serían la edad más avanzada, las mutaciones en los genes de glucocerebrosidasa y alfa sinucleína, y ser portador del haplotipo H1 vinculado con la proteína tau asociada con microtúbulos. Además, hay otros genes que son candidatos a ser factores de riesgo, como *BCL7c* y *GABRB3*.

Las características clínicas claves de la DCL consisten en síntomas motores, cognitivos, conductuales y autonómicos. Entre los síntomas cognitivos se caracterizan los déficits graves en la atención, así como en las funciones ejecutivas y visoespaciales. En etapas tempranas de la enfermedad, la memoria podría estar conservada.

Otra característica central son las fluctuaciones, que se definen como las alteraciones espontáneas en las esferas cognitiva, atencional y de alerta.

Las alucinaciones visuales se presentan en más de la mitad de los pacientes y generalmente aparecen de forma prematura en el curso de la enfermedad.

La depresión, la ansiedad y la apatía son comunes y pueden ser síntomas de presentación.

El parkinsonismo es otra característica de esta enfermedad, con rigidez, bradicinesia y trastorno de la marcha, entre otras; el temblor es menos frecuente. Estos síntomas pueden variar en su gravedad y el 14% de los pacientes no presenta síntomas motores en absoluto. La ausencia de parkinsonismo puede confundir y, de hecho, es la causa principal de fracaso en el diagnóstico de DCL.

Entre los trastornos autonómicos se incluyen hipotensión ortostática, incontinencia urinaria, constipación y disfunción eréctil. La DCL es una sinucleinopatía, como la enfermedad de Parkinson (EP) y la atrofia multisistémica. Algunas de las características patognomónicas son las inclusiones intraneuronales de alfa sinucleína y los agregados de ubiquitina, que pueden encontrarse a nivel de la amígdala, del tallo encefálico, de los ganglios basales y de la neocorteza, entre otros. La mayoría de estos pacientes, además, presentan placas amiloides concomitantes. La enfermedad vascular está presente en algunos de estos pacientes, y estos cambios neuropatológicos, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad vascular, se asocian con peores resultados pronósticos, mayor pérdida de la memoria y una presentación más prematura de síntomas motores,

en comparación con formas más puras de afección por cuerpos de Lewy. En relación con los cambios bioquímicos, existen graves déficits dopaminérgicos y colinérgicos, en los que algunos estudios demuestran pérdida de neuronas colinérgicas a nivel del núcleo basal de Meynert y menor actividad colinérgica a nivel temporal y parietal. Las imágenes encefálicas, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, son útiles para descartar otras causas que pueden asemejarse a los síntomas de DCL, entre ellas la demencia vascular, el hematoma subdural y las masas intracraneales, entre otras.

El método de tomografía por emisión de positrones puede proveer información valiosa, y revelar metabolismo de la glucosa disminuido a nivel de la corteza parietotemporal, como también a nivel occipital. No existe actualmente un tratamiento modificador de la enfermedad para la DCL, aunque tanto las medidas farmacológicas como las no farmacológicas pueden ser utilizadas en el abordaje de los síntomas.

El fármaco de elección para el tratamiento de los síntomas motores es la levodopa, agente que debería ser iniciado a dosis bajas y, lentamente, ir aumentando hasta alcanzar la dosis efectiva mejor tolerada. La levodopa puede tener una respuesta limitada en la DCL, especialmente en las etapas tardías de la enfermedad. Los anticolinérgicos están contraindicados. En relación con los síntomas neuropsiquiátricos, están contraindicados los neurolepticos típicos como el haloperidol; los antipsicóticos de segunda generación como la olanzapina y la risperidona, pueden, además, empeorar los síntomas motores, por lo que deberían ser evitados. La pimavanserina es un agonista inverso de 5-HT_{2A} que sería eficaz y tendría buena tolerancia. La rivastigmina y el donepecilo fueron evaluados en estudios controlados con placebo y aleatorizados, y habrían demostrado efectos beneficiosos a nivel cognitivo y conductual en estos pacientes.

La hipotensión ortostática puede ser tratada con hidratación, aumento de la ingesta de sodio y minimización del uso de fármacos que induzcan el ortostatismo, entre otros abordajes. Pueden emplearse midodrina, fludrocortisona y droxidopa como opciones en casos más graves. El modafinilo y el armodafinilo son agentes que pueden ser utilizados en casos de hipersomnia, mientras que los trastornos del sueño pueden tratarse con melatonina y dosis bajas de clonazepam.

La EP es un trastorno progresivo y neurodegenerativo que se caracteriza por la presentación de síntomas motores, que son parte del criterio diagnóstico. Sin embargo, también suele presentar síntomas no motores que incluyen trastornos del sueño, cambios en el comportamiento y en la cognición, además de trastornos autonómicos como constipación, entre otros. El deterioro cognitivo en estos pacientes tiene una carga muy importante en la calidad de vida.

La prevalencia e incidencia de trastorno cognitivo es considerablemente mayor en pacientes con EP, en comparación con la población control de la misma edad.

Son varios los factores de riesgo que se han asociado con la EP con deterioro cognitivo leve o con demencia,

como la edad más avanzada al momento de presentación de la enfermedad, la alteración motriz grave, los trastornos del habla y el nivel educativo bajo, entre otros. Los déficits cognitivos en la EP asociada con trastorno cognitivo leve pueden variar. Los más comunes son las alteraciones ejecutivas y visuoespaciales, de la memoria y de la atención.

Los síntomas clínicos consisten en trastorno cognitivo y cambios conductuales, síntomas autonómicos y trastornos del ciclo sueño-vigilia. Los trastornos atencionales serían características prematuras, y pueden verse de manera fluctuante como en la DCL. Existe un amplio abanico de síntomas conductuales, los más frecuentes de los cuales incluyen la depresión, la apatía, la ansiedad, las alucinaciones y el insomnio.

Los síntomas autonómicos como la constipación, la incontinencia urinaria, la hipotensión posprandial u ortostática y el síncope, entre otros, son comunes. En un estudio de comparación, en pacientes con EP con demencia la disfunción autonómica cardiovascular fue más frecuente que en los enfermos con DCL, demencia vascular y enfermedad de Alzheimer. La EP se caracteriza por una combinación variable de algunos cambios patológicos, como ser la degeneración de los núcleos subcorticales y la pérdida celular a nivel cortical combinada con afecciones de tipo cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer.

La coexistencia con enfermedad de tipo cuerpos de Lewy o Alzheimer serían mejores predictores de demencia que el nivel de gravedad de una única afección.

La alteración de los núcleos subcorticales genera varios cambios neuroquímicos, entre ellos cambios noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. Los cambios más profundos son los déficits colinérgicos, y los estudios de imágenes han demostrado una actividad acetilcolinesterasa notablemente disminuida en pacientes con DEP.

La resonancia magnética es un método superior a la tomografía en la detección de atrofia y lesiones de la sustancia blanca. Uno de los hallazgos estructurales más frecuentes en pacientes con DEP es la atrofia cortical. En pacientes con EP y deterioro cognitivo leve se ha observado pérdida de sustancia gris a nivel del hipocampo. Un análisis reveló que la rivastigmina mejoraría todos los aspectos concernientes a la atención en estos pacientes. En individuos con alucinaciones visuales, la rivastigmina tendría mejor respuesta que en pacientes sin alucinaciones.

Dos metanálisis que evaluaron el efecto de los inhibidores de la colinesterasa en relación con la demencia por EP, informaron que la magnitud del efecto sería del 15% y que su uso se asociaría con un impacto positivo en relación con la función cognitiva, los síntomas conductuales y las actividades cotidianas. La rivastigmina, un inhibidor de la colinesterasa, fue probada en pacientes con deterioro cognitivo leve asociado con EP, con una tendencia a favor de este fármaco.

Los síntomas conductuales, motores y autonómicos pueden ser tratados de manera similar a la de la DCL.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 6 (2022) 26

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	Según la evidencia clínica actual, ¿cuál sería la mejor forma de disminuir el riesgo de muerte súbita en los pacientes epilépticos?	A) Monitoreo nocturno por video. B) Reducción de la frecuencia de las convulsiones. C) Exámenes electroencefalográficos frecuentes. D) Empleo de dispositivos antiapnea nocturna. E) Ninguna de las mencionadas.
2	¿Cuál es el principal efecto adverso de los inhibidores del transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT-2)?	A) Rigidez extrapiramidal. B) Sedación excesiva. C) Insomnio. D) Cefaleas. E) Aumento de peso.
3	¿Cuál es el único fármaco eficaz para el control del babeo en pacientes con enfermedad de Parkinson?	A) Domperidona. B) Risperidona. C) Toxina botulínica tipo B. D) Pridinol mesilato. E) Ninguno de estos.
4	¿Cuáles son características del síndrome de Lennox-Gastaut?	A) Epilepsia resistente a los medicamentos. B) Múltiples tipos de convulsiones, predominantemente tónicas, atónicas, de ausencia atípicas y mioclónicas. C) Patrón de espigas-ondas lentas en el electroencefalograma. D) Retraso psicomotor significativo. E) Todas son correctas.
5	¿Cuál es el fármaco de primera elección para el tratamiento del estado epiléptico?	A) Fenobarbital. B) Benzodiazepinas. C) Fenitoína. D) Fosfenitoína. E) Levetiracetam.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Reducción de la frecuencia de las convulsiones	Esta causa de muerte es más frecuente en los pacientes jóvenes, y las convulsiones frecuentes son el principal factor de riesgo, por lo que la reducción de la frecuencia parece ser una de las mejores formas de disminuir la mortalidad.	B
2	Sedación excesiva.	El efecto adverso más frecuentemente informado con los inhibidores del VMAT-2 es la sedación excesiva, probablemente relacionada con una concentración plasmática máxima elevada, y con la unión del fármaco a ciertos receptores del sistema nervioso central.	B
3	Toxina botulínica tipo B.	Para el tratamiento del babeo en pacientes con enfermedad de Parkinson, la toxina botulínica tipo B se considera clínicamente útil, eficaz y con un riesgo aceptable.	C
4	Todas son correctas.	Este síndrome se caracteriza por una tríada de epilepsia resistente a los medicamentos, con múltiples tipos de convulsiones, con una alta carga de convulsiones (predominantemente tónicas, atónicas, de ausencia atípicas y mioclónicas), retraso psicomotor significativo y un patrón de espigas-ondas lentas en el electroencefalograma.	E
5	Benzodiazepinas.	Las benzodiazepinas constituyen el tratamiento de primera línea en el estado epiléptico.	B