

Colectión

Trabajos Distinguidos

serie Neurología

Volumen 6, Número 2, Marzo 2022

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

Artículos distinguidos

A - Etiología y tratamiento de las crisis epilépticas
Héctor Alberto Waisburg SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Agregado de Rufinamida para la Epilepsia
Resistente al Tratamiento Farmacológico
Panebianco M, Prabhakar H, Marson AGJ
Cochrane Database of Systematic Reviews
11(11):CD011772, Nov 2020 8

2 - Impacto de la Edad de Inicio en los Perfiles de
Síntomas, las Características del Tratamiento
y la Calidad de Vida Relacionada con la Salud
en la Enfermedad de Parkinson
Raket LL, Oudin Åström D, Odin P y col.
Scientific Reports 12:526, 2022 10

3 - Inhibidores de la Colinesterasa y Memantina
para el Tratamiento de las Demencias
Relacionadas o no con Alzheimer
Balázs N, Bereczki D, Kovács T
Ideggógyászati Szemle 74(11-12):379-387, Nov 2021 12

4 - Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson
con Deterioro Cognitivo: Enfoques Actuales y
Direcciones Futuras
Sun C, Armstrong MJ
Behavioral Sciences (Basel) 11(4):PMC8073727,
Abr 2021 14

5 - Resultados de la Eficacia de la Pimavanserina
en un Estudio Multicéntrico, de Extensión y
Abierto en Pacientes con Psicosis Asociada
con la Enfermedad de Parkinson
Isaacson SH, Ballard CG, Stankovic S y col.
Parkinsonism & Related Disorders 87:25-31, Jun 2021 15

Novedades seleccionadas

6 - Estudio Comparativo de la Microbiota
Intestinal entre Pacientes con Enfermedad de
Parkinson y Controles Sanos
Zapala B, Stefura T, Rudzińska-Bar M y col.
Journal of Clinical Medicine 10(23):5698, Dic 2021 18

7 - Disparidades por Sexo en el Uso de Fármacos
para la Demencia en Adultos Mayores
Lu ZK, Xiong X, Wang X, Wu J
Frontiers in Pharmacology 12(706762), Ago 2021 20

8 - Eficacia y Factores Clínicos Relacionados
con la Farmacodinamia de los Fármacos
Antiepilépticos
Peng Q, Ma M, Zhou B y col.
Frontiers in Pharmacology 12(641512), May 2021 21

9 - Casos de Parkinsonismo luego de la
Enfermedad por Coronavirus 2019
Rajaram Rao A, Hidayathullah SM, Hegde K,
Adhikari P
IDCases 27(01388), 2022 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
Administración Hospitalaria	7
Anatomía Patológica	A, 3
Atención Primaria	A, 5-7
Bioquímica	3
Diagnóstico por Imágenes	3
Educación Médica	1, 2, 7
Epidemiología	1, 3, 7, 8
Farmacología	1-5, 7-9
Fisiatría	4
Gastroenterología	6
Geriatría	3-5, 7, 9
Gerontopsiquiatría	5, 7
Infectología	9
Inmunología	6
Kinesiología	4
Medicina Familiar	A, 3-7, 9
Medicina Farmacéutica	1, 2, 4, 5, 7
Medicina Interna	1, 3-9
Neurocirugía	A, 2
Nutrición	6
Pediatría	A, 1
Psiquiatría Clínica de Adultos	5
Salud Mental	3-5, 7
Salud Pública	7



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. Colomato (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 - Etiología y tratamiento de las crisis epilépticas *Etiology and treatment of epileptic seizures*

Entrevista exclusiva a

Dr. Héctor Alberto Waisburg

Neurólogo infantil. Fellow del Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, Ottawa; fellow en Neurología Infantil del Hospital For Sick Children, Toronto, Canadá; jefe del Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Hospital de Pediatría SAMIC Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Las crisis epilépticas son una afección frecuente que responde a múltiples causas. El objetivo del tratamiento de la epilepsia es la supresión completa de las crisis, sin la aparición de efectos adversos relacionados con la medicación.

SIIC: ¿Cuál es la etiología de las crisis epilépticas?

Dr. Héctor Alberto Waisburg: De acuerdo con Friedman, las causas más frecuentes de las crisis epilépticas en pediatría son: infecciosas (convulsiones febriles; meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, neurocisticercosis); trastornos del desarrollo/neurológicas (lesión perinatal, encefalopatía hipóxica-isquémica; síndromes neurocutáneos; disfunción de la derivación ventriculoperitoneal; anomalías congénitas/malformaciones cerebrales; enfermedades cerebrales degenerativas); metabólicas (hipoglucemia, hipoxia, hipomagnesemia, hipocalcemia; hipercapnia, metabolopatía congénita, deficiencia de piridoxina); traumatismos/vascular (abuso infantil; traumatismo craneal, hemorragia intracerebral; contusión cerebral; accidente cerebrovascular); tóxicas (alcohol, plomo, cocaína, salicilatos, anfetaminas, etc.); epilepsia idiopática; causas obstétricas; oncológicas.

¿Cómo pueden clasificarse clínicamente los pacientes con crisis epilépticas?

H. A. W.: Las crisis epilépticas convulsivas se categorizan primariamente como parciales-focales o generalizadas. Los episodios parciales se originan en áreas específicas de la corteza cerebral (focos epileptógenos primarios) y su sintomatología clínica resulta muy variada de acuerdo con la zona cortical comprometida.

Las crisis parciales simples son aquellas en las cuales el estado de conciencia está preservado, en tanto que en las crisis parciales complejas se compromete el sensorio.

Las crisis parciales simples pueden transformarse en complejas, pues la actividad epileptógena puede propagarse a zonas adyacentes, estructuras profundas o ambas, incluido el sistema límbico. Ambas formas de crisis epilépticas parciales pueden propagarse y comprometer los dos hemisferios, produciéndose pérdida de conocimiento y las manifestaciones características

de las convulsiones tónico clónicas generalizadas (secundariamente generalizadas).

Las crisis epilépticas generalizadas tienden a iniciarse en áreas cerebrales más extensas y, en general, sus manifestaciones son bilaterales, incluida la pérdida de conocimiento precoz. Las crisis epilépticas generalizadas tienen un espectro de presentación clínica que abarca desde episodios de mirada fija, denominados habitualmente ausencias, hasta convulsiones tónico clónicas generalizadas.

Otra forma de categorizar las epilepsias desde el punto de vista clínico es considerarlas primarias (idiopáticas), secundarias (sintomáticas) o reactivas. El término "primario" significa que, acorde con el conocimiento actual, no se puede determinar una base estructural o bioquímica de las crisis recurrentes; la mayoría son de origen genético y tienen un mejor pronóstico en lo que se refiere al control de los episodios.

Los datos surgidos del interrogatorio constituyen el factor más importante para el diagnóstico. Los antecedentes hereditarios, en relación con la incidencia de epilepsia en el grupo familiar cercano, cumplen un papel interpretativo de acuerdo con la forma clínica. Casi el 50% de los niños con convulsiones febriles presentan antecedentes familiares de crisis epilépticas y alrededor de un tercio de los pacientes pediátricos con convulsiones febriles tienen antecedentes comiciales en sus parientes cercanos. En las formas más graves de encefalopatías epilépticas (síndromes de West y de Lennox) no se obtienen datos que sugieran una historia familiar comicial.

¿Cuál es el enfoque clínico ante una crisis epiléptica?

H. A. W.: La semiología del proceso convulsivo adquiere extrema relevancia en el diagnóstico. El episodio puede descomponerse en los siguientes estados clínicos con claro correlato bioeléctrico:

Aura: es breve y con una clara expresión electroencefalográfica, tipo espigas u ondas agudas, que indica el inicio cortical del acceso y es la manifestación más fidedigna de "epileptogénesis primaria". Clínicamente tiene síntomas variables: motores (movimientos clónicos de los músculos faciales de una hemicara, o hemicuerpo, giro adversivo óculo-cefálico, marcha jacksoniana, etc.), sensoriales, psicomotores, neurovegetativos, entre otros, de acuerdo con la localización cortical del foco epiléptico primario.

La presentación clínica del acceso epiléptico puede manifestarse solo con el aura, con componente postictal o sin él, o bien con los síntomas relacionados con la propagación cortical de la actividad eléctrica anormal a zonas adyacentes o profundas, y condicionar la aparición de los síntomas que se describen a continuación.

Pérdida de conocimiento: la alteración del sensorio puede entonces suceder al aura o bien se presenta como el fenómeno ictal inicial. Tiene también un correlato electroencefalográfico que puede expresarse como complejo punta-onda a 3 cps. Esta fase indica el compromiso primario o secundario de la formación reticular y de sus conexiones tálamo corticales.

Componente tónico-clónico: esta es la manifestación más frecuente, si bien inespecífica en lo que a localización cortical se refiere, que indica compromiso general cortical, primario o secundario por activación de estructuras subcorticales. Tiene un correlato eléctrico con espigas difusas, ritmos lentos asociados o ambos.

Período postictal: variable en duración (minutos u horas), cuya presencia hace sospechar firmemente que el niño ha padecido un episodio epiléptico. Se puede manifestar con sueño, somnolencia, vómitos, cefaleas, cambio de carácter, etc.; en el electroencefalograma se registran ritmos lentos difusos o focales acordes con el tipo de crisis.

¿Cuál es el sustrato anatómico de las lesiones?

H. A. W.: Durante una crisis epiléptica se incrementa el consumo de oxígeno y de glucosa, y la producción de lactato y de dióxido de carbono. Si la ventilación está preservada, el incremento del flujo circulatorio cerebral es suficiente para compensar estos cambios, como en las crisis breves que, a diferencia de las prolongadas, no dejan secuelas permanentes. Durante el episodio hay una descarga simpática que se expresa por taquicardia, hipertensión e hiperglucemia; asimismo, en los pacientes con ventilación inadecuada se asocia hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Si la crisis epiléptica persiste, hay peligro de aparición de acidosis láctica, rhabdomiólisis, hiperpotasemia, hipertermia e hipoglucemia.

Las crisis epilépticas que tienen una duración mayor de 30 minutos pueden causar daño neuronal; este puede provenir de la combinación del incremento excesivo de las demandas metabólicas y energéticas que acompañan al aumento de la actividad neuronal del foco epiléptico y de la disminución de la perfusión cerebral y del aporte de los sustratos básicos (O_2 y glucosa), que resultan de la combinación de la hipertermia, hipoglucemia, hipotensión e hipoxia. La muerte neuronal ocurre en estas circunstancias mediante un proceso similar al efecto necrótico inducido por la asfixia que condiciona la liberación de excitotoxinas que producen el aumento del calcio intracelular durante las crisis epilépticas prolongadas. Aunque el sustrato bioquímico de la lesión

neuronal en las crisis epilépticas prolongadas es similar al observado en la isquemia y la hipoglucemia, hay notables diferencias en la cronología temporal y la distribución topográfica de las lesiones.

En los estudios surge que las áreas del sistema nervioso central más vulnerables por las crisis epilépticas recurrentes son el hipocampo, la corteza cerebelosa y las capas 3 y 4 de la corteza cerebral. La lesión del hipocampo se presenta como una pérdida neuronal del sector de Sommer, con atrofia y cicatriz glial. En el cerebelo se produce una destrucción más o menos masiva de las células de Purkinje acompañada de proliferación glial y atrofia. Se considera que el incremento de la actividad eléctrica de las células de Purkinje tiene la acción de limitar la duración de una crisis; por ello, el daño de este sistema neuronal hace desaparecer su actividad inhibitoria sobre el ataque epiléptico, agravando la condición convulsiva preexistente. Se estima que la excesiva liberación de glutamato o de otros aminoácidos excitatorios a nivel de la sinapsis neuronal podría ser causa del daño neuronal en circunstancias clínicas de crisis epilépticas recurrentes.

Hay que considerar dos tipos de anomalías patológicas: aquellas que son las responsables de la producción de crisis epilépticas recurrentes y otras que son consecuencia de los episodios repetidos. En las primeras hay una gran diversidad de alteraciones patológicas que condicionan estas epilepsias sintomáticas; las encefalopatías perinatales y posinfecciosas, las displasias corticales (p. ej. agenesia de cuerpo caloso, lisencefalia, paquigiria, sustancia gris heterotópica, etc.) y la esclerosis del hipocampo (mesial del lóbulo temporal) explican la mayoría de las epilepsias graves sintomáticas. Los trastornos de los canales iónicos descritos dan cuenta desde los trastornos convulsivos benignos—dependientes de la edad— hasta las encefalopatías graves con disfunción cerebral progresiva. Aunque previamente se consideraba que las epilepsias primarias o "idiopáticas" no tenían sustrato orgánico lesional, se ha descrito en el estudio de 8 casos de epilepsia primaria generalizada la existencia de anomalías menores del desarrollo de la capa molecular de las cortezas cerebral y cerebelosa, que se consideraron un "trastorno de la migración neuronal de origen prenatal".

En los estudios sistemáticos neuropatológicos del foco epiléptico realizados en los especímenes obtenidos de las lobectomías quirúrgicas temporales, la lesión más frecuentemente descrita es la esclerosis mesial del lóbulo temporal. Consiste en una lesión atrófica que compromete el hipocampo y las estructuras profundas del lóbulo temporal, que se considera el resultado de crisis epilépticas prolongadas febriles o de tipo gran mal afebriles o de hipoxia perinatal, y en un tercio de los casos la causa no está especificada. En la serie publicada por Falconer de lobectomías temporales, esta lesión se halló en el 47% de los casos y, luego, Engel la describe en el 64% de los pacientes operados.

¿Cuál sería su mecanismo fisiopatológico?

H. A. W.: Desde un punto de vista neurofisiológico, el fenómeno de epileptogénesis requiere la presencia de una población de neuronas epilépticas en la sustancia gris de la corteza o del tronco cerebral, la existencia de desinhibición, circuitos que permiten la sincronización multisináptica y capacidad de propagar las descargas

epilépticas para inducir una convulsión clínica por reclutamiento de miles de neuronas que disparan sincrónicamente por períodos prolongados.

La neurona epiléptica tiene, entre otras, dos propiedades esenciales: aumento de la excitabilidad eléctrica y capacidad de mantener una descarga paroxística en forma autónoma. La despolarización prolongada de un número importante de neuronas está asociada con un potencial de acción; la sumatoria temporal de estos potenciales de acción se registra como una "espiga" en el registro electroencefalográfico (clínicamente se correlaciona con el componente "tónico" de la convulsión). Este potencial de despolarización está seguido por un potencial de hiperpolarización e inhibición neuronal que se expresa en el electroencefalograma como una "onda lenta" (clínicamente correlacionable con el componente "clónico").

Las teorías actuales tratan de explicar los mecanismos que incrementan la alteración de la susceptibilidad para desarrollar descargas excesivas de las neuronas cerebrales. La teoría inicial que indicaba que la convulsión es generada por un desequilibrio entre excitación e inhibición es probablemente una simplificación excesiva. Parecería que la interdependencia en los circuitos neuronales que generan oscilaciones, como las neuronas inhibitorias, la comunicación entre ellas (transmisión sináptica) y las propiedades neuronales intrínsecas (p. ej., la capacidad de la neurona de mantener un nivel de descarga) serían factores cruciales en la generación de crisis epilépticas. La transición de una conducta neuronal "normal" a una "convulsiva" puede estar causada por una serie de factores que incluyen desde el reclutamiento secundario neuronal con gran propagación a una combinación de conectividad reforzada, potenciación de la transmisión excitatoria, falla de los mecanismos inhibitorios y cambios en las propiedades intrínsecas neuronales. Todo ello facilitaría la epileptogénesis crónica o persistente.

En las epilepsias generalizadas, las crisis epilépticas se producen en toda la corteza por disminución de la excitabilidad a lo largo de esta y, habitualmente, están "genéticamente determinadas", con mutaciones de los canales de potasio, calcio y cloro y los ligandos a los receptores de la acetilcolina y al GABA_A.

Las ausencias son una forma particular de epilepsia generalizada generada desde el circuito talamocortical. Previamente, se pensó que las ausencias se originaban en las neuronas subcorticales talámicas y reclutaban las corticales, pero en ratas se observó que tenían su origen en la corteza somatosensitiva con sincronización mediada por la propagación rápida de la actividad convulsiva intracortical; si a estos hallazgos se suman las displasias corticales sutiles observadas en las neuroimágenes en pacientes con ausencias y epilepsia mioclónica juvenil y el dato conocido de la potencialidad de la patología focal medial frontal de inducir ausencias, a veces es difícil distinguir las epilepsias generalizadas de las focales.

En las epilepsias focales (la mayoría, determinada por una causa estructural: tumor, gliosis, displasia, etc., y más raramente de causa genética: p. ej., epilepsia frontal autosómica dominante), las crisis epilépticas se originan localmente y sus manifestaciones clínicas dependerán del área involucrada y de la velocidad y extensión de la propagación y el reclutamiento de otras áreas cerebrales. Tanto es así que aunque la esclerosis del hipocampo es el hallazgo patológico más frecuente

en adultos, su papel en la epileptogénesis aún no resulta claro. Hay nuevas líneas de investigación, como la malformación cortical, el papel de las células gliales, las funciones del microambiente neuronal y las propiedades de las complejas redes de neuronas.

¿Cómo se clasifican los fármacos anticonvulsivos?

H. A. W.: El tratamiento farmacológico no solo pretende el control de las crisis epilépticas, sino que incluye la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Es poco frecuente que la terapia definitiva se inicie en la emergencia; los fármacos antiepilepticos disminuyen el riesgo de que se repita otro episodio, pero no la incidencia de epilepsia. Es aconsejable iniciar el tratamiento crónico en conocimiento del pediatra o del médico clínico de cabecera. Al decidir la iniciación de la terapia es necesario considerar la edad del paciente, el tipo de crisis, las comorbilidades, la toxicidad potencial de los fármacos y el riesgo de crisis epilépticas recurrentes. Por ende, una vez tomada la decisión de comenzar el tratamiento, hay principios básicos que tener en cuenta: en primer lugar, es recomendable utilizar un solo fármaco, es decir, la monoterapia. En la administración de múltiples fármacos se ha observado que los efectos tóxicos de las drogas se potencian y, en muchas ocasiones, pueden agravar la frecuencia de los episodios; es frecuente que la conversión de la administración de múltiples fármacos a monoterapia en pacientes con epilepsias de difícil control logre mejoría en el control de las crisis epilépticas y en el rendimiento cognitivo.

En segundo lugar, elegir el tratamiento farmacológico con menos efectos adversos.

En tercer lugar, comenzar con el tratamiento en forma lenta y con la dosis inicial más baja; las dosis se incrementan hasta lograr el control de las crisis epilépticas, hasta que aparezcan síntomas de intolerancia (las modificaciones en las dosis se deben realizar en forma gradual, cada 5 a 7 días) o ambos.

En cuarto lugar, no hay que modificar el tratamiento farmacológico hasta que no se alcance un estado de equilibrio (generalmente, 5 veces la vida media del agente).

Por último, una vez que se logró el control clínico de los episodios, el tratamiento farmacológico debe mantenerse en forma continua, diaria y por un período largo.

¿Cuándo se debe solicitar la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos?

H. A. W.: Esto se debe realizar después de iniciado el tratamiento o luego de un ajuste de dosis, cuando el médico clínico desee conocer la dosis útil para el paciente; cuando hay variaciones interindividuales en el ritmo metabólico, como en la infancia; cuando se presentan fenómenos de "saturación enzimática", como con la fenitoína; cuando el nivel terapéutico puede estar cercano al tóxico, por ejemplo, con fenitoína; cuando los signos de toxicidad son difíciles de identificar clínicamente, como ocurre en lactantes o en niños con retraso mental; cuando el paciente se halla en un régimen de múltiples fármacos; cuando existen otras enfermedades que pueden interferir con la absorción, la eliminación de la droga o ambas; cuando la confiabilidad de que el paciente tome la medicación en forma apropiada sea dudosa; cuando la epilepsia sea refractaria o resistente al tratamiento, y para evaluar cambios en la concentración

sérica cuando se modificó la formulación del fármaco, por ejemplo, ante el uso de genéricos.

En pediatría es necesario tener en cuenta que la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos está muy influenciada por la edad, en especial en la infancia y la segunda infancia: eliminación y vida media más corta. Debido a esta depuración más rápida, la dosis que requiere un lactante por kilogramo de peso y por día puede ser 2 a 3 veces mayor que la del adulto, por lo cual la dosis y la concentración sérica en niños resultan más impredecibles. Esta situación es más compleja en el período neonatal; así, se ha descrito que con los fármacos usuales, fenobarbital y fenitoína, la depuración es muy baja en la primera semana de vida y luego rápidamente se acelera hacia la cuarta o quinta semana, alcanzando los valores del niño de segunda infancia. Esto, sumado a que las interacciones entre los agentes antiepilépticos y otros fármacos parecen ser diferentes en niños y adultos, y a que las respuestas de las distintas formas de epilepsia pueden ser diferentes en pediatría. Por ende, en esta edad, el monitoreo sérico de los fármacos antiepilépticos resulta más necesario.

¿Qué papel desempeña la cirugía en el tratamiento de la epilepsia?

H. A. W.: El objetivo del tratamiento de la epilepsia es la supresión completa de las crisis epilépticas sin la aparición de efectos adversos relacionados con la medicación. En términos generales, se informa que el 70% de los pacientes epilépticos tiene un control apropiado de sus crisis epilépticas con el tratamiento farmacológico y, por lo menos, en un 20% a 30% de los casos las crisis son refractarias al tratamiento clínico.

La presencia de crisis epilépticas recurrentes tiene un efecto nocivo en el sistema nervioso central en desarrollo, en las funciones cognitivas, lingüísticas, motoras, psicosociales y de calidad de vida. Un paciente se define portador de epilepsia refractaria cuando, a pesar de haberse intentado en forma apropiada el uso de diferentes

fármacos antiepilépticos en dosis y con niveles séricos adecuados, no se logra el control de las crisis epilépticas. En pediatría, las epilepsias refractarias al tratamiento clínico en su mayoría se agrupan en espasmos infantiles, crisis mioclónicas, crisis parciales complejas o ambas. La asociación de retraso mental y comienzo precoz de las crisis epilépticas aumenta las posibilidades de refractariedad a la terapia farmacológica.

No está claramente establecido el tiempo mínimo necesario hasta considerar que un paciente que no responde adecuadamente al plan terapéutico médico deba ser rotulado como portador de una "epilepsia refractaria, de difícil tratamiento" y comenzar a tener en cuenta que su epilepsia puede requerir una estrategia quirúrgica. Planteada la situación en estos términos, el paciente debe ser evaluado en forma interdisciplinaria por un equipo especializado que incluya neurólogos, neurofisiólogos, neuropsicólogos, neurocirujanos y neurorradiólogos. Es decir, este paciente ya no podrá mantenerse en un seguimiento neurológico individual, sino que las decisiones terapéuticas deberán ser evaluadas en conjunto. En nuestro medio hemos comenzado a tratar a estos pacientes con una metodología de evaluación clínica y neurofisiológica que apunta a los siguientes objetivos fundamentales: primero, establecer un diagnóstico clínico adecuado al tipo de epilepsia; segundo, reevaluar la eficacia de los distintos intentos farmacológicos; tercero, realizar un correlato clínico eléctrico apropiado que permita localizar el "foco epileptógeno primario" mediante monitoreo videoelectroencefalográfico prolongado, uso de electrodos especiales (p. ej. esfenoidales, utilización de grillas subdurales para monitoreo prolongado, neuroimágenes, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada por emisión de fotón simple, etc.); por último, decidir si el paciente se beneficiaría con una cirugía de la epilepsia y optar por el tipo de procedimiento más conveniente (corticotomía selectiva, lobectomía temporal con amigdalohipocampectomía o sin ella, callosotomía, hemisferectomía).

El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Cómo citar este artículo

Waisburd H. A. Etiología y tratamiento de las crisis epilépticas. Trabajos Distinguidos Neurología 6(2):4-7, Mar 2022.

How to cite this article

Waisburd H. A. Etiology and treatment of epileptic seizures. Trabajos Distinguidos Neurología 6(2):4-7, Mar 2022.

Autoevaluación del artículo

El objetivo del tratamiento de la epilepsia es la supresión completa de las crisis epilépticas sin la aparición de efectos adversos relacionados con la medicación.

¿Cuál de estos factores predispone a la falta de respuesta a la terapia antiepiléptica en pacientes pediátricos?

A) El retraso mental; B) La aparición tardía de las convulsiones; C) Las crisis epilépticas simples no generalizadas; D) Todas las respuestas son correctas; E) Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/114491

Conexiones temáticas

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



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

1 - Agregado de Rufinamida para la Epilepsia Resistente al Tratamiento Farmacológico

Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG

University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido; All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India y otros centros participantes

[Rufinamide Add-on Therapy for Drug-resistant Epilepsy]

Cochrane Database of Systematic Reviews 11(11):CD011772, Nov 2020

El agregado de rufinamida a los fármacos antiepilepticos convencionales redujo significativamente la frecuencia de crisis epilépticas en 50% o más.

La epilepsia es una enfermedad neurológica y, según la definición de la *International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Epidemiology*, se la define por la presencia de al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que ocurren separadas por más de 24 horas, o por la presencia de una crisis epiléptica no provocada (o refleja) si el riesgo de recurrencia es alto (al menos 60%) en los siguientes 10 años, o ante el diagnóstico de un síndrome epiléptico. Las crisis epilépticas son consecuencia de la actividad eléctrica excesiva y anómala en el cerebro. La enfermedad se asocia con consecuencias desfavorables, clínicas, epidemiológicas y económicas en todo el mundo. Aunque a partir de 2000 se han creado más de 10 fármacos antiepilepticos (FAE) nuevos, se estima que en hasta un tercio de los pacientes con epilepsia el tratamiento farmacológico es resistente a la enfermedad, situación que obliga a utilizar combinaciones. La prevalencia de epilepsia resistente al tratamiento ha sido sumamente variable entre los estudios, del 6% a 35%; en este contexto, la identificación de nuevas opciones terapéuticas asume un papel decisivo.

En general, los nuevos FAE son mejor tolerados que los clásicos y brindan una oportunidad para mejorar el tratamiento de los pacientes con epilepsia. Según los resultados de un estudio, el 12% a 17% de los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento logra la remisión de las crisis epilépticas con el agregado de otro fármaco no usado con anterioridad; en la mayoría de los casos, con un FAE de nueva generación.

La rufinamida (1-[2,6-difluoro-fenil]-metil-1 hidró-1,2,3- triazol-4 carboxamida) es un antiepileptico nuevo, cuya estructura no se asemeja a ninguno de los FAE de uso habitual. En 2004 se la consideró un medicamento huérfano para el tratamiento adyuvante del síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) en los EE. UU., en tanto que en Europa comenzó a utilizarse en 2007. En enero de 2009, la

Food and Drug Administration de los EE. UU. aprobó la rufinamida para el tratamiento de niños de 4 años o más con SLG. Este fármaco ha renovado el interés por el uso de nuevos FAE, especialmente en relación con la falta de eficacia y los efectos adversos asociados con los agentes tradicionales.

En primer lugar, los FAE nuevos se evalúan en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico. Los estudios de este tipo que evaluaron la rufinamida confirmaron su eficacia como tratamiento adyuvante en pacientes con SLG, así como se evidenciaron algunos resultados positivos en adultos con crisis epilépticas de inicio focal (como monoterapia y terapia adyuvante), en niños con crisis epilépticas de inicio focal que requieren tratamiento adyuvante y en pacientes con crisis epilépticas tónico clónicas generalizadas resistentes al tratamiento farmacológico.

Los mecanismos involucrados en los efectos antiepilepticos de la rufinamida no se conocen con precisión; sin embargo, los estudios *in vitro* sugirieron que la modulación de la actividad de los canales de sodio en el sistema nervioso central, especialmente la prolongación del estado de inactividad, es uno de los principales mecanismos de acción. La rufinamida no ejerce efectos sobre los receptores para benzodiazepinas o el ácido gamma aminobutírico (GABA); tampoco afecta la recaptación de adenosina. La rufinamida no se asocia con interacciones significativas con los receptores de glutamato, triptófano, histamina o los receptores muscarínicos colinérgicos. Tiene un buen perfil de seguridad; en los ensayos clínicos, la mayoría de los efectos adversos fue de intensidad leve a moderada, transitorios y, en general, de aparición durante la fase de ajuste de la dosis.

El objetivo de la presente revisión Cochrane (una actualización de la revisión original, publicada en 2018) fue resumir la información derivada de ensayos clínicos controlados y aleatorizados acerca de la eficacia y la tolerabilidad de la rufinamida, indicada como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico.

Métodos

Se identificaron ensayos clínicos aleatorizados, a doble o a simple ciego, controlados con placebo, que analizaron los efectos del agregado de rufinamida al tratamiento con otros FAE en pacientes de cualquier edad y sexo con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico.

Los criterios principales de valoración consistieron en la reducción del 50% o más en la frecuencia de

los episodios epilépticos (porcentaje de pacientes con reducción del 50% o más durante el período de tratamiento, respecto del período previo al tratamiento; criterio principal de valoración) y la ausencia de crisis epilépticas, la interrupción del tratamiento y los efectos adversos (criterios secundarios de valoración). También, se evaluaron los efectos del agregado de rufinamida sobre la calidad de vida, la función cognitiva y el estado de ánimo.

Los análisis principales se realizaron en la población por intención de tratar; los resultados se presentaron como *risk ratio* (RR) generales de Mantel-Haenszel, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En modelos de regresión se analizó la respuesta en relación con la dosis.

Para cada estudio considerado, el riesgo de sesgo se determinó con la herramienta *Cochrane* de riesgo de sesgo, en tanto que la certeza general de la evidencia se estableció con el sistema GRADE.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, a simple o a doble ciego, controlados con placebo o con otros FAE o con diversas dosis de rufinamida, como controles, y estudios paralelos o cruzados. El período mínimo de tratamiento debía ser de 8 semanas. Entre los efectos adversos se tuvieron especialmente en cuenta los mareos, la fatiga, las cefaleas, la somnolencia, las náuseas y los vómitos, los efectos psiquiátricos (ansiedad, depresión, crisis de angustia, irritabilidad, trastornos del sueño o del estado de ánimo y cambios en el comportamiento), la pérdida de apetito, la diplopía, la fiebre, la falta de coordinación, las dificultades para caminar y las reacciones alérgicas.

Los estudios, publicados hasta el 20 de febrero de 2020, se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en el *Cochrane Register of Studies* (CRS Web), Medline, Embase, *ClinicalTrials.gov*, la *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform*, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y los *Specialised Registers of Cochrane Review Groups*, incluido el grupo de epilepsia, entre otras fuentes. No se consideraron restricciones por idioma.

Se determinó la calidad metodológica de los estudios (riesgo de sesgo bajo, alto o incierto según los 6 dominios aplicables a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados) y se consideró la duración del período basal y de tratamiento, las dosis de rufinamida analizadas, el número de pacientes asignados a cada grupo, la edad y el sexo, el número de crisis epilépticas focales o generalizadas, el tipo de crisis epilépticas, su frecuencia durante el período basal, el número de FAE utilizados al inicio y el número de pacientes con cada criterio de valoración.

En el análisis de sensibilidad solo se incluyeron los estudios con riesgo bajo de sesgo. La heterogeneidad estadística entre los estudios se determinó con la prueba de chi al cuadrado y con el estadístico *I*². En ausencia de heterogeneidad importante ($p > 0.10$) se aplicaron modelos de efectos fijos; en los casos restantes se utilizaron modelos de efectos aleatorios, con método de la varianza inversa.

Resultados

Se identificaron 6 estudios con 1759 pacientes pediátricos de 4 a 16 años o con pacientes adultos de 18 a 80 años. En 4 trabajos ($n = 1563$) se incluyeron pacientes con crisis epilépticas focales no controladas y, en 2 estudios ($n = 196$), se incluyeron niños con SLG. Todos los estudios fueron de corta duración, con tratamiento indicado como máximo durante 96 días y con seguimiento de 3 a 6 meses adicionales. Los períodos iniciales duraron entre 28 y 56 días, en tanto que las fases a doble ciego se prolongaron de 84 a 96 días. Todos los análisis se realizaron en la población por intención de tratar. Cinco trabajos tuvieron riesgo bajo de sesgo y el ensayo restante presentó riesgo incierto de sesgo, por falta de información acerca de la metodología.

En los ensayos se analizaron los efectos del agregado de rufinamida, en comparación con placebo, al tratamiento con FAE convencionales. La rufinamida se indicó en dosis de 200 mg a 3200 mg por día. Los resultados indicaron que el agregado de rufinamida a otro FAE probablemente fuera más eficaz que placebo para reducir la frecuencia de las crisis epilépticas (6 estudios).

El RR global para la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas en 50% o más fue de 1.79 (IC 95%: 1.44 a 2.22; 6 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, 1759 pacientes; evidencia de certeza moderada), de modo que el agregado de rufinamida a los FAE convencionales fue significativamente más eficaz que placebo en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento.

Solo un estudio con 73 sujetos aportó información para la remisión de las crisis epilépticas, con RR de 1.32 (IC 95%: 0.36 a 4.86; evidencia de certeza moderada).

El riesgo de interrupción del tratamiento con rufinamida por efectos adversos o por otros motivos fue más alto con rufinamida, en comparación con placebo. Los efectos adversos fueron más frecuentes en pacientes que recibieron rufinamida, en comparación con los asignados placebo, como terapia adyuvante. Los efectos adversos referidos consistieron en mareos (3 estudios), cansancio (3 trabajos), malestar (3 ensayos), cefaleas (3 estudios), somnolencia (6 trabajos), vómitos (4 estudios), visión doble (3 ensayos) y psiquiátricos (solo un estudio).

El RR general para la interrupción del tratamiento (por cualquier motivo y por efectos adversos) fue de 1.83 (IC 95%: 1.45 a 2.31; 6 estudios, 1759 pacientes; evidencia de certeza moderada). La mayoría de los efectos adversos apareció con frecuencia significativamente más alta en el grupo de rufinamida.

Los RR para los efectos adversos fueron los siguientes: 1.36 para las cefaleas (IC 95%: 1.08 a 1.69; 3 estudios, 1228 pacientes; evidencia de certeza

alta); 2.52 para los mareos (IC 95%: 1.90 a 3.34; 3 estudios, 1295 pacientes; evidencia de certeza moderada); 1.94 para la somnolencia (IC 95%: 1.44 a 2.61; 6 estudios, 1759 pacientes; evidencia de certeza moderada); 2.95 para los vómitos (IC 95%: 1.80 a 4.82; 4 estudios, 777 pacientes; evidencia de certeza baja); 1.87 para las náuseas (IC 95%: 1.33 a 2.64; 3 estudios, 1295 pacientes; evidencia de certeza moderada); 1.46 para la fatiga (IC 95%: 1.08 a 1.97; 3 estudios, 1295 pacientes; evidencia de certeza moderada) y 4.60 para la diplopía (IC 95%: 2.53 a 8.38; estudios, 1295 pacientes; evidencia de certeza baja). No se registró heterogeneidad importante entre los trabajos para ningún criterio de valoración.

Los autores destacan que las investigaciones fueron realizadas o financiadas por industrias farmacéuticas que producen rufinamida.

Conclusión

Los resultados de la presente revisión Cochrane sugirieron que, para pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico, el agregado de rufinamida a la terapia de base podría ser eficaz para reducir la frecuencia de las crisis epilépticas en un 50% o más. Sin embargo, los estudios analizados fueron de corta duración, de modo que no pudieron establecerse conclusiones para la eficacia de esta modalidad de tratamiento a largo plazo. En el corto plazo, el agregado de rufinamida, respecto de placebo, se asoció con mayor riesgo de efectos adversos. Los hallazgos no son aplicables a formas de epilepsia generalizada, y tampoco fue posible establecer conclusiones para la monoterapia con rufinamida. La única indicación aprobada en la actualidad para el uso de rufinamida es como tratamiento adyuvante en pacientes con SLG.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169472

2 - Impacto de la Edad de Inicio en los Perfiles de Síntomas, las Características del Tratamiento y la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en la Enfermedad de Parkinson

Raket LL, Oudin Åström D, Odin P y colaboradores

H. Lundbeck A/S, Valby, Dinamarca; Lund University, Lund, Suecia y otros centros participantes

[Impact of Age at Onset on Symptom Profiles, Treatment Characteristics and Health-related Quality of Life in Parkinson's Disease]

Scientific Reports 12:526, 2022

Se exploran los diferentes momentos de la enfermedad de Parkinson y se analiza la evolución de los puntajes de síntomas, los componentes clínicos, la calidad de vida relacionada con la salud y el empleo de tratamiento farmacológico.

La edad es uno de los factores principales de riesgo de la enfermedad de Parkinson (EP), aunque esta

puede establecerse en distintas décadas de la vida. Se han identificado algunas características principales asociadas, como los síntomas motores y cognitivos, aunque también pueden aparecer asociados con otras enfermedades y el envejecimiento. También, se ha propuesto que las enfermedades asociadas con la edad pueden presentarse en forma concomitante e interactuar con la EP y producir un fenotipo de mayor gravedad. Si bien hay gran cantidad de información respecto de las manifestaciones de la EP y la influencia que tiene la edad del paciente y la duración de la enfermedad, estos mecanismos se han explorado superficialmente.

Es sabido que algunas variantes genéticas patológicas muestran variaciones respecto del inicio de la enfermedad, la tasa de progresión y la posibilidad de aparición de síntomas específicos. Además, si bien la edad mayor se asocia con una mayor carga de enfermedades no específicas de la EP, la edad mayor al inicio de la EP parece indicar que el paciente tenía mejor salud al momento de aparecer la enfermedad. En este caso, se puede inferir que la edad mayor al inicio de la enfermedad se asocia con una progresión menor.

En este estudio se exploraron los diferentes momentos de la EP en el análisis de la evolución de los puntajes de síntomas, los componentes clínicos, la calidad de vida relacionada con la salud y el empleo de tratamiento farmacológico.

Metodología

En 2011 se estableció un registro nacional de pacientes de EP en Suecia con el objetivo de mejorar el tratamiento de la enfermedad y monitorizar los parámetros clínicos y de calidad de vida. Este registro tiene información sobre variables demográficas, diagnósticas, tratamientos y de gravedad de la enfermedad. La información se incorpora en cada visita al neurólogo. El registro abarca casi 7000 pacientes de los 22 000 estimados en el país.

El estudio incorporó resultados basados en los síntomas, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el tratamiento. Se empleó la correlación de Spearman para evaluar la relación entre los puntajes de síntomas y los componentes de la escala al inicio, y las siguientes variables temporales: edad al inicio de la enfermedad, edad al momento del diagnóstico, años desde el inicio de la enfermedad y años desde el diagnóstico.

Resultados

Este estudio incorporó a 1436 pacientes con EP con al menos una evaluación válida de los resultados. El número promedio de visitas al médico por paciente fue 2.4 ± 1.5 . La edad promedio fue de 72 años y la duración de la enfermedad, de 4.2 años desde el diagnóstico y 6.2 años desde el comienzo de los síntomas motores. El estado de la enfermedad de los pacientes era relativamente leve: cerca del 75% de los pacientes tenía afecciones unilaterales o bilaterales leves al inicio del estudio, lo que concuerda con los

estadios Hoehn & Yahr (H&Y) I y II. El 90.6% de los pacientes recibía tratamiento con levodopa al inicio del estudio.

Debido a la alta correlación entre el momento de inicio de los síntomas motores y el diagnóstico, se observó una correlación idéntica para las variables relacionadas con estos tiempos. Por este motivo, el enfoque del estudio se centró en las variables relacionadas con el momento de aparición de los síntomas.

Las correlaciones significativas se observaron en el *Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease* (CISI-PD) y para los resultados relacionados con los síntomas, el estadio y las fluctuaciones motoras. Los síntomas no motores que se reflejaron en los resultados del *Non-Motor Symptom Questionnaire* tuvieron una correlación modesta. También se verificaron correlaciones sustantivas entre el momento de inicio de la enfermedad y las complicaciones motoras evaluadas por el CISI-PD, los estadios H&Y, el CISI-PD total y la discinesia (0.49, 0.45, 0.42 y 0.42, respectivamente; $p < 0.001$ para todos los casos). Las mayores correlaciones con la edad se detectaron para la discapacidad evaluada con el CISI-PD, los estadios H&Y, el puntaje total en el CISI-PD y el estado cognitivo evaluado con el CISI-PD (0.28, 0.25, 0.22 y 0.21, en igual orden; $p < 0.0001$ para todos los casos).

Las mayores correlaciones con la edad al inicio de síntomas fueron la discinesia, la micción nocturna, las complicaciones motoras evaluadas con el CISI-PD y las fluctuaciones (-0.27, -0.23, -0.22 y -0.19, en orden respectivo; $p < 0.0001$ para todos los casos).

Para los resultados relacionados con la CVRS, las mayores correlaciones respecto del comienzo de los síntomas fueron los resultados en el *Eight-item Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-8), que evalúa la capacidad para vestirse y realizar las actividades de la vida diaria, seguido por el índice EQ5D-3L (0.32, 0.31, 0.27 y -0.27, respectivamente, $p < 0.0001$ para todos los casos). Las mayores correlaciones para la edad se observaron con los componentes de movilidad y cuidado personal del índice EQ5D-3L (0.23 y 0.19, respectivamente, $p < 0.0001$), mientras que para la edad al inicio de los síntomas, las correlaciones principales se verificaron para los componentes de problemas de relación y de calambres musculares del PDQ-8 (-0.18 y 0.15, respectivamente, $p < 0.0001$). Para los resultados del tratamiento, la correlación principal con el tiempo desde el inicio de la enfermedad fue la cantidad de intentos con agentes dopaminérgicos (0.65, $p < 0.0001$).

Los datos demostraron que la información abarca al menos 15 años de seguimiento para pacientes de 45 a 75 años.

Todos los modelos seleccionados para los resultados de CISI-PD incluyeron interacciones entre el momento del inicio de la enfermedad, aunque la contribución del efecto de la interacción para las complicaciones motoras fue muy pequeña. La edad mayor al inicio

se asoció con mayor velocidad en la progresión de la enfermedad. Para los resultados de las fluctuaciones motoras, se hallaron interacciones para los estadios H&Y en las que el inicio tardío se asoció con mayor progresión, aunque lo contrario se observó para las discinesias, en las que el inicio tardío se asoció con menos síntomas.

Discusión y conclusión

Las manifestaciones de la EP son variadas y complejas. En este trabajo de cohorte se investigó cómo los perfiles de los síntomas, las características del tratamiento y la calidad de vida se vieron afectadas por la interacción entre el envejecimiento y la progresión de la enfermedad. Así, se demostró que la progresión de muchos resultados clínicos se vio afectada por las interacciones entre estas dos variables temporales. En general, se observó que la edad mayor al inicio de la enfermedad se asoció con enfermedad más grave, con excepción de la discinesia y la distonía, cuando la edad mayor al inicio se asoció con menos síntomas. Estas excepciones concuerdan con lo informado por otros autores.


La comprensión de los factores que generan la heterogeneidad característica de la EP es útil tanto para el tratamiento de la enfermedad como para la investigación clínica. Al definir y segmentar subpoblaciones es importante que estos factores sean de fácil implementación e interpretación; la edad al inicio de la enfermedad cumple con ambos requisitos.

A nivel individual, la información pronóstica puede emplearse para orientar la elección del tratamiento y planearlo, que es clave para los pacientes y sus cuidadores. En el caso del diseño de fármacos nuevos, conocer estos factores es útil para mejorar el poder estadístico de los estudios al efectuar el ajuste de los análisis de eficacia con estos factores.

También se comprobó que la edad mayor al inicio, asociada con resultados adversos, puede sugerir la coexistencia de otras enfermedades relacionadas con la edad, como la enfermedad con cuerpos de Lewy. En este caso, los anticuerpos anti-sinucleína alfa parecen tener menor eficacia.

El análisis de las asociaciones entre la CVRS y los síntomas de la EP contribuye de manera significativa con la carga de la enfermedad. Los cambios temporales en la CVRS en esta cohorte de gran tamaño mostró un trastorno en este aspecto a largo plazo, concordante con otros estudios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169475

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

3 - Inhibidores de la Colinesterasa y Memantina para el Tratamiento de las Demencias Relacionadas o no con Alzheimer

Balázs N, Bereczki D, Kovács T

Semmelweis University y otros centros participantes; Budapest, Hungría

[Cholinesterase Inhibitors and Memantine for the Treatment of Alzheimer and non-Alzheimer Dementias]

Ideggyógyászati Szemle 74(11-12):379-387, Nov 2021

Los inhibidores de la colinesterasa y la memantina están aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, mientras que la rivastigmina también se emplea para la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

La demencia es una enfermedad neurológica crónica y, en el contexto del envejecimiento demográfico, su prevalencia ha aumentado. La característica común de los trastornos asociados con la demencia de causa degenerativa es la pérdida neuronal progresiva e irreversible. La etiología es diversa e incluye la alteración en la acumulación de proteínas, el accidente cerebrovascular o los traumatismos, entre otras causas. La demencia comprende un síndrome clínico caracterizado por deterioro cognitivo progresivo que interfiere con la capacidad de funcionar de forma independiente. Se considera que los pacientes con compromiso cognitivo objetivo, pero que conservan su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (AVD), presentan deterioro cognitivo leve (DCL). También pueden asociarse síntomas conductuales y psicológicos (SCP), y trastornos del sueño y el movimiento.

El tratamiento no farmacológico de la demencia comprende la estimulación cognitiva y la rehabilitación, la modificación de los factores de riesgo, el apoyo social y la asistencia en las AVD. El tratamiento farmacológico es sintomático, con acción sobre los trastornos de los neurotransmisores, y su objetivo consiste en retrasar la progresión de la demencia.

Métodos

El objetivo del presente estudio fue resumir los efectos y las indicaciones de los inhibidores de la colinesterasa (iChE) y la memantina en las demencias relacionadas o no con Alzheimer, mediante publicaciones relevantes disponibles, sin el objetivo de realizar una revisión sistemática.

Discusión

iChE

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia: representa el 60% a 80% de los casos. La EA se caracteriza por la alteración de la transmisión colinérgica debido a la pérdida excesiva y progresiva de neuronas colinérgicas, especialmente en el cerebro anterior basal, el centro colinérgico principal del cerebro, que tiene fuertes conexiones con la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal y el neocórtex, lo que señala un papel central que desempeña en la modulación de los procesos relacionados con la memoria

y la atención. Además de los trastornos cognitivos, la afección de la transmisión colinérgica se asocia con SCP. Debido a la pérdida celular, los niveles de acetilcolina disminuyen en forma constante a medida que avanza la EA. Asimismo, se halló pérdida de receptores presinápticos y postsinápticos nicotínicos y presinápticos muscarínicos M2, sin modificación en la cantidad de receptores postsinápticos M1, aunque se caracterizaron como disfuncionales.

Los fármacos anticolinérgicos afectan funciones cognitivas y de la memoria, y pueden inducir síntomas psicóticos, incluidas alucinaciones.

Los iChE prolongan el efecto de la acetilcolina al inhibir su eliminación. Los fármacos actuales para tratar la EA comprenden donepecilo, rivastigmina y galantamina. El donepecilo, además de la inhibición de la acetilcolinesterasa, ejerce efectos a nivel molecular y celular, incluidas la inhibición de la excitotoxicidad inducida por glutamato, la reducción de los efectos inflamatorios y la inducción de una forma neuroprotectora de la acetilcolinesterasa. La galantamina es un ligando potenciador de los receptores nicotínicos de acetilcolina, con efectos sobre el aprendizaje y la memoria. La rivastigmina también inhibe a la butirilcolinesterasa. Los iChE ejercen efectos adversos colinérgicos relacionados con la dosis, gastrointestinales (pérdida del apetito, náuseas, vómitos y diarrea), cardíacos (bradicardia y bloqueo cardíaco) y genitorurinarios, así como insomnio, calambres musculares y debilidad. Por ello, se sugiere la titulación lenta para alcanzar la dosis recomendada y minimizar los efectos adversos.

Enfermedad de Alzheimer

Los iChE se han aprobado para el tratamiento de la demencia por EA leve a moderada. El donepecilo y la rivastigmina también están aprobados para casos graves. El empleo de iChE en la EA se asocia con mejoría de la función cognitiva, el estado general y la capacidad de realizar las AVD. La función cognitiva suele evaluarse mediante la subescala cognitiva de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog) o la *Mini Mental State Examination* (MMSE). Los iChE demostraron mejoría en la ADAS-Cog (promedio: -2.7 puntos) y la MMSE (promedio: un punto), en comparación con placebo, luego de 6 meses de tratamiento. Los iChE también influyen sobre los SCP, especialmente el estado de ánimo, la apatía o la conducta motora aberrante.

Dado que la EA es un síndrome heterogéneo desde el punto de vista genético, patológico y clínico, solo un 40% de los pacientes tratados con iChE tiene buena respuesta. La lesión causada por los ovillos neurofibrilares que contienen tau (ONF) en el núcleo basal de Meynert (NBM) parece un factor importante en esta respuesta. De acuerdo con el compromiso del sistema límbico, se describieron tres subtipos de EA: sin afección del hipocampo, con predominio límbico y patrón atípico de EA, en el que la alteración de los ONF está equilibrada entre ambas formas. Una mayor acumulación de ONF y el número menor de neuronas

remanentes del NBM se observaron en el tipo sin compromiso del hipocampo, en comparación con la EA típica y el subtipo con predominio límbico. Por ende, los diferentes patrones de acumulación de ONF en el NBM se asocian con una respuesta distinta a los iChE. Además, los factores ambientales, el estado cognitivo inicial, el grado de autonomía de los pacientes al inicio del tratamiento y el estilo de vida pueden afectar la respuesta a largo plazo a los iChE.

Deterioro cognitivo leve

La heterogeneidad neuropatológica del DCL dificulta analizar el efecto de los iChE. El donepecilo demostró reducir la progresión de la atrofia del hipocampo en pacientes con EA leve a moderada y en sujetos con estadios prodrómicos, lo que implica la posibilidad de un efecto modificador de la enfermedad de los iChE. Sin embargo, los iChE no están aprobados para pacientes con DCL. La administración de estos últimos debe monitorizarse de manera estrecha para detectar en forma temprana la conversión a demencia, de manera de iniciar el tratamiento lo antes posible.

Demencias no relacionadas con Alzheimer

La rivastigmina se indica para el tratamiento de la EA y la demencia leve a moderada asociada con la enfermedad de Parkinson (EP). No obstante, los iChE podrían ser beneficiosos en otros tipos de demencias con déficit colinérgico, como la demencia con cuerpos de Lewy (CL) y las demencias vasculares (DV).

En la EA con CL concomitantes, la afección por ONF en el NBM es relativamente leve, en comparación con la EA pura; sin embargo, la pérdida de grandes neuronas colinérgicas es similar, lo que sugiere un papel de la alfa-sinucleína (el constituyente principal de los CL) en el proceso. La pérdida neuronal en el NBM es similar o más extensa en la EP que en la EA, y aun más pronunciada en la demencia asociada con EP y con CL. Los aspectos clínicos y patológicos de estas dos últimas se superponen; se denominan demencias asociadas con CL. Las características clínicas principales de una probable demencia con CL comprenden: funciones cognitivas fluctuantes, especialmente estado de alerta y atención; alucinaciones visuales; trastorno del sueño de movimiento oculares rápidos (REM); una o más características principales del parkinsonismo (bradicinesia, rigidez o temblor en reposo). El diagnóstico se basa en la sensibilidad a los antipsicóticos, la inestabilidad postural, las caídas repetidas, síncope, disfunción autonómica grave, hipersomnias, hiposmia y SCP, como alucinaciones no visuales, delirio sistematizado, apatía, ansiedad o depresión. En general, se realiza el diagnóstico de demencia asociada con EP cuando el deterioro cognitivo se manifiesta en el contexto de la EP establecida. Para el diagnóstico de demencia con CL, el deterioro cognitivo debe preceder a los signos motores parkinsonianos o manifestarse luego de un año de parkinsonismo. En las demencias asociadas con CL, el empleo de iChE para tratar el deterioro cognitivo, los trastornos

psiquiátricos, la pérdida de la capacidad de realizar las AVD y la funcionalidad general fue eficaz, sin afectar las funciones motoras. Para las funciones cognitivas, el donepecilo fue el más eficaz, mientras que la galantamina no tuvo efecto sustancial. La rivastigmina mejoró los síntomas conductuales (apatía, alucinaciones visuales y delirio).

Demencia vascular

La DV es la segunda causa más frecuente de demencia; suele aparecer junto con la EA, lo que resulta en demencia mixta. En la arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una forma pura de DV, se detecta déficit colinérgico. En algunos estudios, el tratamiento con donepecilo y galantamina se asoció con mejoría en las pruebas cognitivas, no así la rivastigmina.

Demencia frontotemporal

Es la segunda causa más común de demencia en personas menores de 65 años y representa el 10% de todos los casos de demencia. El sistema colinérgico está preservado, por lo que los iChE no son eficaces. Estos agentes tampoco demostraron beneficios significativos en casos de demencia asociada con enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o VIH.

Memantina

En la patogenia de la EA, además de la hipótesis colinérgica, parece existir sobreestimulación del sistema glutamatérgico, con estimulación crónica de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que conduce a excitotoxicidad y posterior degeneración neuronal. El mecanismo principal de acción de la memantina es el antagonismo del receptor NMDA, aunque también actúa sobre otros receptores con canales iónicos del sistema serotoninérgico y colinérgico, con efectos sobre la memoria y el aprendizaje.

La memantina está aprobada para el tratamiento de EA moderada a grave. Suele ser un fármaco de segunda línea cuando existe progresión de los síntomas en pacientes tratados con iChE o puede ser la primera opción en pacientes con evaluación inicial de demencia moderada a grave o en aquellos que no toleran los iChE. Cuando la memantina se agrega en pacientes tratados con iChE, esta combinación es más eficaz sobre los síntomas cognitivos, las AVD y los SCP. Se comercializa una combinación fija de memantina y donepecilo. La memantina suele ser bien tolerada y los principales efectos adversos son cefalea y constipación.

Conclusión

En conclusión, los iChE y la memantina están aprobados para el tratamiento de la EA, mientras que la rivastigmina también se emplea en la demencia asociada con EP.

4 - Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson con Deterioro Cognitivo: Enfoques Actuales y Direcciones Futuras

Sun C, Armstrong MJ

University of Florida, Gainesville, EE.UU.

[Treatment of Parkinson's Disease with Cognitive Impairment: Current Approaches and Future Directions]

Behavioral Sciences (Basel) 11(4):PMC8073727, Abr 2021

Los médicos deben recomendar realizar ejercicio, especialmente de tipo aeróbico, en los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo.

El deterioro cognitivo (DC) es frecuente en casos avanzados de enfermedad de Parkinson (EP) y, según la gravedad y las repercusiones sobre las actividades de la vida diaria, se clasifica en DC leve asociado con la EP (DCL-EP) y demencia asociada con la EP (DEP). Estas representan una carga significativa para los pacientes, sus familias y la sociedad. El DCL-EP está presente en el 25% a 30% de las personas con EP sin demencia y aumenta el riesgo de demencia. Por su parte, la demencia está presente en el 24% a 31% de las personas con EP, y el riesgo de demencia en esos individuos es mayor que en las personas sanas. Estos trastornos cognitivos se diagnostican con base en los antecedentes proporcionados por los pacientes y sus cuidadores y los resultados obtenidos en las pruebas cognitivas. Los principales dominios afectados son los ejecutivo, atencional y visuoespacial. Los factores de riesgo de DEP incluyen parkinsonismo más grave, edad avanzada, menor nivel educativo, depresión, sexo masculino y DCL, entre otros. Los dominios cognitivos asociados con mayor riesgo de conversión de DCL-EP a DEP incluyen la reducción de la memoria episódica inicial, función visuoespacial, fluidez verbal semántica y flexibilidad cognitiva.

El mecanismo subyacente del deterioro cognitivo en la EP aún no se comprende por completo y, probablemente, incluya múltiples factores. Los factores propuestos que contribuyen no son característicos y están involucrados en otras enfermedades neurodegenerativas. Se ha encontrado alteración en múltiples proteínas en los cerebros *post mortem* de personas con EP. Los pacientes con DEP pueden presentar enfermedad de Alzheimer y, en estos casos, el trastorno progresa más rápido. El microbioma intestinal también desempeña un papel importante en el DC de los pacientes con EP. Los neurotransmisores involucrados en los cambios cognitivos y la psicosis en la EP y, por lo tanto, estudiados para la creación de fármacos, incluyen dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina y N-metil-D-aspartato (NMDA). También existen factores genéticos sobre los cuales actualmente no hay estrategias para abordarlos, pero que podrían cobrar importancia en el futuro.

El objetivo de la presente revisión fue describir los enfoques terapéuticos actuales y aquellos en estudio tanto para el DCL-EP como para la DEP, incluidos los procedimientos farmacológicos, no farmacológicos y quirúrgicos.

Tratamientos y terapias actuales

En la actualidad, no existen tratamientos modificadores de la enfermedad para el DCL-EP o la DEP. No hay fármacos aprobados para el DCL-EP, en tanto que la rivastigmina es el único fármaco aprobado para la DEP. Los tratamientos actuales para el DC relacionado con la EP se centran en el control de los síntomas y las modificaciones en el estilo de vida (ejercicio, dieta, entre otros). El tratamiento de los cambios cognitivos en la EP comienza con una evaluación de los factores de contribución potencialmente reversibles de los cambios cognitivos, como son los fármacos anticolinérgicos y los utilizados para tratar los síntomas motores. La evaluación de laboratorio de los factores que contribuyen al DC incluye hemograma completo, electrolitos séricos, glucosa, nitrógeno ureico en sangre/creatinina, folato, vitamina B₁₂ y función tiroidea. Además, la depresión y la pérdida auditiva forman parte del enfoque integral para tratar el DC.

Se han estudiado los efectos de la rivastigmina, la rasagilina, la atomoxetina, la creatina y la coenzima Q10 para el tratamiento del DCL-EP, pero ninguno de estos agentes demostró resultados positivos consistentes.

Entre los tratamientos no farmacológicos, las intervenciones cognitivas demuestran resultados promisorios para el DCL-EP y parecen disminuir el riesgo de DC. No obstante, una revisión indicó que estas intervenciones no mejoran de manera significativa en la cognición general. El ejercicio físico demostró ejercer efectos positivos sobre la cognición en personas con EP y cognición normal y en aquellas con DCL-EP, pero los efectos varían según el tipo de ejercicio. Los ejercicios aeróbicos, como la cinta rodante, la bicicleta reclinada y el baile, mejoran de manera más consistente la función ejecutiva en los estudios identificados, pero los efectos sobre la cognición general y otros dominios cognitivos varían. La fisioterapia intensiva puede mejorar la cognición general, la atención y la memoria de trabajo en personas con DCL-EP.

La estimulación magnética transcraneal se ha estudiado en la EP para el tratamiento de los síntomas motores, cognitivos y del estado de ánimo, pero no hay pruebas concluyentes de que este tratamiento, administrado en forma reiterada, mejore la cognición en el DC asociado con la EP. Los estudios que analizaron el efecto de la estimulación de la corriente continua transcraneal sobre la corteza prefrontal en la cognición de los pacientes con DCL-EP no son concluyentes. Las terapias no farmacológicas combinadas en personas con DCL-EP han sido heterogéneas y han demostrado resultados mixtos. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para respaldar un tratamiento farmacológico o no farmacológico para el DCL-EP. Sin embargo, es razonable que los médicos recomienden el ejercicio físico como una estrategia para tratar los cambios cognitivos tempranos en la EP.

Debido a su eficacia y utilidad clínica, la rivastigmina es el único inhibidor de la colinesterasa aprobado tanto en los EE. UU. como en Europa para su uso en la DEP. El donepecilo demostró resultados contradictorios en pacientes con DEP. La memantina es un antagonista del receptor de NMDA que se considera en fase de investigación para su uso en la DEP.

Los estudios sobre los efectos de los enfoques no farmacológicos sobre la cognición en personas con DEP son escasos. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de procedimientos no farmacológicos para la DEP. El tratamiento de los síntomas no cognitivos es parte importante del tratamiento del DC en la EP.

Investigación en curso

Los tratamientos en estudio para el DC y la demencia relacionados con la EP incluyen la reutilización de medicamentos, fármacos nuevos e intervenciones no farmacológicas. Entre los primeros se encuentran el ambroxol, la ceftriaxona, el nilotinib y la insulina. Además de los efectos conocidos, estos agentes podrían ejercer propiedades beneficiosas en pacientes con DCL-EP o DEP. Los efectos de la atomoxetina y la rivastigmina sobre la atención se están estudiando en personas con EP sin demencia. El SYN120, el ANAVEX2-73, el LY3154207, el RO7046015/PRX002, el ENT-01, el GRF6021, el NYX-458 y el inhibidor de la D-aminoácido oxidasa son algunos de los agentes nuevos en análisis para tratar el DCL-EP y la DEP. Además, se están probando diversas intervenciones no farmacológicas novedosas para el tratamiento del DC en pacientes con EP.

Es importante destacar que uno de los desafíos principales para los ensayos clínicos en personas con EP y DC es la falta de comprensión plena de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en este trastorno.

Conclusiones y direcciones futuras

En la actualidad, las opciones de tratamiento del DC relacionado con la EP son limitadas. Los médicos deben asesorar a los pacientes con DCL-EP acerca de la ausencia de terapias farmacológicas establecidas. Las investigaciones recientes sugieren que los médicos deben recomendar el ejercicio, especialmente de tipo aeróbico, para las personas con EP o DCL-EP. La rivastigmina es el único tratamiento actualmente aprobado para la DEP, aunque en el ámbito clínico a veces también se usan otros inhibidores de la colinesterasa. Los enfoques de investigación actuales incluyen tanto la reutilización de fármacos como la identificación de agentes con nuevos mecanismos de acción. También se necesitan estudios adicionales de intervención no farmacológica, especialmente para la DEP, en la que este tipo de investigación es particularmente escasa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/169480

5 - Resultados de la Eficacia de la Pimavanserina en un Estudio Multicéntrico, de Extensión y Abierto en Pacientes con Psicosis Asociada con la Enfermedad de Parkinson

Isaacson SH, Ballard CG, Stankovic S y colaboradores

Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, EE. UU.; University of Exeter Medical School, Exeter, Reino Unido y otros centros participantes

[Efficacy Results of Pimavanserin from a Multi-center, Open-label Extension Study in Parkinson's Disease Psychosis Patients]

Parkinsonism & Related Disorders 87:25-31, Jun 2021

Se estudió la eficacia de la pimavanserina para el tratamiento de la psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson, específicamente las alucinaciones y los delirios, y se proporcionaron datos adicionales de eficacia hasta por 10 semanas.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presenta síntomas psicóticos durante el transcurso de su enfermedad, que complican el tratamiento y aumentan la comorbilidad. La psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson (PEP) es, en sí misma, un factor importante de riesgo de hospitalización, residencia en geriátricos y mortalidad. Los antipsicóticos o los inhibidores de la acetilcolinesterasa carecen de eficacia probada, pueden empeorar los síntomas motores, pueden tener efectos secundarios que limitan el tratamiento y en ocasiones pueden requerir controles de sangre para detectar riesgos graves.

La pimavanserina es un agonista/antagonista inverso, selectivo del receptor de 5-HT_{2A} que carece de actividad dopaminérgica, histaminérgica, adrenérgica o muscarínica en modelos animales. En un estudio controlado con placebo, en fase III, la pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día (equivalente a 40 mg de tartrato de pimavanserina) mostró efectos antipsicóticos significativos (mejora de las alucinaciones y los delirios), con mejora del sueño y reducción de la carga de los cuidadores, durante 6 semanas. El fármaco fue bien tolerado y no se produjo el agravamiento de la función motora. La pimavanserina fue aprobada en los EE. UU. para el tratamiento de las alucinaciones y los delirios asociados con la PEP en abril de 2016.

En este análisis del estudio de extensión de tipo abierto (EEA) en fase III, se evaluó la eficacia de la pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día en más de 400 pacientes de todo el mundo con PEP que continuaron el tratamiento por 4 semanas más luego de haber completado 3 estudios a doble ciego y controlados con placebo (centrales) o un estudio de extensión previo.

Métodos

El presente es un análisis de los resultados de eficacia de un EEA a largo plazo, de un grupo único que previamente había completado 1 de 3 estudios a doble ciego y controlados con placebo o un EEA previo. Todos los pacientes recibieron pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día. Las evaluaciones de eficacia comprendieron las escalas *Scale for the Assessment*

of Positive Symptoms (SAPS), subescalas EP y H (alucinaciones) + D (delirios), *Clinical Global Impression (CGI) Improvement and Severity Scales* y la *Caregiver Burden Scale (CBS)*, durante 4 semanas en el EEA. Se realizaron evaluaciones de seguridad en cada visita.

Resultados

Los datos de los pacientes se recogieron entre julio de 2007 y mayo de 2018 en 114 centros clínicos de 14 países. Este informe resume todos los criterios de valoración de la eficacia durante 10 semanas, que comprende la fase de 6 semanas controlada con placebo (estudio central) más las 4 primeras semanas del EEA. De los 538 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 459 ingresaron en el estudio de EEA; 39 terminaron el estudio en las 4 primeras semanas y 424 (92.4%) pacientes contaron con una evaluación de eficacia en la semana 4 del EEA.

Al inicio del estudio, la edad promedio (desviación estándar) fue de 71.2 (8.2) años, el 92.2% de los participantes fue de raza blanca y el 61.7%, de sexo masculino. Más del 80% de los pacientes tenía al menos 65 años y el 31%, más de 75 años. Más de dos tercios de los pacientes procedían de Norteamérica. Al inicio, la media (desviación estándar) de los puntajes en las escalas SAPS-PD, SAPS-H + D y CGI-S de todos los pacientes fueron de 9.2 (6.8), 10.3 (8) y 3.3 (1.3), respectivamente. Al inicio, 458 (99.8%) pacientes tenían antecedentes de un trastorno psiquiátrico que comprendía alucinaciones visuales (88%), delirios (65.4%) y alucinaciones auditivas (46.2%).

En la semana 4 del EEA (10 semanas de tratamiento total), el cambio promedio (desviación estándar) en el puntaje de la SAPS-PD con respecto al inicio del EEA fue de -1.8 (5.5) y en la SAPS-H + D fue de -2.1 (6.2) con 34 mg de pimavanserina. Los pacientes que recibieron placebo durante los estudios centrales tuvieron mejorías de mayor magnitud (SAPS-PD -2.9 [5.6]; SAPS-H + D -3.5 [6.3]) durante el EEA. En el caso de los participantes tratados con 8.5 mg o 17 mg de pimavanserina durante los estudios centrales, se observó una mejora adicional durante el EEA con la dosis de 34 mg. El cambio promedio en el puntaje en la SAPS-PD con respecto al inicio del estudio central fue similar entre los participantes tratados previamente con 34 mg de pimavanserina y los asignados a placebo (-7.1 frente a -7). La tasa de respuesta en la CGI-I (puntaje de 1 o 2) en la semana 4 fue del 51.4%.

Un total de 215 pacientes (46.8%) presentó eventos adversos durante las 4 primeras semanas del EEA. Veintisiete (5.9%) pacientes presentaron un efecto adverso que provocó la interrupción del estudio o del fármaco en estudio. La mayoría de los eventos adversos fue de intensidad leve o moderada.

Discusión y conclusión

Los resultados de este estudio de EEA, de un único grupo, demostraron que los efectos de la pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día sobre los síntomas psicóticos observados en los estudios controlados

con placebo se mantuvieron durante las 4 semanas adicionales en más de 400 pacientes con PEP en todo el mundo. Entre los pacientes que cambiaron de placebo a 34 mg de pimavanserina en el estudio de EEA, los puntajes promedios mejoraron hasta el mismo nivel observado en el grupo de 34 mg de pimavanserina durante las siguientes 4 semanas del estudio de EEA. Los participantes de los grupos tratados con menos de 34 mg de pimavanserina (8.5 mg y 17 mg) demostraron una mejoría más moderada en los puntajes de la SAPS-PD cuando cambiaron a 34 mg. Se observó una respuesta duradera con 34 mg de pimavanserina en los puntajes de las escalas SAPS-PD y SAPS H + D en la semana 4 del EEA, que se mantuvo entre los pacientes que ingresaron en el estudio de EEA luego de las 6 semanas de tratamiento con 34 mg de pimavanserina de los ensayos centrales a ciego.

En este estudio de EEA, el cambio promedio en el puntaje de la SAPS-PD en la semana 4 fue de -2.9 puntos entre los pacientes que recibieron placebo en los estudios a doble ciego, que fue similar al efecto observado del tratamiento con 34 mg de pimavanserina sobre placebo en los estudios centrales a ciego de 6 semanas de pimavanserina. La pendiente de las curvas para los grupos de pimavanserina < 34 mg-34 mg y pimavanserina 34 mg-34 mg durante el EEA fue similar, lo que refleja una mejoría continua en los puntajes de la SAPS-PD a partir de los estudios centrales hasta el EEA. La diferencia en los puntajes promedio entre estos dos grupos de tratamiento activo refleja probablemente la dosis más baja de 8.5 mg o 17 mg de pimavanserina en los estudios centrales. La mejoría más marcada en el grupo placebo, que pasó a 34 mg de pimavanserina durante el EEA, refleja los efectos del tratamiento farmacológico activo durante la fase de extensión. Los resultados obtenidos en este EEA son congruentes con una mejoría clínicamente significativa. Según los autores, los resultados obtenidos proporcionan los primeros datos de eficacia del tratamiento prolongado con pimavanserina en una población con PEP que permaneció a ciego en la asignación del tratamiento en los estudios centrales durante las 4 semanas del EEA.

Las limitaciones de este estudio fueron su diseño abierto, de grupo único y la falta de un grupo de comparación. Además, solo se realizaron estadísticas descriptivas.

En conclusión, en los pacientes que recibieron previamente 34 mg de pimavanserina en 3 estudios centrales a ciego se observó la persistencia de la eficacia durante las 4 semanas siguientes del EEA en los puntajes de la SAPS-PD. Los pacientes que habían recibido previamente placebo mejoraron después de 4 semanas de tratamiento con pimavanserina en el EEA. Estos resultados en más de 400 pacientes de 14 países apoyan la eficacia de la pimavanserina para el tratamiento de la PEP. Los datos obtenidos apoyan la eficacia de la pimavanserina en el tratamiento de las alucinaciones y los delirios asociados con la PEP y proporcionan datos adicionales de eficacia hasta por 10 semanas.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Neurología



Ingresa 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 - Estudio Comparativo de la Microbiota Intestinal entre Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Controles Sanos

Zapala B, Stefura T, Rudzińska-BarM y colaboradores

Journal of Clinical Medicine 10(23):5698, Dic 2021

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia del 1% en personas mayores de 60 años. El diagnóstico de esta afección progresiva se basa en síntomas como temblor en reposo, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. Esta enfermedad es una alfa-sinucleinopatía que se propaga mediante el eje cerebro-intestino, desde el sistema nervioso autónomo entérico hasta el cerebro.

El eje intestino-cerebro comprende conexiones nerviosas, componentes humorales provenientes de los sistemas endocrino e inmunitario y del epitelio intestinal y la microbiota intestinal. Esta relación bidireccional entre el sistema nervioso central y el intestino está regulada principalmente por la microbiota intestinal mediante mecanismos inmunitarios, neuroendocrinos y nerviosos directos.

En más del 80% de los pacientes con EP se observa inflamación colónica, que precede a los síntomas motores en varios años. Esto destaca el papel del microbioma intestinal y la inflamación colónica en la predisposición y la progresión de la EP. En estudios previos se observó, mediante secuenciación de ARNr 16S, que las bacterias más abundantes en pacientes con EP, en comparación con personas sanas, eran *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Actinobacteria*, mientras que las menos abundantes eran *Bacteroidetes*.

Los autores realizaron el presente estudio para comparar la composición de la microbiota gastrointestinal en pacientes con diagnóstico de EP tratados solo con levodopa, en comparación con controles sanos.

Los participantes incluidos acudieron a un hospital académico de Polonia entre julio de 2019 y julio de 2020. Los pacientes fueron clasificados clínicamente mediante escalas específicas para estimar la progresión y el deterioro motor, así como su estado cognitivo y funcional. El grupo control comprendió 44 personas sanas pareadas por edad, sin antecedentes neurológicos, inmunológicos y gastrointestinales.

Los investigadores estudiaron muestras de materia fecal de los pacientes, de las cuales extrajeron ADN bacteriano. Para la construcción de las bibliotecas genéticas emplearon secuencias genómicas específicas

de las regiones V3 y V4 del gen de ARNr 16S. La diversidad alfa se calculó sobre la base de la similitud de secuencias a nivel del 97%. Los investigadores también determinaron la diversidad beta (la distancia y las diferencias entre las comunidades microbianas).

Se incluyeron 27 pacientes internados con EP, con buen control de la enfermedad. La edad promedio de los pacientes fue de 67 años y la de los controles sanos, 64 años. No se observaron diferencias significativas respecto del sexo, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la raza entre los pacientes y los controles.

El 46.15% de los pacientes con EP tenía hipertensión, el 34.62% presentaba enfermedad coronaria y el 23.08%, diabetes mellitus tipo 2. No se observaron diferencias significativas respecto de los parámetros de sangre entre ambos grupos.

De acuerdo con las imágenes de tomografía computarizada y resonancia magnética en varios pacientes, la enfermedad cerebrovascular representa una afección subcortical de la sustancia blanca. Además, mediante resonancia magnética se observó atrofia simétrica en los lóbulos frontal y parietal.

Los perfiles de la microbiota fecal de los pacientes con EP y los controles difirieron significativamente, y la diversidad alfa y beta difirió en los dos grupos. Los índices de diversidad alfa fueron significativamente diferentes entre pacientes con EP y controles. En los pacientes con EP se observó significativamente mayor diversidad bacteriana que en los controles.

La microbiota intestinal en pacientes con EP estaba compuesta principalmente por bacterias de los filos *Firmicutes* (59%), *Bacteroidetes* (27%) y *Actinobacteria* (8%). Más aún, en el grupo control la microbiota intestinal estaba compuesta por *Firmicutes* (69%), *Bacteroidetes* (20%) y *Actinobacteria* (8%). Entre los pacientes con EP, la clase Clostridia fue la más frecuente en bacterias del filo *Firmicutes* (92.39%), la clase Coriobacteriia fue la más abundante del filo *Actinobacteria* (60%) y la clase *Betaproteobacteria* fue la más frecuente del filo *Proteobacteria* (48.1%). En el grupo control, la clase Clostridia fue la más frecuente del filo *Firmicutes*, la clase Actinobacteria (60%) fue la más abundante en el filo *Actinobacteria*, y la clase *Betaproteobacteria* fue la más abundante en el filo *Proteobacteria*.

Los investigadores identificaron múltiples especies de bacterias que fueron más abundantes en cada grupo. Por ejemplo, *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium bifforme* y *Parabacteroides merdae* fueron significativamente más frecuentes en pacientes con EP, mientras que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* y *Blautia faecis* fueron más abundantes en el grupo control.

Las muestras de pacientes con EP eran ricas en Coriobacteriia, Flavobacteriia, Erysipelotrichia, Deltaproteobacteria, Gammaproteobacteria y

Verrucomicrobia, mientras que las muestras de los controles eran ricas en Clostridia, Firmicutes y Fusobacteria.

Los autores realizaron el presente estudio para intentar demostrar la potencial relación entre la microbiota intestinal y la EP. La EP se caracteriza por la formación de agregados de alfa-sinucleína insoluble dentro de las neuronas, que conduce a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales. Esta enfermedad afecta en mayor medida el sistema nervioso central y el periférico, incluidos el sistema nervioso entérico y el tracto gastrointestinal. La EP se reconoce principalmente como un trastorno del movimiento, pero se asocia también con síntomas no motores, como deterioro cognitivo, depresión y trastornos del sueño. Estos pueden aparecer durante la evolución de la enfermedad y, aun, preceder al síndrome motor. Se considera que los síntomas no motores se asocian con disfunción del sistema gastrointestinal. Los estudios previos sugirieron el papel central de la inflamación y las alteraciones de las comunidades microbianas intestinales en pacientes con EP. Estos resultados indicaron que los síntomas no motores en individuos con EP se asocian fuertemente con disfunción del eje microbiota-intestino-cerebro.

La microbiota intestinal en seres humanos comprende 1014 microorganismos residentes, incluidos bacterias, arqueobacterias, virus y hongos. Existe gran variabilidad entre las personas, lo que refleja diferente exposición a factores ambientales y la influencia del fenotipo del huésped, como la edad y la raza. Los 4 filos predominantes de bacterias intestinales en individuos sanos son *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*. El intestino grueso contiene el mayor número y diversidad de especies bacterianas, con estimaciones de 1011 bacterias por gramo de contenido colónico. La microbiota intestinal se encuentra fuertemente influenciada por la dieta. Tanto el envejecimiento como la presencia de ciertas enfermedades tienen influencia sobre la composición de la microbiota. La alteración de la microbiota, denominada disbiosis, está presente en condiciones patológicas como la obesidad y otros cuadros crónicos relacionados con la edad.

Los estudios previos sobre el papel de la microbiota intestinal en la EP mostraron múltiples correlaciones potenciales. De acuerdo con uno de ellos, la disbiosis puede inducir una reacción inflamatoria, lo que conduce a una alteración del plegamiento de la alfa-sinucleína y a la EP. Otro estudio demostró una disminución del número de familias de Prevotellaceae en la materia fecal de pacientes con EP. La familia Enterobacteriaceae se asoció positivamente con la gravedad de la inestabilidad postural y la dificultad para la marcha. El incremento de la permeabilidad intestinal parece tener fuerte correlación con el aumento de la exposición a endotoxinas y estrés oxidativo a nivel intestinal, lo que se asocia con la alteración de la acumulación de alfa-sinucleína y aparición de la EP.

En el presente estudio, los autores encontraron alteraciones significativas en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con EP con comorbilidades o sin ellas; por ejemplo, abundancia significativa del filo *Bacteroides*. También en los pacientes con EP fueron más frecuentes *Coriobacteriia*, *Deltaproteobacteria* y géneros como *Butyricimonas*, *Robinsoniella* y *Flavonifactor*. La microbiota intestinal de pacientes con EP resultó más abundante, especialmente en *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*. Los autores explican que estos resultados sugieren un aumento significativo de la abundancia de bacterias con propiedades proinflamatorias y disminución significativa en la abundancia de bacterias con propiedades antiinflamatorias. De acuerdo con un metanálisis publicado en 2021, en los pacientes con EP puede observarse menor abundancia de géneros como *Roseburia*, *Fusicatenibacter*, *Blautia*, *Anaerostipes* y *Faecalibacterium*. Estas bacterias son abundantes en la microbiota intestinal de individuos sanos, producen butirato y un menor nivel de estas puede afectar la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal e iniciar un proceso inflamatorio que se asocia con EP, así como con los síntomas gastrointestinales relacionados con la enfermedad. En el presente estudio, los autores también demostraron disminución de *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter* y *Blautia* en pacientes con EP.

En esta investigación en pacientes con EP y otras comorbilidades, la especie más abundante fue *Akkermansia muciniphila*, y en aquellos solo con EP, *Parabacteroides merdae*. *A. muciniphila* es una bacteria que degrada mucina y aumenta en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, y contribuye con la progresión de alteraciones nerviosas mediante la degradación de la mucina y el aumento de la inflamación y la permeabilidad intestinal, con posterior inflamación sistémica. Los estudios mostraron que *Bacteroidetes* consume mucinas, en tanto que las especies del filo *Firmicutes*, como *Ruminococcus torques* y *Ruminococcus gnavus*, tienen la misma propiedad. Los resultados del presente estudio sugirieron que los síntomas no motores gastrointestinales pueden no ser secundarios a la progresión de la EP, sino a uno de los mecanismos involucrados en la etiología de la enfermedad.

En conclusión, los pacientes con EP tienen un perfil diferente de microbiota intestinal del de los controles sanos, con abundancia del filo *Bacteroides*, y la clase *Corynebacteria* en el filo *Actinobacteria* y la clase *Deltaproteobacteria* en el filo *Proteobacteria*. Los géneros *Butyricimonas*, *Robinsoniella* y *Flavonifactor* tuvieron correlación positiva con el grupo con EP. Además, las especies como *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium bifforme* y *Parabacteroides merdae* se identificaron en forma más frecuente en la microbiota intestinal de pacientes con EP.

7 - Disparidades por Sexo en el Uso de Fármacos para la Demencia en Adultos Mayores

Lu ZK, Xiong X, Wang X, Wu J

Frontiers in Pharmacology 12(706762), Ago 2021

La enfermedad de Alzheimer (EA) y las demencias relacionadas (DREA), como la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia vascular y la demencia frontotemporal, son trastornos neurodegenerativos caracterizados por la declinación de la memoria y de otras funciones cognitivas, y la pérdida de la capacidad para la realización de las actividades cotidianas. Las DREA representan la quinta causa de muerte en adultos de 65 años o más en los EE. UU. Estas enfermedades tienen consecuencias sumamente desfavorables para la sociedad y el sistema de salud. Debido a que no existe un tratamiento curativo para las DREA, el retraso de la progresión es fundamental, en términos de las morbilidades y las terapias.

Los fármacos para la demencia se utilizan, precisamente, para retrasar la evolución de la enfermedad. La *Food and Drug Administration* de los EE. UU. clasifica estos agentes en dos grandes grupos: los inhibidores de la colinesterasa (iChE) y los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Los iChE incluyen la rivastigmina, el donepecilo y la galantamina, en tanto que la memantina es un antagonista NMDA. Numerosos ensayos clínicos controlados y aleatorizados confirmaron la eficacia de estos fármacos para mejorar la función cognitiva, los trastornos del comportamiento y los síntomas neuropsiquiátricos en la EA. Las normas de práctica clínica para el tratamiento de la demencia por EA recomiendan el uso de iChE para las demencias leves a moderadas, mientras que la memantina parece particularmente útil en pacientes con demencia moderada a grave.

Sin embargo, existen disparidades importantes vinculadas con el sexo, en términos del tratamiento de las demencias. Asimismo, los estudios previos mostraron diferencias entre los hombres y las mujeres en la estructura y la función del cerebro en el transcurso de la vida. Al respecto, se han propuesto algunos mecanismos para explicar las diferencias en las DREA en relación con el sexo, entre los que se destacan factores biológicos (genéticos y hormonales) y sociales (educación, ocupación y actividad cognitiva). La prevalencia de DREA es significativamente más alta en las mujeres, en comparación con los hombres.

Medicare es un programa de seguro de salud para personas de 65 años o más, individuos más jóvenes con ciertas discapacidades y pacientes con enfermedad renal en estadio terminal. La mayoría de los beneficiarios de *Medicare* son de sexo femenino y los fármacos para la

demencia están entre las 15 clases de agentes cubiertos por la parte D del programa de salud; en este contexto, es importante comprender las disparidades vinculadas con el sexo en la prescripción de fármacos contra la demencia en miembros de *Medicare* con DREA, un aspecto que ha sido poco analizado hasta ahora. Para el presente estudio se utilizó una base de datos nacional y representativa para determinar las disparidades por sexo en la utilización de fármacos para la demencia entre los beneficiarios de *Medicare*. La información en conjunto indica que las mujeres utilizan con mayor frecuencia los servicios preventivos, por lo que se planteó la hipótesis que, en comparación con los hombres, las mujeres con DREA tienen más probabilidad de recibir prescripciones de fármacos para la demencia.

La finalidad de este estudio transversal y retrospectivo fue determinar la disparidad por sexo en el uso de fármacos para la demencia entre beneficiarios de *Medicare*, para lo cual se utilizaron los datos de la *Medicare Current Beneficiary Survey* (MCBS) de 2016. La MCBS es una encuesta nacional y representativa, subsidiada por los *Centers for Medicare and Medicare Services* (CMS). La muestra de la MCBS se selecciona a partir de datos del *Medicare Administrative Enrollment* y aporta datos tres veces por año en relación con las características demográficas de los afiliados, el seguro de salud y la utilización y el costo de todos los recursos para la salud.

Para el presente estudio se consideraron pacientes de 65 años o más, registrados entre enero y diciembre de 2016, con códigos compatibles con DREA según la décima edición modificada de la Clasificación Internacional de Enfermedades: demencia asociada con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, demencia vascular y demencias no especificadas. Fueron excluidos individuos con enfermedad renal en estadio terminal o discapacidad. Se identificaron los pacientes con prescripciones de fármacos para las demencias, entre ellos, iChE (rivastigmina, donepecilo y galantamina) y memantina. Se tuvieron en cuenta las características demográficas y socioeconómicas y los factores relacionados con la salud. Entre las primeras se consideraron la edad (≥ 65 y < 75 , ≥ 75 y < 85 y ≥ 85 años), la etnia, el estado civil, la zona de residencia, la región, el nivel educativo y el estado socioeconómico. Entre los factores relacionados con la salud se consideró el índice de comorbilidades de Charlson (ICC; 0, 1, 2, ≥ 3).

Mediante análisis descriptivos se compararon las diferencias en las características mencionadas entre los pacientes que utilizaban fármacos para la demencia y aquellos que no lo hacían. Se aplicaron pruebas de chi al cuadrado para las variables categóricas; mediante modelos de regresión logística de variables múltiples se estimaron las asociaciones entre el sexo y el uso de fármacos para la demencia. Se realizaron dos análisis por subgrupos, uno para beneficiarios con EA y otro para pacientes con DREA; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se analizaron 1240 pacientes con DREA

entre 14 778 miembros de *Medicare* en la MCBS de 2016. Entre los pacientes con DREA, 315 (25.4%) recibían fármacos para la demencia y 925 (74.6%), no. Ochenta y cinco (22.6%) hombres utilizaban esta clase de fármacos, en comparación con 230 (26.6%) mujeres. Específicamente, el 12.5% de los hombres y el 16.1% de las mujeres recibían monoterapia con iChE, mientras que el 2.9% de los hombres y el 4.2% de las mujeres recibían monoterapia con memantina. El 7.2% de los varones y el 7.4% de las mujeres usaban terapia combinada. Veintinueve de 86 (33.7%) hombres con EA recibían agentes para la demencia, en comparación con 72 de 221 (32.6%) mujeres. De igual manera, 56 de 290 (19.3%) hombres con demencias relacionadas recibían tratamiento, respecto de 158 de 643 (24.6%) mujeres.

En comparación con los sujetos no tratados, los pacientes con DREA tratados con fármacos para la demencia tenían, por lo general, entre 75 y 85 años ($p = 0.006$), no estaban casados ($p = 0.032$) y tenían menos comorbilidades ($p = 0.007$).

En los modelos con ajuste por covariables, las mujeres de *Medicare* con DREA tuvieron 1.7 veces más probabilidades de recibir fármacos para la demencia, en comparación con los hombres (*odds ratio* [OR]: 1.71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.19 a 2.45). En los análisis por subgrupos (307 y 933 pacientes con EA y con DREA, respectivamente), en comparación con los hombres, las mujeres tuvieron 1.2 veces más probabilidades de recibir fármacos para la demencia, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR: 1.20; IC 95%: 0.58 a 2.47). Entre los participantes con DREA, en comparación con los hombres, las mujeres tuvieron 1.9 veces más probabilidades de recibir fármacos para la demencia (OR: 1.90; IC 95%: 1.23 a 2.95).

La prevalencia de EA y DREA es más alta en las mujeres, en comparación con los hombres. El objetivo del presente estudio fue determinar posibles disparidades relacionadas con el sexo en la probabilidad de recibir tratamiento para la demencia entre los beneficiarios de *Medicare* de los EE. UU. También, se comprobaron diferencias significativas en la edad, el estado civil y el ICC entre los pacientes con DREA que recibieron fármacos o no para la demencia. Después de considerar diversas variables de ajuste, las mujeres con DREA tuvieron 1.7 veces más probabilidades de recibir tratamiento para la demencia, en comparación con los hombres. Específicamente, las mujeres con EA tuvieron 1.2 veces más probabilidades, mientras que las pacientes con DREA tuvieron 1.9 veces más probabilidades de que se les indicaran fármacos para la demencia, respecto de los hombres con EA y DREA, respectivamente.

Los proveedores de salud deben tener en cuenta las disparidades observadas, con la finalidad de crear programas destinados a disiparlas. En estudios futuros se deben identificar posibles barreras para la prescripción y el uso de estos fármacos, como también factores vinculados con la adhesión al tratamiento,

entre ellos, las diferencias en la longevidad, la función cognitiva, los roles sociales, el entorno y los factores biológicos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169479

8 - Eficacia y Factores Clínicos Relacionados con la Farmacodinamia de los Fármacos Antiepilépticos

Peng Q, Ma M, Zhou B y colaboradores

Frontiers in Pharmacology 12(641512), May 2021

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes. Se estima que hay 45.9 millones de pacientes con epilepsia activa en todo el mundo. La alta prevalencia e incidencia de este trastorno causa enormes pérdidas económicas y representa una carga social importante. En general, los pacientes con epilepsia reciben un fármaco antiepiléptico (FAE) de por vida. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estos agentes difiere y esto puede afectar notablemente la calidad de vida del paciente. Los factores que influyen en la eficacia y la seguridad de los FAE no se han determinado de forma fehaciente. Esto sería clave a la hora de elegir el FAE adecuado para cada caso. No existe consenso sobre si el tratamiento con múltiples FAE mejora la eficacia, en comparación con la monoterapia, y los estudios recientes indican que la administración de múltiples fármacos incluso podría exacerbar la epilepsia en algunos pacientes. Algunas combinaciones de FAE resultan más eficaces que otras, pero no en todos los pacientes. En la actualidad, no está claro si es más beneficioso usar FAE en monoterapia o de forma combinada. El ácido valproico (AVP), la carbamazepina (CBZ) y la oxcarbazepina (OXC) son los FAE más utilizados.

El objetivo de la presente investigación fue determinar la eficacia, la seguridad y los factores clínicos relacionados con la farmacodinamia de terapias únicas o combinadas de los tres FAE más utilizados (AVP, CBZ y OXC).

Los autores del presente estudio prospectivo evaluaron los datos de pacientes ambulatorios que fueron diagnosticados por primera vez con epilepsia, de acuerdo con los criterios de la *International League Against Epilepsy*, en el Hospital Xiangya de la Universidad Central del Sur, del 23 de diciembre de 2015 al 28 de octubre de 2019. La información sobre la frecuencia inicial de las crisis epilépticas se obtuvo durante la primera visita directamente de los pacientes o de aquellos que presenciaron los episodios iniciales; posteriormente, se pidió a los participantes que mantuvieran un diario. Cada paciente recibió tratamiento individualizado con FAE; se analizó la respuesta y, en caso de ser necesario, se ajustó la dosis o se usó un FAE alternativo. El tratamiento combinado se indicó cuando el paciente no respondió a la

monoterapia. En pacientes con epilepsia resistente al tratamiento se consideró la terapia no farmacológica. La epilepsia se clasificó según la etiología y los síndromes convulsivos y el electroencefalograma. La eficacia del FAE se clasificó en función del porcentaje de reducción de las crisis epilépticas desde el inicio.

Se utilizó regresión ordinal multivariada para evaluar la asociación entre los factores clínicos y demográficos, las concentraciones séricas de los FAE y los tipos de epilepsia y crisis epilépticas con la eficacia de los FAE. Para la validación, se compararon las eficacias clínicas de los FAE como agentes únicos y en combinación. Los *odds ratios* (OR) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Las diferencias en las categorías de efectos adversos (EA) se analizaron mediante la prueba de chi al cuadrado entre los grupos de FAE.

Se analizaron los datos de 2027 sujetos con epilepsia. Estos incluyeron 1049, 309 y 669 registros individuales de pacientes que recibieron terapias con AVP, CBZ y OXC, respectivamente.

El AVP demostró mayor eficacia en mujeres que en varones (OR: 1.318; IC 95%: 1.033 a 1.682, $p = 0.027$). Con el aumento de cada unidad (1 mg/l) de concentración sérica de AVP, hubo 1.03 veces más posibilidad de mejora de la eficacia (OR: 1.030; IC 95%: 1.024 a 1.037, $p < 0.0001$). En comparación con su uso como agente único, el AVP en combinación con OXC (OR: 1.93; IC 95%: 1.38 a 2.70, $p < 0.001$), vigabatrina (OR: 2.36; IC 95%: 1.38 a 2.70, $p = 0.002$) o nitrazepam (OR: 2.17; IC 95%: 1.45 a 3.26, $p = 0.002$) demostró una eficacia significativamente mayor. Los pacientes que asistieron a las clases educativas de farmacéuticos 3 (OR: 1.557; IC 95%: 1.067 a 2.270, $p = 0.021$) o 4 veces (OR: 1.71; IC 95%: 1.019 a 2.852, $p = 0.042$) demostraron una mejora significativa en la reducción de las crisis epilépticas, en comparación con los que visitaron la clínica por primera vez. El AVP también demostró mayor eficacia en pacientes con crisis epilépticas focales (OR: 2.270; IC 95%: 1.124 a 4.581, $p = 0.022$) y generalizadas (OR: 2.560; IC 95%: 1.20 a 5.176, $p = 0.009$), en comparación con aquellos con crisis epilépticas mixtas.

Las mayores concentraciones séricas de CBZ (OR: 1.250; IC 95%: 1.146 a 1.63, $p < 0.0001$) indicaron, también, mayor eficacia. Además, los sujetos que recibieron instrucciones de los farmacéuticos 3 (OR: 2.721; IC 95%: 1.060 a 4.191, $p = 0.043$) o 4 veces (OR: 2.883; IC 95%: 1.181 a 4.670, $p = 0.046$) demostraron una mejora significativa en la reducción de las crisis, en comparación con los pacientes que visitaron la clínica por primera vez.

La eficacia de la OXC para la reducción de las crisis epilépticas se correlacionó significativamente con la concentración sérica de su metabolito (OR: 1.060; IC 95%: 1.031 a 1.089, $p < 0.0001$), la duración de la epilepsia (OR: 0.965; IC 95%: 0.946 a 0.984, $p < 0.001$), la segunda (OR: 1.567; IC 95%: 1.087 a 2.259, $p = 0.016$) y la tercera visitas (OR: 2.282;

IC 95%: 1.310 a 3.971, $p = 0.004$) a consulta externa, así como su combinación con AVP (OR: 1.531; IC 95%: 1.026 a 2.824, $p = 0.037$).

La combinación de AVP y levetiracetam ($p = 0.660$) así como la de AVP y vigabatrina ($p = 0.006$) demostraron ser significativamente más eficaces que la monoterapia con AVP. La combinación de OXC y AVP ($p = 0.037$) fue significativamente más eficaz que la monoterapia con OXC. La comparación de eficacia de AVP y OXC como monoterapia y junto con otros fármacos indicó que el tratamiento único con AVP ($p = 0.037$) u OXC ($p = 0.013$) es más eficaz que el tratamiento general con múltiples fármacos.

Las incidencias de EA no se redujeron significativamente con OXC en comparación con AVP y CBZ, excepto en los trastornos psiquiátricos ($p = 0.002$) y del sistema nervioso ($p < 0.0001$). Estos EA también se encontraron en los 3 FAE.

Según los resultados del presente estudio, uno de los factores más significativos que influyeron en la eficacia de AVP fue el sexo femenino. Diversos estudios anteriores han encontrado que las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los FAE están influenciadas por el sexo. Las concentraciones séricas de VPA y CBZ, así como del metabolito de la OXC, se correlacionaron de manera significativa con sus respectivas eficacias. Además, se encontró que el AVP es más eficaz para controlar las crisis generalizadas, focales o inclasificables que las crisis focales y generalizadas (mixtas). Por su parte, la OXC demostró mejor rendimiento clínico en pacientes con crisis focales, en comparación con aquellos con crisis focales y generalizadas. Las crisis epilépticas disminuyeron significativamente después de la primera a la tercera visita de los pacientes a los servicios ambulatorios, lo que sugiere que la educación brindada por los farmacéuticos y el ajuste individual de la dosis de FAE por parte de los médicos ayuda a mejorar los resultados del tratamiento. La frecuencia de las crisis epilépticas disminuyó significativamente cuando se combinó AVP con OXC o vigabatrina, en comparación con cuando se usó solo. Asimismo, la OXC demostró mayor eficacia cuando se combinó con AVP que cuando se usó como monoterapia. La combinación ideal sería OXC-AVP, en comparación con cada monoterapia. Por el contrario, la combinación de VPA con CBZ demostró peor eficacia que la monoterapia con AVP, lo que puede deberse a la interacción farmacológica entre ambos agentes. En lo referido a la seguridad, la OXC, un FAE de segunda generación y considerado más seguro que los FAE convencionales, casi no demostró diferencias significativas en comparación con el AVP y la CBZ.

Las concentraciones séricas de AVP y CBZ pueden afectar positivamente su eficacia. La eficacia de la OXC también se correlaciona con las concentraciones séricas de su metabolito. El AVP es más eficaz para reducir las crisis epilépticas en mujeres que en hombres, y para las crisis epilépticas focales,

generalizadas e inclasificables que para las focales y generalizadas (mixtas). La eficacia de la OXC se correlaciona con la duración de la epilepsia. La combinación de AVP con OXC/vigabatrina tiene mayor eficacia que la monoterapia con AVP. La combinación de OXC y AVP también se considera ideal. Es probable que la educación de los farmacéuticos, combinada con el tratamiento dinámico e individualizado proporcionado por los médicos, mejore el control de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia. La monoterapia de AVP y OXC demuestra mejor eficacia que el tratamiento con múltiples fármacos en su conjunto. Es importante destacar que no hubo diferencias significativas entre la mayoría de las categorías de EA para los FAE investigados.



Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/169473

9 - Casos de Parkinsonismo luego de la Enfermedad por Coronavirus 2019

Rajaram Rao A, Hidayathullah SM, Hegde K, Adhikari P

IDCases 27(01388), 2022

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo de etiología compleja y multifactorial que afecta al 1% de la población mayor de 60 años. Se han identificado vínculos genéticos como factores de riesgo para la aparición de la EP. Además, algunos estudios sugieren que existe una asociación entre la infección viral y esta enfermedad.

El objetivo del presente estudio fue describir tres casos de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que presentaron parkinsonismo y respondieron a levodopa.

El primer caso es un varón de 72 años, sin comorbilidades previas, que consulta por fiebre, escalofríos, tos y disnea de 4 días de evolución. Se le diagnostica COVID-19 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se indica dexametasona, remdesivir y heparina durante 5 días. El paciente presenta lesión renal aguda y es trasladado a un centro de atención terciaria. En el momento del ingreso, la temperatura es de 35.8 °C, el pulso de 91/minuto, la presión arterial de 130/70 mm Hg y la saturación de oxígeno, del 98%. Además, presenta celulitis del miembro superior izquierdo. Su recuento total de leucocitos es elevado, con 85.9% de neutrófilos y 7.5% de linfocitos; los niveles de urea sérica, creatinina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, proteína C-reactiva, ferritina sérica, dímero D, lactato deshidrogenasa y glucemia son elevados. La eritrosedimentación es de 52 mm en la primera hora. El estudio ecográfico con Doppler venoso del miembro superior izquierdo revela tromboflebitis superficial de la vena basílica. Es tratado con antibióticos, metilprednisolona, heparina e insulina. El quinto día de hospitalización, su hijo

nota episodios de congelación en el baño, le cuesta movilizarlo y también tiene tres episodios de caídas. En el examen, se halla hipotensión ortostática, pérdida del olfato, rigidez en rueda dentada, inestabilidad postural y bradicinesia. Se le aconseja reposo en cama hasta la recuperación completa de la enfermedad aguda y se continúa con el tratamiento. El recuento total de leucocitos se normaliza y los marcadores inflamatorios disminuyen, pero la rigidez, la inestabilidad postural y la bradicinesia persisten a pesar de la resolución de la enfermedad aguda. Se considera el diagnóstico de parkinsonismo basado en las características clínicas. La hipotensión postural se trata con aumento de la ingesta de líquidos y sal y medias de compresión, y se indican 110 mg de levodopa, media tableta cuatro veces al día. Con estas medidas, los síntomas disminuyen. No tiene caídas, disminuye la rigidez y aumenta la velocidad de la marcha. A los 4 meses, los síntomas desaparecen por completo y el paciente realiza actividades de la vida diaria de forma independiente.

El segundo caso es un varón de 66 años, con tos, ronquera de 2 semanas de evolución y un episodio tónico clónica generalizado. Presenta antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial y trastorno convulsivo controlado con tratamiento farmacológico. En el examen, el pulso es de 96/minuto, la presión arterial de 90/70 mm Hg, la frecuencia respiratoria de 28/minuto y la saturación de oxígeno, del 90%. El examen respiratorio revela crepitaciones basales bilaterales. La prueba de PCR da positivo para COVID-19. El paciente se reanima con oxígeno a través de mascarilla facial, solución salina normal por vía intravenosa en la sala de emergencias y trasladado a la unidad de cuidados intensivos. Sus niveles de hemoglobina son de 13.1 g/dl, el recuento total de leucocitos es de 7820/ μ l y presenta niveles elevados de urea, proteína C-reactiva, dímero D y lactato deshidrogenasa. Se inicia tratamiento con dexametasona y anticoagulantes. Después de una semana, se observa mejoría en los parámetros vitales y de laboratorio, pero no clínicamente. El paciente permanece inmóvil y mudo. El examen revela rigidez en las extremidades superiores e inferiores derechas, con bradicinesia grave. La resonancia magnética cerebral muestra cambios relacionados con la edad, como atrofia cerebral, y cambios en los vasos pequeños e hiperintensidades de la materia blanca. El análisis del líquido cefalorraquídeo es negativo para bacilos acidorresistentes, negativo en tinta china para *Cryptococcus neoformans* y negativo para citología maligna. Se administra levodopa-carbidopa y la movilidad y el habla mejoran. Después de un mes, con levodopa y rehabilitación física, el paciente se mueve y es completamente independiente para realizar las actividades de la vida diaria.



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

El tercer caso se trata de un varón de 74 años, con antecedentes de COVID-19, que se presenta con disminución de la movilidad, que aparece durante la hospitalización anterior. Durante su internación previa, los valores de hemoglobina fueron de 14.2 g/dl y presentó niveles elevados de leucocitos totales, urea, creatinina y proteína C-reactiva. La tomografía computarizada de tórax reveló opacidades en vidrio esmerilado centrales y periféricas en campos pulmonares bilaterales, predominantemente en los lóbulos inferiores, con consolidación del lóbulo inferior izquierdo, con un puntaje de gravedad de 13/25. La enfermedad respiratoria aguda y su lesión renal aguda se resolvieron, pero permaneció inmóvil. En el examen estaba afebril y presentaba rigidez, inestabilidad postural y enlentecimiento motor. El análisis de sangre reveló que los niveles de hemoglobina, el recuento total de leucocitos y la proteína C-reactiva estaban dentro de los parámetros normales. La resonancia magnética cerebral reveló cambios isquémicos en la sustancia blanca periventricular. El análisis del líquido cefalorraquídeo no mostró crecimiento de microorganismos ni alteraciones bioquímicas. Por la persistencia del parkinsonismo, se inicia tratamiento con levodopa-carbidopa y continúa con fisioterapia. El resultado fue la disminución de la rigidez y la mejora de la movilidad, el habla y la deglución. A los 6 meses de seguimiento, el paciente camina en forma independiente.

Los síntomas parkinsonianos son similares a los de la EP y se los ha asociado con infecciones bacterianas y virales, aunque todavía no se ha establecido la causalidad. Se ha observado parkinsonismo en pacientes infectados por el virus de la influenza que presentan encefalitis letárgica y parkinsonismo postencefalítico. Es sabido que la COVID-19 afecta el sistema nervioso central, independientemente de la gravedad de la enfermedad respiratoria. Las células gliales y las neuronas en el cerebro son objetivos potenciales del virus que causa la enfermedad. La manifestación neurológica más frecuente en pacientes con COVID-19 es el dolor de cabeza. Algunos estudios indican que el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ocasiona neurotropismo, y que ingresaría al cerebro a través del bulbo olfatorio y se propagaría de manera transneuronal a zonas relacionadas en el cerebro. Además de la lesión directa del cerebro, la posible fisiopatología del parkinsonismo postinfeccioso incluye la neuroinflamación, el daño estructural y funcional de los ganglios basales y el desenmascaramiento de la EP presintomática subyacente, entre otros. Se han notificado pocos casos de parkinsonismo relacionados con la COVID-19. Los pacientes del presente informe de casos eran adultos mayores (2 de ellos, mayores

de 70 años). La duración entre el primer síntoma de COVID-19 y las características del parkinsonismo varió de 14 días a 3 semanas, y los síntomas incluyeron temblores, rigidez, bradicinesia y mutismo acinético. Los 3 casos respondieron al tratamiento con levodopa-carbidopa. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de parkinsonismo o de EP secundaria antes de presentar COVID-19. Los resultados de este informe sugirieron un vínculo posible entre los síntomas de parkinsonismo y la COVID-19.

Es fundamental destacar y reconocer las manifestaciones neurológicas de la COVID-19, ya que en general pasan inadvertidas. En los 3 casos descritos en el presente informe, los pacientes no tenían síntomas de parkinsonismo antes de la aparición de la COVID-19, y todos respondieron a la levodopa. Esto sugiere que el parkinsonismo podría ser una de las secuelas de la COVID-19, por lo que los médicos deben ser conscientes de esta enfermedad, ya que el inicio oportuno de la terapia alivia los síntomas y mejora la calidad de vida del paciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169474

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	¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes con el uso de rufinamida como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia focal refractaria?	A) Los mareos. B) El cansancio. C) Las cefaleas. D) La somnolencia. E) Todas las respuestas son correctas.
2	¿Qué síntomas se observan más frecuentemente en el curso de en la enfermedad de Parkinson?	A) Motores y dermatológicos. B) Motores y cognitivos. C) Cognitivos y dermatológicos. D) Dermatológicos. E) Ninguno de ellos.
3	¿Cuál de los siguientes fármacos se indica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer?	A) Donepecilo. B) Rivastigmina. C) Galantamina. D) Memantina. E) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Cuál es el único fármaco aprobado para tratar la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson?	A) La rivastigmina. B) La memantina. C) El donepecilo. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) No hay fármacos aprobados aún para tratar este tipo de demencia.
5	La pimavanserina, un agonista/antagonista inverso, selectivo del receptor de 5-HT _{2A} , carece de actividad:	A) Dopaminérgica. B) Histaminérgica. C) Adrenérgica. D) Muscarínica. E) Todas las respuestas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas son correctas.	Según los resultados de una revisión Cochrane de 6 estudios, los mareos, el cansancio, las cefaleas y la somnolencia son los efectos adversos más frecuentes en de la terapia adyuvante con rufinamida.	E
2	Motores y cognitivos.	En la enfermedad de Parkinson se han identificado algunas características principales vinculadas, como los síntomas motores y cognitivos, aunque también pueden presentarse asociados con otras enfermedades y con la edad.	B
3	Todas las respuestas son correctas.	En la actualidad, los fármacos empleados para tratar la enfermedad de Alzheimer comprenden donepecilo, rivastigmina y galantamina. La memantina también se utiliza, y está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a grave.	E
4	La rivastigmina.	La rivastigmina es el único tratamiento actualmente aprobado para la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, aunque en el ámbito clínico a veces también se usan otros inhibidores de la colinesterasa.	A
5	Todas las respuestas son correctas.	La pimavanserina carece de actividad dopaminérgica, histaminérgica, adrenérgica o muscarínica en modelos animales.	E