

Colección

Trabajos Distinguidos

serie Neurología

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

Volumen 3, Número 5, Enero 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Variantes anatómicas de la circulación cerebral: arteria trigeminal persistente
Gema Muñoz Gamito, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Conectividad de la Red Neuronal por Defecto en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Alteración Cognitiva
Tessitore A, Esposito F, Tedeschi G y col.
Neurology 79(23):2226-2232, Dic 2012 8

- 2 - Modelo de Depresión en la Enfermedad de Parkinson. Factores de Riesgo Específicos y No Específicos de la Enfermedad
Leentjens A, Moonen A, Köhler S y col.
Neurology 81(12):1036-1043, Sep 2013..... 9

- 3 - Evaluación mediante Imágenes con Tensor de Difusión de la Sustancia Blanca de Apariencia Normal durante el Envejecimiento y en Individuos con Deterioro Cognitivo Leve de Tipo Amnésico o Enfermedad de Alzheimer
Wang J, Lv P, Huang Y y col.
Journal of Clinical Neuroscience 20(8):1089-1094, Ago 2013..... 11

- 4 - Metabolismo Prefrontal Dorsomedial y Desconocimiento de las Características Actuales de los Rasgos de Personalidad en la Enfermedad de Alzheimer
Jedidi H, Feyers D, Bastin C y col.
Social Cognitive and Affective Neuroscience, Sep 2013 14

- 5 - La Resistencia al Tratamiento Antidepresivo se Asocia con Polimorfismos en el Gen de la Leptina, con Menor Expresión de ARN Mensajero de la Leptina y con Niveles Séricos de Leptina más Bajos
Kloiber S, Ripke S, Lucae S
European Neuropsychopharmacology 23(7):653-662, Jul 2013 16

- 6 - Síntomas no Motores en la Enfermedad de Parkinson. Expansión de la Visión sobre la Enfermedad de Parkinson más allá del Mero Problema Dopaminérgico Motor
Sung V, Nicholas A
Neurologic Clinics 31(S3):1-16, Ago 2013..... 18

- 7 - El Ácido Tióctico es Eficaz para los Síntomas de Neuropatía y el Control de la Hiperglucemia sin Cambios Electromiográficos Acentuados
Okuyucu S, Koçer A, Eryılmaz M, Kocaman G
Neurosciences (Riyadh) 17(4):384-386, Oct 2012 20

Novedades seleccionadas

- 8 - Importancia de la Disfunción Colinérgica en la Enfermedad de Parkinson
Müller M, Bohnen N
Current Neurology and Neuroscience Reports 13(9):377-377, Sep 2013..... 22

- 9 - Un Nuevo Modelo de Degeneración Nigroestriada para el Estudio de la Enfermedad de Parkinson
Daviaud N, Garbayo E, Montero-Menei C y col.
Neuroscience 256:10-22, Ene 2014 24

- 10 - Cambios Diagnósticos Atribuibles a los Resultados del Estudio Bioquímico del Líquido Cefalorraquídeo, en Pacientes con Posible Enfermedad de Alzheimer
Mouton-Liger F, Wallon D, Paquet C y col.
Journal of Neurology, Oct 2013 26

Contacto directo 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

| Especialidades | Artículos, números |
|-------------------------------------|--------------------|
| Anatomía Patológica | A, 8-10 |
| Atención Primaria | 1, 2, 7, 8 |
| Bioquímica..... | 5, 9, 10 |
| Diabetología | 7 |
| Diagnóstico por Imágenes..... | 1, 3, 4, 8-10 |
| Diagnóstico por Laboratorio | 5, 9, 10 |
| Endocrinología y Metabolismo | 5, 7 |
| Epidemiología..... | 2, 5, 8-10 |
| Farmacología..... | 5, 7-9 |
| Genética Humana..... | 5 |
| Geriatría..... | 1, 2, 8-10 |
| Gerontopsiquiatría | 1, 2, 10 |
| Medicina Familiar | 1, 2, 5, 7, 8 |
| Medicina Farmacéutica | 5, 8 |
| Medicina Interna | 1, 2, 5-10 |
| Neurocirugía..... | A |
| Otorrinolaringología..... | 8 |
| Psicofarmacología..... | 1, 5 |
| Psiquiatría Clínica de Adultos..... | 2, 5, 10 |
| Salud Mental..... | 1, 2, 4-6, 8, 10 |





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi†,
Rafael Castro del Olmo, Marcelo
Corti, Carlos Crespo, Reinaldo
Chacón, Juan C. Chachques,
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,
Miguel Falasco, Germán Falke,
Juan Gagliardi, J.G. de la Garza,
Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Rafael Hurtado, León Jaimovich,
Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Carlos Mautalén, José María Méndez
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Eduardo Pro,
María Esther Río de Gómez del
Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez,
Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando
Silberman, Artun Tchoulajman,
Norberto Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, Máximo ValentinuZZi,
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley Nº 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Director científico

Roberto Rey

Fuentes científicas

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

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

A - Variantes anatómicas de la circulación cerebral: arteria trigeminal persistente

Anatomical variations of cerebral circulation: persistent trigeminal artery



Gema Muñoz Gamito
Médica, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Terrassa, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 23/8/2012 - Aprobación: 11/12/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 21/2/2013
Segunda edición, ampliada y corregida:
26/7/2013
www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/122653

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

Abstract

Carotid-vertebrobasilar anastomoses are anomalies that represent persistent embryonic circulatory patterns. The channels between the embryonic aorta (which eventually led to the carotid artery) and the longitudinal neural arteries pairs anastomoses (leading to basilar and vertebral arteries) are called carotid-vertebrobasilar system. So far, there are four recognized primary anastomosis: otic artery, hypoglossal primitive artery, trigeminal primitive artery and intersegmental proatlantoidea artery. When these anastomosis are not reabsorbed, they persist into adulthood. In this brief review, we focus on primitive trigeminal artery since it is the most important, due to its high frequency and we review all the reported cases with clinical implications since 1991 to present.

Key words: trigeminal, persistent trigeminal artery, carotid-vertebrobasilar anastomoses

Resumen

Las anastomosis carotídeo-vertebrobasilares son anomalías que representan patrones circulatorios embrionarios persistentes. Los canales entre la aorta embrionaria (que acaba dando lugar a la arteria carótida) y las arterias neurales longitudinales pares (que dan lugar a las arterias basilar y vertebral) son las llamadas anastomosis del sistema carotídeo-vertebrobasilar. Hasta el momento, se reconocen cuatro anastomosis principales que son la arteria ótica, la arteria hipoglosa primitiva, la arteria trigeminal primitiva y la intersegmentaria proatlantoidea. Cuando estas anastomosis no se reabsorben, persisten en la edad adulta. En esta breve revisión nos centraremos en la arteria trigeminal primitiva ya que, por frecuencia, es la más importante. Asimismo, se revisan todos los casos con repercusión clínica informados en la literatura desde 1991 hasta la fecha.

Palabras clave: trigeminal, arteria trigeminal persistente, anastomosis carotídeo-vertebrobasilar

Introducción

Las anastomosis carotídeo-vertebrobasilares son anomalías que representan patrones circulatorios embrionarios persistentes. Los canales entre la aorta embrionaria (que acaba dando lugar a la arteria carótida) y las arterias neurales longitudinales pares (que dan lugar a las arterias basilar y vertebral) son las llamadas anastomosis del sistema carotídeo-vertebrobasilar. Estas anastomosis se obliteran de forma secuencial a medida que se va desarrollando el sistema definitivo. Sin embargo, a veces no ocurre así y en la vida adulta aún persisten vestigios embrionarios de dichas anastomosis que son funcionales. De las anastomosis embrionarias que persisten en la edad adulta, la arteria trigeminal es la más frecuente.¹

Origen embrionario de la vascularización cerebral. Generalidades

La arteria carótida interna recibe el flujo del arco aórtico y la circulación de la fosa posterior se comienza a desarrollar a partir de dos arterias neurales longitudinales que

se fusionan en la línea media, dando lugar a la arteria basilar. Este sistema circulatorio es alimentado por los 4 tipos de anastomosis transitorias que existen entre el plexo vascular posterior y la arteria carótida.

Las anastomosis tienden a desaparecer gradualmente conforme se van desarrollando la arteria basilar y las comunicantes posteriores, que acaban constituyendo la anastomosis principal del sistema carotídeo-basilar en un embrión de 32 días. Si la arteria comunicante posterior es aplásica o desaparece, estas anastomosis pueden no ocluirse, y permanecen durante la edad adulta. En situación de normalidad, las diferentes anastomosis se obliteran de forma secuencial a medida que el embrión madura. La arteria ótica es la primera de ellas, y es seguida por las arterias hipoglosa y trigeminal. Esta última aporta sangre a la arteria basilar antes de que se desarrollen las arterias comunicante posterior y vertebral y desaparece en el momento en que estos vasos se formen completamente. La última anastomosis en obliterarse es la arteria intersegmentaria proatlantoidea, que constituye el aporte

sanguíneo principal de la circulación posterior, hasta que las vertebrales posteriores están totalmente desarrolladas entre la séptima y octava semanas postgestacionales.²

La arteria trigeminal

Características anatómicas

La arteria trigeminal primitiva fue descrita por primera vez en 1844 por Quain y, posteriormente, en 1950 por Sutton.³ Como norma, la arteria trigeminal fluye desde la arteria carótida interna hacia la arteria basilar y comunica así la circulación anterior con la posterior. Surge del conducto carotídeo para penetrar en el seno cavernoso. A continuación puede dirigirse hacia atrás y lateralmente a lo largo del nervio trigémino (41%) o cruzar el dorso de la silla turca o bien atravesarlo (59%) antes de unirse a la arteria basilar. Según su trayectoria, se describen tres variantes (tipo I, II y III) que clásicamente se han denominado de Saltzman.^{4,5} Así, la variante Saltzman tipo I o medial es la que sigue el trayecto intraselar, perfora la duramadre cerca del clivus y se une a la arteria basilar entre el origen de la arteria cerebelosa superior y la arteria cerebelosa anteroinferior. Habitualmente, se asocia con una arteria basilar hipoplásica y con una arteria comunicante posterior hipoplásica o aplásica. De este modo, la arteria trigeminal aporta sangre a la arteria basilar distal, a la arteria cerebral posterior y a la arteria cerebelosa superior. En la variante Saltzman tipo II o lateral, la arteria se origina en el seno cavernoso y discurre próxima al nervio trigeminal sensorial, lateral a la silla turca. Penetra en la duramadre y se localiza medial al cavum de Meckel. Se une a la arteria basilar entre los orígenes de la arteria cerebelosa superior y la arteria cerebelosa anteroinferior. En este caso, las arterias cerebrales posteriores reciben su aporte sanguíneo a través de las comunicantes posteriores. Las variantes tipo III son combinaciones de las dos anteriores.

Características generales

La arteria trigeminal es la anastomosis carotídeo-basilar que más frecuentemente persiste en la edad adulta y representa el 85% del total. Puede identificarse en un 0.1% a un 0.6% de las arteriografías cerebrales realizadas,^{4,6} aunque requiere cierta experiencia por parte del neurorradiólogo. Su incidencia es similar en ambos sexos y se presenta con la misma frecuencia en el lado izquierdo que en el derecho, con un diámetro aproximado de 2 mm.

Con frecuencia, se asocia con unas arterias comunicante posterior y vertebral pequeñas y con una arteria basilar hipoplásica por detrás de la anastomosis; se vincula con mayor incidencia de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares.

El 25% de las arterias trigeminales persistentes se asocian con enfermedad vascular cerebral: malformaciones arteriovenosas, fístulas carotídeo-cavernosas, enfermedad moyamoya y síndrome de Sturge-Weber, entre otras.² Sin embargo, las asociaciones más comúnmente descritas son los aneurismas intracraneales arteriales que, por orden de frecuencia, se localizan en la bifurcación de la arteria carótida interna, la arteria cerebral media, la arteria comunicante anterior y la arteria comunicante posterior.

Presentación clínica

Clínicamente, la persistencia de la arteria trigeminal es principalmente asintomática y se identifica como hallazgo incidental cuando se realiza un estudio arteriográfico por otro motivo. En la Tabla 1 se muestran los casos infor-

Tabla 1. Revisión de la bibliografía (1991-2011). Arteria trigeminal con traducción clínica.

| | | | | |
|-----------------------------------|---|----|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Kobayashi W, 2011 ¹¹ | M | 30 | Dolor ocular (FCC) | ATP |
| Tokugawa J, 2011 ¹² | M | 66 | Parálisis VI | ATP, aneurisma |
| Tungaria A, 2011 ¹³ | M | 27 | Hipopituitarismo | ATP, aneurisma ATP intraselar |
| Uchino A, 2011 ¹⁴ | M | 81 | AVC repetición | ATP bilateral |
| Yoshida M, 2011 ⁶ | M | 60 | Diplopia (Parálisis VI) | ATP, aneurisma ATP |
| Bosco D, 2010 ¹⁵ | M | 40 | Parálisis III | ATP, aneurisma ATP |
| Iancu D, 2010 ¹⁶ | V | 42 | Hemiparesia, disartria, cefalea | ATP, hipoplasia arteria vertebral y basilar |
| Yang Z, 2010 ¹⁷ | V | 48 | Cefalea (HSA) | ATP, aneurisma |
| Clerici AM, 2009 ¹⁸ | M | 73 | Parálisis VI y neuralgia V | ATP, aneurisma ATP |
| Gamito GM, 2009 ⁷ | M | 86 | Hemiparesia | ATP, estenosis bulbo carotídeo e hipoplasia vertebrales |
| Lee MR, 2009 ¹⁹ | M | 57 | Parálisis III | ATP |
| Pereira LP, 2009 ¹ | M | 55 | Cefalea | ATP |
| Pereira LP, 2009 ¹ | M | 23 | Cefalea | ATP |
| Pereira LP, 2009 ¹ | M | 56 | Neuralgia V | ATP |
| Raphaeli G, 2009 ²⁰ | M | 53 | Afasia, hemiparesia (HIC) | ATP, aneurisma |
| Uzawa A, 2009 ²¹ | M | 55 | Síndrome cerebeloso | ATP, displasia basilar |
| Xian-Ya C, 2009 ²² | M | 62 | Dolor ocular y oftalmoplejia (FCC) | ATP, aneurisma |
| Zhang CW, 2009 ²³ | M | 54 | Hemianopsia | ATP, arteria ótica, aneurisma |
| Ali S, 2008 ²⁴ | M | 66 | Dolor ocular (FCC) | ATP |
| Sherkat S, 2008 ²⁵ | M | 64 | Cefalea (HSA) | ATP, aneurisma |
| Schwartz W, 2007 ²⁶ | V | 54 | Hemiplejia, disartria, afasia | ATP, hipoplasia vertebrobasilar |
| Valverde S, 2007 ⁴ | V | 43 | Neuralgia V | ATP |
| Estrada P, 2006 ²⁷ | V | 72 | Neuralgia V | ATP |
| Murai Y, 2006 ²⁸ | V | 72 | Síndrome cerebeloso | ATP, aneurisma ATP |
| Yamada Y, 2006 ²⁹ | V | 31 | Neuralgia V | ATP |
| Agrawal D, 2005 ³⁰ | V | 50 | Cefalea, rigidez nuchal (HSA) | ATP, aneurisma |
| Takase T, 2004 ³¹ | V | 62 | Cefalea (HSA) | ATP, aneurisma |
| Tokunaga K, 2004 ³² | M | 61 | Dolor ocular, diplopia, proptosis (FCC) | ATP, aneurisma |
| Fuse T, 2000 ³³ | M | 82 | Hemiparesia | ATP, abundante circulación colateral |
| Fuse T, 2000 ³³ | V | 78 | Hemiparesia | ATP, arteria vertebral fenestrada |
| Nakai Y, 2000 ³⁴ | M | 58 | Cefalea y vómitos (HSA) | ATP, malformación arteriovenosa |
| Ohtakara K, 2000 ³⁵ | M | 21 | Sd Wallenberg (HIC) | ATP, malformación arteriovenosa |
| Alleyne CH Jr, 1997 ³⁶ | ? | ? | Cefalea (HSA) | ATP, aneurismas |
| Ballantyne ES, 1994 ³⁷ | M | 60 | Neuralgia V | ATP |
| Gaseki AP, 1994 ³⁸ | V | 76 | ACV isquémico fosa posterior | ATP |
| Chen ST, 1993 ³⁹ | M | 64 | Hemorragia N. caudado (moyamoya) | ATP bilateral, aneurismas |
| Momma F, 1992 ⁴⁰ | V | 47 | Hemiparesia | ATP, arterias vertebrales hipoplásicas |
| Tran-Dinh HD, 1992 ⁴¹ | ? | 21 | Síndrome vertiginoso | ATP, ectasia arteria cerebelosa anteroinferior y posteroinferior |
| Tsuboi K, 1992 ⁴² | M | 67 | Parálisis VI | ATP, aneurisma |

ACP: arteria comunicante posterior; ACV: accidente cerebrovascular; ATP: arteria trigeminal persistente; FCC: fístula carotídeo cavernosa; HIC: hematoma intracraneal; HSA: hemorragia subaracnoidea; M: mujer; V: varón; III: nervio motor ocular interno; V: nervio trigémino; VI: nervio motor ocular externo.

mados en la literatura de habla inglesa o española en los últimos 20 años (1991-2011), en los que la persistencia de la arteria trigeminal ha tenido traducción clínica y ha sido responsable del cuadro descrito.

En total se han identificado 39 casos, de los cuales 25 corresponden a mujeres, 13 a hombres y en uno no pudo identificarse el sexo ni la edad. La media de edad fue de 55.7 años.

El cuadro de presentación más frecuente fue la clínica de fosa posterior (síndrome cerebeloso, síndrome de Wallenberg, insuficiencia vertebrobasilar, hemiparesia facio-braquiorcral ipsilateral, etc.) en un 36% de los casos. De estos, todos fueron eventos isquémicos excepto dos.

La segunda manifestación clínica en frecuencia fue la cefalea (20%), que se asoció con hemorragia subaracnoidea en un 75% de los casos.

En tercer lugar sigue la neuralgia del trigémino (15%) y el compromiso de los nervios oculomotores (15%). En los casos en los que la clínica fue la neuralgia del trigémino, la arteria trigeminal seguía en su trayecto al V par, y la clínica se atribuyó a compresión. Uno de los casos de neuralgia presentaba también parálisis del nervio VI.

En el compromiso oculomotor, el VI par fue el más afectado (4 de los 6 casos), seguido del III. La fístula carotídeo-cavernosa (dolor ocular, quemosis, proptosis y oftalmoplejía) se observó en un 10% de los casos revisados.

También se identificó un caso de hemorragia del núcleo caudado y otro de hipopituitarismo por compresión aneurismática de la silla turca.

En el 46% de los casos de arteria trigeminal persistente sintomática se describieron también aneurismas. De estos, el 44% se asoció con algún tipo de hemorragia (subaracnoidea o intraparenquimatosa) y el 28% a parálisis de los nervios oculomotores. El resto de las asociaciones se exponen más exhaustivamente en la Figura 1.

En el 23% de los casos de arteria trigeminal persistente sintomática se describieron otras alteraciones vasculares del sistema vertebro-basilar, definidas como hipoplasias o estenosis; en 2 casos se informaron malformaciones vasculares. En un caso se observó, además de la arteria trigeminal, una arteria ótica persistente de forma concomitante. En el resto de los casos no constan otros hallazgos radiológicos.

Diagnóstico

Ante cualquiera de los cuadros previamente descritos, la primera prueba por realizar es la tomografía computarizada; la arteria trigeminal persistente se visualiza mediante esta técnica. Sin embargo, existen hallazgos en

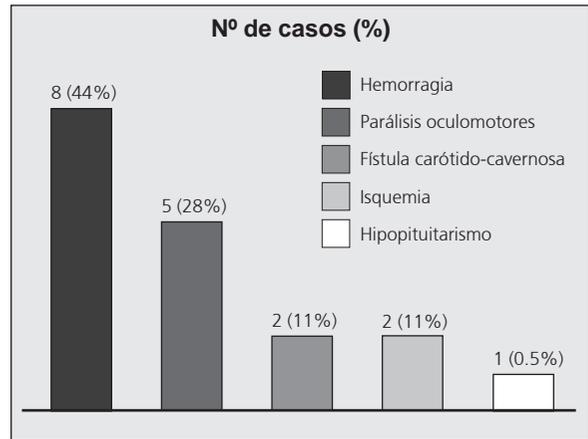


Figura 1. Casos de arteria trigeminal persistente sintomática asociados con aneurismas.

los cuadros compatibles con evento isquémico de fosa posterior en los que se puede sospechar la existencia de una malformación vascular, como pueden ser las lesiones isquémicas en territorios vasculares inesperados, sobre todo en territorios limítrofes.⁷

Antes de la existencia de las técnicas de radiológicas actuales, el diagnóstico de arteria trigeminal persistente se realizaba de forma incidental en los estudios necrológicos. Actualmente, las pruebas de imagen están ampliamente extendidas en los estudios neurológicos y el diagnóstico se realiza mediante angiorresonancia. Hay series descritas en la literatura, principalmente en publicaciones de neuroimagen, en las que se describen hallazgos de angiorresonancia y en las que, sistemáticamente, se informan casos de arteria trigeminal persistente, entre otras variantes anatómicas más frecuentes, como son las del polígono de Willis.⁸⁻¹⁰

Conclusiones

La arteria trigeminal es la anastomosis más frecuente del sistema carotídeo-basilar aunque la mayoría de las veces es asintomática y se detecta de forma incidental. No obstante, a veces es responsable de cuadros clínicos importantes. Mientras que en los casos de hemorragia intracraneal el estudio mediante angiorresonancia está ampliamente extendido y cada vez más en las lesiones isquémicas, los clínicos deberían pensar en la presencia de arteria trigeminal persistente ante lesiones isquémicas de territorios limítrofes en la fosa posterior y también en las neuralgias de trigémino, puesto que en un número no despreciable de los casos descritos en la literatura sigue su mismo trayecto, causando la clínica por compresión.⁴³

Autoevaluación del artículo

¿Cuál es la última anastomosis del sistema carotídeo-basilar que se oblitera durante el neurodesarrollo?

A, La arteria trigeminal; B, La arteria hipoglosa; C, La arteria ótica; D, La arteria intersegmentaria proatlantoidea; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta correcta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/122653

Cómo citar este artículo

Muñoz Gamito G. Variantes anatómicas de la circulación cerebral: arteria trigeminal persistente. 3(5):4-7, Ene 2014.

How to cite this article

Muñoz Gamito G. Anatomical variations of cerebral circulation: persistent trigeminal artery. Trabajos Distinguidos Neurología 3(5):4-7, Ene 2014.

Bibliografía

- Pereira LP, Nepomuceno LA, Coimbra PP, Oliveira Neto SR, Natal MR. Persistent trigeminal artery: angio-tomography and angio-magnetic resonance finding. *Arq Neuropsiquiatr* 67(3B):882-5, 2009.
- Gimeno Peribáñez MJ, Pina-Leita JI, Laserra-Díaz B, Carro-Alonso B. Arteria trigeminal primitiva persistente asociada a aneurisma de la arteria comunicante posterior. Presentación de un caso. *Radiología* 49(5):351-4, 2007.
- Salas E, Ibrahim MZ, Sekhar LN, Wright DC. Persistent trigeminal artery: an anatomic study. *Neurosurgery* 43:557-61, 1998.
- Valverde-Lavirgen S, Sánchez-Núñez G, Castañón-Duque CH, Villalba-Auñón J, Guardia-Mas E, de Juan-Delago M, Ruscalleda-Nadal J. [Radiological findings in symptomatic and asymptomatic persistent trigeminal artery]. *Rev Neurol* 44(10):16-31, 2007.
- Weon YC, Choi SH, Hwang JC, Shin SH, Kwon WJ, Kang BS. Classification of persistent primitive trigeminal artery (PPTA): a reconsideration based on MRA. *Acta Radiol* 52(9):1043-51, 2011.
- Yoshida M, Ezura M, Mino M. Carotid-Cavernous Fistula Caused by Rupture of Persistent Primitive Trigeminal Artery Trunk Aneurysm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51:501-511, 2000.
- Gamito GM, Martínez MF, Jordi JL. [Anatomical variants in brain vascularization: persistent trigeminal artery]. *Neurología* 24(9):814-5, 2009.
- Chen YC, Li MH, Chen SW, Hu DJ, Qiao RH. Incidental findings of persistent primitive trigeminal artery on 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography at 3.0 T: an analysis of 25 cases. *J Neuroimaging* 21(2):152-8, 2011.
- O'uchi E, O'uchi T. Persistent primitive trigeminal arteries (PTA) and its variant (PTAV): analysis of 103 cases detected in 16,415 cases of MRA over 3 years. *Neuroradiology* 52(12):1111-9, 2010.
- Temizöz O, Gençhac H, Unlü E, Cagli B, Özdemir H, Demir MK. Digital subtraction angiography of a persistent trigeminal artery variant. *Diagn Interv Radiol* 16(3):245-7, 2010.
- Kobayashi N, Miyachi S, Oi S, Yamamoto N. Traumatic carotid-cavernous fistula associated with persistent primitive trigeminal artery treated by transarterial coil embolization—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51(1):37-40, 2011.
- Tokugawa J, Yoshida K, Yamamoto M, Kamiyama H, Oishi H, Arai H. Large aneurysm in a nonbifurcating cervical carotid artery: an aneurysm associated with a rare anomaly treated with radial artery graft bypass: case report. *Neurosurgery* 68(1 Suppl operative):250-3, 2011.
- Tungaria A, Kumar V, Garg P, Jaiswal AK, Behari S. Giant, thrombosed, sellar-suprasellar internal carotid artery aneurysm with persistent, primitive trigeminal artery causing hypopituitarism. *Acta Neurochir (Wien)* 153(5):1129-33, 2011.
- Uchino A. Bilateral Persistent Trigeminal Artery Variants Diagnosed by MR Angiography. *Cerebellum* 10(4):745-7, 2011.
- Bosco D, Consoli D, Lanza PL, Plastino M, Nicoletti F, Ceccotti C. Complete oculomotor palsy caused by persistent trigeminal artery. *Neurol Sci* 31(5):657-9, 2010.
- Iancu D, Anxionnat R, Bracard S. Brainstem infarction in a patient with internal carotid dissection and persistent trigeminal artery: a case report. *BMC Med Imaging* 10:14, 2010.
- Yang Z, Liu J, Zhao W, Xu Y, Hong B, Huang Q, He S. A fusiform aneurysm of a persistent trigeminal artery variant: case report and literature review. *Surg Radiol Anat* 32(4):401-3, 2010.
- Clerici AM, Merlo P, Rognone F, Noce M, Rognone E, Bono G. Persistent trigeminal artery causing "double" neurovascular conflict. *Headache* 49(3):472-6, 2009.
- Lee MR, Chuang YM, Chen WJ, Lin CP. Meticulous blood pressure control is mandatory for symptomatic primitive trigeminal artery. *Am J Emerg Med* 27(5):634.e5-7, 2009.
- Raphaeli G, Bandeira A, Mine B, Brisbois D, Lubicz B. A rare variant of persistent trigeminal artery: cavernous carotid-cerebellar artery anastomosis—a case report and a systematic review. *Cerebellum* 8(4):445-7, 2009. Epub 2009 Jun 11.
- Uzawa A, Aotsuka A, Terano T. Cerebellar haemorrhage associated with persistent primitive trigeminal artery. *J Clin Neurosci* 16(1):152-4, 2009.
- Xin-Ya Qian C, Ares C, Codere F, Tampieri D. Rupture of an aneurysm of the persistent trigeminal artery presenting as a carotid-cavernous sinus fistula. *Orbit* 28(5):275-80, 2009.
- Zhang CW, Xie XD, Yang ZG, Wang CH, You C, Mao BY, He M, Sun H. Giant cavernous aneurysm associated with a persistent trigeminal artery and persistent otic artery. *Korean J Radiol* 10(5):519-22, 2009.
- Ali S, Radaideh MM, Shaibani A, Russell EJ, Walker MT. Persistent trigeminal artery terminating in the posterior inferior cerebellar artery: case report. *Neurosurgery* 62(3):E746-8; discussion E746-8, 2008.
- Sherkat S, Gazzeri R, Pantoli D, Fiume D, Tancredi A, Gazzeri G. Endovascular treatment of primitive persistent trigeminal artery aneurysm associated with middle cerebral artery aneurysm. *Minim Invasive Neurosurg* 51(4):218-21, 2008.
- Schwartz NE, Albers GW. Neurological picture. Acute strokes in the setting of a persistent primitive trigeminal artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(7):745, 2007.
- Estrada P, Matteoda M, García-Saiz E. Variantes anatómicas normales de la circulación cerebral posterior. *Rev Hosp Priv Comun* 9:12-5, 2006.
- Murai Y, Kobayashi S, Tateyama K, Teramoto A. Persistent primitive trigeminal artery aneurysm associated with cerebellar hemangioblastoma. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46(3):143-6, 2006.
- Yamada Y, Kondo A, Tanabe H. Trigeminal neuralgia associated with an anomalous artery originating from the persistent primitive trigeminal artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46(4):194-7, 2006.
- Agrawal D, Mahapatra AK, Mishra NK. Fusiform aneurysm of a persistent trigeminal artery. *J Clin Neurosci* 12(4):500-3, 2005.
- Takase T, Tanabe H, Kondo A, Nonoguchi N, Tane K. Surgically treated aneurysm of the trunk of the persistent primitive trigeminal artery—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44(8):420-3, 2004.
- Tokunaga K, Sugiu K, Kameda M, Sakai K, Terasaka K, Higashi T, Date I. Persistent primitive trigeminal artery-cavernous sinus fistula with intracerebral hemorrhage: endovascular treatment using detachable coils in a transarterial double-catheter technique. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 101(4):697-9, 2004.
- Fuse T, Niwa Y, Harada S. Local intraarterial fibrinolytic therapy for embolic stroke associated with vascular anomalies—two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40(12):641-4, 2000.
- Nakai Y, Yasuda S, Hyodo A, Yanaka K, Nose T. Infratentorial arteriovenous malformation associated with persistent primitive trigeminal artery—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40(11):572-4, 2000.
- Ohtakara K, Kuga Y, Murao K, Kojima T, Taki W, Waga S. Posterior fossa arteriovenous malformation associated with persistent primitive trigeminal artery—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40(3):169-72, 2000.
- Alleyne CH Jr, Krisht A, Yoo FK, Silverstein A, Colohan AR. Bilateral persistent trigeminal arteries associated with cerebral aneurysms and aortic arch vessel anomaly. *South Med J* 90(4):434-8, 1997.
- Ballantyne ES, Page RD, Meaney JF, Nixon TE, Miles JB. Coexistent trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and hypertension: preoperative imaging of neurovascular compression. Case report. *J Neurosurg* 80(3):559-63, 1994.
- Gasecki AP, Fox AJ, Lebrun LH, Daneault N. Bilateral occipital infarctions associated with carotid stenosis in a patient with persistent trigeminal artery. The Collaborators of the North American Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke* 25(7):1520-3, 1994.
- Chen ST, Liu YH. Moyamoya disease associated with bilateral persistent primitive trigeminal arteries: report of a case. *J Formos Med Assoc* 92(4):385-7, 1993.
- Momma F, Ohara S, Ohyama T. Persistent trigeminal artery associated with brainstem infarction—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 32(5):289-91, 1992.
- Tran-Dinh HD, Dorsch NW, Soo YS. Ectasia and fenestration of the anterior cerebral artery associated with persistent trigeminal artery: case report. *Neurosurgery* 31(1):125-8, 1992.
- Tsuboi K, Shibuya F, Yamada T, Nose T. Giant aneurysm at the junction of the left internal carotid and persistent primitive trigeminal arteries—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 32(10):778-81, 1992.
- Baliazina EV. Topographic anatomical relationship between the trigeminal nerve trunk and superior cerebellar artery in patients with trigeminal neuralgia. *Morfologia* 136(5):27-31, 2009.

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 - Conectividad de la Red Neuronal por Defecto en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Alteración Cognitiva

Tessitore A, Esposito F, Tedeschi G y colaboradores

Second University of Naples, Nápoles, Italia

[Default-Mode Network Connectivity in Cognitively Unimpaired Patients with Parkinson Disease]

Neurology 79(23):2226-2232, Dic 2012

Se encontró una alteración funcional en la red neuronal por defecto en pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo, en ausencia de anomalías estructurales significativas, en comparación con el grupo control.

Las alteraciones en la función cognitiva pueden observarse en las etapas iniciales de la enfermedad de Parkinson (EP), pero las causas subyacentes de la disfunción cognitiva no se han dilucidado completamente. Aproximadamente el 25% de los pacientes con EP sin demencia cumplen los criterios neuropsicológicos de deterioro cognitivo leve, lo cual empeora el pronóstico. La resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) en estado de reposo (RMNf-ER) permite evaluar la conectividad cerebral funcional y en combinación con el análisis de componentes independientes posibilita la caracterización de la distribución espacio-temporal de las fluctuaciones espontáneas de las señales dependientes del nivel de oxigenación sanguínea entre las regiones cerebrales correlacionadas temporalmente. La red neuronal por defecto (RND) en estado de reposo es sumamente relevante para los procesos cognitivos. En diversos trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica se documentaron alteraciones en la RND en los casos con deterioro cognitivo. Según los autores, hay pocas investigaciones acerca de la integridad de la RND en la EP y los resultados de las existentes fueron contradictorios. El objetivo de este estudio de casos y controles fue evaluar por medio de la RMNf-ER la conectividad funcional de la RND en pacientes con EP y deterioro cognitivo. Además, se utilizó la morfometría basada en vóxeles (MBV) para valorar si las diferencias entre los grupos en la conectividad funcional en estado de reposo fueron dependientes de anomalías estructurales.

Métodos

Se evaluaron 16 pacientes (4 mujeres y 12 hombres) con diagnóstico de EP según los criterios diagnósticos clínicos de la *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*. Los criterios de inclusión fueron: edad de 45 años o más; estadio de Hoehn y Yahr (H-Y) igual o inferior a 2 en estado *on*; una duración de la enfermedad inferior a 10 años; el tratamiento antiparkinsoniano con una dosis diaria estable y optimizada durante las cuatro semanas previas al ingreso al estudio. Los criterios de exclusión fueron la demencia según los criterios clínicos de demencia asociada con la EP; la presencia de depresión mayor según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su IV edición (DSM-IV); una afección clínica significativa como enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, y el tratamiento antidepresivo o neuroléptico. Todos los participantes eran diestros. Las evaluaciones se realizaron 60 a 90 minutos después de la primera dosis matinal de levodopa y la gravedad de la enfermedad se determinó mediante los estadios de H-Y y la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPRDS). Se incluyó un grupo control de 16 voluntarios sanos concordantes en edad y sexo para el estudio de la conectividad funcional de la RND.

La función cognitiva global se evaluó con la *Mini-Mental State Examination* y la *Frontal Assessment Battery*. Además, los participantes se sometieron a una evaluación neuropsicológica completa que comprendió la valoración de la memoria episódica verbal, la memoria visoespacial, las capacidades visoespaciales y las funciones ejecutivas/de atención. La definición de deterioro cognitivo se basó en el rendimiento en tres áreas cognitivas (atención/ejecución, memoria, visoespacial). Los puntajes de rendimiento cognitivo se convirtieron a puntajes Z ajustados por edad, educación y sexo sobre la base de un análisis de regresión múltiple realizado en un grupo control de 19 personas saludables sin demencia ni depresión mayor según los criterios del DSM-IV.

Se realizó RMNf-ER en 3T y el preprocesamiento de los datos de las imágenes y el análisis estadístico se realizó con el *Brain Voyager QX*. Se procedió al análisis de componentes independientes para determinar las diferencias en la conectividad funcional en la RND en los pacientes con EP y el grupo control. Por último, se utilizó MBV para evaluar si las diferencias entre los grupos en la conectividad funcional en estado de reposo se correlacionaron con anomalías estructurales.

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

Resultados

Todos los pacientes con EP tuvieron deterioro cognitivo. La distribución de la RND se caracterizó por regiones cerebrales de coactivación fuerte tales como la corteza posterior del cuerpo caloso, la corteza parietal inferior bilateral izquierda y derecha, la corteza prefrontal medial y las regiones del lóbulo medio temporal (hipocampo, corteza entorrinal y parahipocámpica). Los pacientes con EP mostraron una disminución en la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial derecho y la corteza parietal inferior bilateral dentro de la RND, en comparación con el grupo control. La disminución en la conectividad de la RND se correlacionó significativamente con los parámetros cognitivos, pero no con la duración de la enfermedad, el deterioro motor o el tratamiento con levodopa. No hubo diferencias entre los grupos en los volúmenes de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. El análisis del volumen regional no mostró diferencias en la sustancia gris local entre los pacientes con EP y el grupo control.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su investigación, que evaluó la integridad funcional de la RND en los pacientes con EP, demostraron una disminución en la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial derecho y la corteza parietal inferior bilateral dentro de la RND, en comparación con los controles sanos. Las alteraciones funcionales no se relacionaron con diferencias estructurales, ya que el análisis de la MBV no demostró diferencias significativas corticales o subcorticales entre los pacientes con EP y los controles. Si se toman en conjunto los datos funcionales y estructurales, se puede inferir que hay una alteración funcional temprana en la RND en la EP antes de la evidencia clínica de deterioro cognitivo.

La RND se define como una red neuronal de las regiones cerebrales que se activa en mayor medida durante el reposo o las situaciones basales que durante los estímulos activos. Diversos estudios con RMnf confirmaron el papel crucial de la RND en el proceso cognitivo tanto en el envejecimiento normal como en los trastornos neurodegenerativos. Se desconoce el sustrato neural de la declinación cognitiva en la EP. Los hallazgos obtenidos en los pacientes con EP avalan la coexistencia de por lo menos dos patrones de involución, con una declinación frontoestriatal relativamente más lenta y una más rápida cortical posterior. La demencia en la EP se asoció con cuerpos de Lewy subcorticales y corticales difusos que involucran las estructuras del lóbulo temporal medial, las cortezas prefrontales y parietales. Los datos por imágenes de esta investigación indican claramente una disminución de la conectividad funcional en las regiones temporal medial y parietal inferior dentro de la RND, en ausencia de atrofia cerebral regional local significativa en los pacientes con EP y deterioro cognitivo. No se encontró una pérdida significativa de la sustancia gris dentro de la RND, lo cual indica que no hay atrofia cerebral regional significativa en

la EP. Postulan que la reducción en la conectividad en el lóbulo temporal medial y en la corteza parietal dentro de la RND cumple un papel en la aparición de deterioro cognitivo en la EP y que precede a las alteraciones estructurales como la atrofia de la corteza frontoparietal y del lóbulo temporal medial.

En conclusión de los autores, se encontró una alteración funcional en la RND en pacientes con EP y deterioro cognitivo, en ausencia de anomalías estructurales significativas, en comparación con el grupo control. La disfunción de la conectividad de la RND puede cumplir un papel en la aparición de la declinación cognitiva en la EP y el lóbulo medial temporal parece ser el involucrado en la patogénesis.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/134335

2 - Modelo de Depresión en la Enfermedad de Parkinson. Factores de Riesgo Específicos y No Específicos de la Enfermedad

Leentjens A, Moonen A, Köhler S y colaboradores

Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos

[Modeling Depression in Parkinson Disease: Disease-Specific and Nonspecific Risk Factors]

Neurology 81(12):1036-1043, Sep 2013

Los factores no específicos de enfermedad de Parkinson son marcadores más prominentes de depresión que los factores específicos de enfermedad de Parkinson.

La depresión es el determinante más importante de calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Los síntomas depresivos clínicamente relevantes están presentes en el 35% de las personas con EP. En la población general, los estudios longitudinales encontraron diversos factores de riesgo de depresión como el sexo femenino, la edad avanzada, el estado civil soltero, un bajo nivel de educación, una enfermedad física, antecedentes personales o familiares de depresión, deterioro cognitivo, hábito de fumar y alcoholismo, una infancia con circunstancias adversas, rasgos de la personalidad y forma de hacer frente a las dificultades, los eventos de la vida positivos y negativos. En los ensayos transversales los factores de riesgo de depresión específicos de EP identificados comprenden los síntomas motores graves, la mayor duración de la enfermedad, una etapa de la enfermedad más avanzada, las limitaciones graves en las actividades de la vida diaria, la necesidad de dosis altas diarias de equivalentes de levodopa y la presencia de síntomas no motores como alucinaciones, trastornos del sueño y disautonomía. Pocas investigaciones evaluaron el papel de los factores de riesgo general de depresión en la EP. El objetivo de este estudio fue elaborar un modelo de depresión en la EP y comparar la contribución relativa de los marcadores específicos y no específicos de EP en este modelo.

Métodos

Este estudio se realizó a partir de la base de datos de un ensayo multicéntrico transversal sobre los trastornos de ansiedad en la EP efectuado en 2008 y 2009. La base de datos comprendió 342 pacientes con EP diagnosticada según los criterios clínicos del *Queen Square Brain Bank*. Los participantes provinieron de los departamentos de neurología, psiquiatría y trastornos del movimiento de seis centros de los EE.UU., Europa y Australia y se les realizó una evaluación neurológica y neuropsiquiátrica completa. Se excluyeron los pacientes con otros trastornos neurodegenerativos y con síntomas cognitivos clínicamente relevantes. Se permitió la utilización de medicación neurológica y psicofarmacológica. Las variables demográficas y relacionadas con la enfermedad se evaluaron durante una entrevista clínica no estructurada. Con la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), se evaluó la función motora, la declinación en las actividades de la vida diaria relacionadas con la enfermedad y las complicaciones asociadas con el tratamiento. El estadio de la enfermedad se valoró mediante el sistema de estadificación de Hoehn y Yahr. La función cognitiva y las actividades instrumentales de la vida diaria se evaluaron con el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y la escala de Lawton para las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL). La gravedad de los síntomas depresivos se cuantificó con la escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) de 17 ítems; la ansiedad con la escala *Hamilton Anxiety Rating Scale* puntuada por los médicos. La presencia de trastornos depresivos y de ansiedad definidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, IV edición (DSM-IV) se determinó por el *Mini International Neuropsychiatric Inventory*, en sus secciones de depresión y ansiedad. Los pacientes con EP y fluctuaciones *on/off* se evaluaron durante el estadio *on*.

En cuanto al análisis estadístico, las variables independientes se eligieron sobre la base de su contribución con la depresión en la población general y en la EP según datos de la bibliografía existente. Se realizó un análisis de correlación exploratorio entre todos los parámetros potenciales. Se elaboró un modelo de indicadores y causas múltiples.

Resultados

La población estudiada estuvo compuesta por 207 hombres y 134 mujeres, con una edad promedio de 64.8 años (desviación estándar: 9.2 años). Sobre la base del *Mini International Neuropsychiatric Inventory*, 48 participantes (14.1%) cumplieron los criterios diagnósticos de episodio de depresión mayor, 19 (5.6%) los criterios diagnósticos de distimia y 64 (18.8%) síntomas depresivos clínicamente relevantes, pero no alcanzaron los criterios de episodio depresivo mayor o distimia.

En el modelo teórico inicial, se incluyeron los siguientes parámetros no específicos de EP como edad, sexo, nivel cognitivo, las actividades instrumentales de la vida diaria (puntaje total en la escala IADL),

los antecedentes de depresión, de ansiedad, los antecedentes familiares de depresión y ansiedad. Los parámetros específicos de EP incluidos en el modelo fueron la duración de la enfermedad, la gravedad de los síntomas motores (puntaje total de la sección 3 de la UPDRS), las actividades de la vida diaria específicas de la enfermedad (puntaje total en la sección 2 de la UPDRS), la presencia de fluctuaciones motoras (sección 4 de la UPDRS), la presencia de discinesias (sección 4 de la UPDRS), el uso de levodopa y de un agonista dopaminérgico. El modelo final demostró que el 41% de la varianza en los síntomas depresivos en los pacientes con EP se explicó por nueve variables: seis variables no específicas para EP y tres específicas para la enfermedad. Las variables específicas de EP fueron la mayor duración de la enfermedad, los síntomas motores más graves y el uso de levodopa, mientras que las variables no específicas para EP fueron el sexo femenino, los antecedentes de ansiedad o depresión, los antecedentes familiares de depresión, el peor funcionamiento en las actividades de la vida diaria y el peor nivel cognitivo. Si bien los factores específicos de EP individualmente tuvieron una asociación más sustancial con la depresión, los factores de riesgo no específicos tuvieron una influencia tres veces mayor en el modelo que los factores de riesgo específicos de EP.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran que el 41% de la varianza en los síntomas depresivos en los pacientes con EP se explica por nueve variables: seis variables no específicas para EP y tres específicas para la enfermedad. En este modelo, las variables latentes que representan los factores no específicos de depresión tuvieron una influencia tres veces mayor que las variables latentes de los factores específicos de EP. Sin embargo, las variables manifiestas más significativamente asociadas con depresión en el modelo final fueron los marcadores específicos de EP (el puntaje motor en la UPDRS, el uso de levodopa y la duración de la enfermedad). Tomados en conjunto, tanto las variables no específicas como específicas de EP contribuyeron con la presencia de depresión en la EP, los factores específicos de EP son los que mostraron las asociaciones individuales más sólidas, mientras que los factores no específicos tuvieron un efecto neto mayor sobre la depresión.

Hay poca información publicada sobre la contribución relativa de los factores específicos y no específicos de EP sobre el riesgo de depresión en la EP. Destacan los autores que los hallazgos encontrados en su investigación tienen consecuencias conceptuales importantes en la comprensión de la depresión en la EP. En esta investigación se demostró que los factores específicos de EP si bien son marcadores importantes de depresión, su relevancia solo puede comprenderse en el marco de un enfoque multifactorial de depresión que incluya los marcadores no específicos de EP.

En efecto, los factores específicos de EP se asociaron con depresión, pero su efecto neto es inferior al de los factores de riesgo generales de depresión, que no son

específicos de la EP. Sobre la base de estos resultados, se postula que los pacientes con EP que presentan depresión tienen mayor probabilidad de tener una vulnerabilidad preexistente debida a su exposición a factores de riesgo comunes de depresión, no específicos de la EP. En las investigaciones futuras sobre la etiología de la depresión en la EP debería seguirse un enfoque más amplio que incluya no sólo los factores de riesgo específicos de la EP, sino también los factores de riesgo generales, no específicos de la EP.

En conclusión, en este estudio transversal se demostró que los factores no específicos de EP son marcadores más prominentes de depresión que los factores específicos de EP. Las investigaciones sobre depresión en la EP deberían tener un enfoque más amplio, que no se centre solamente en los factores específicos de la EP, sino que incluya los factores de riesgo generales de depresión, no específicos de EP. La utilización de una estrategia restrictiva limitada solamente a los factores específicos de la EP, oculta la naturaleza completa de las comorbilidades psicopatológicas encontradas en la EP y puede llevar a conclusiones erróneas acerca de los objetivos para la prevención y el tratamiento.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138684

3 - Evaluación mediante Imágenes con Tensor de Difusión de la Sustancia Blanca de Apariencia Normal durante el Envejecimiento y en Individuos con Deterioro Cognitivo Leve de Tipo Amnésico o Enfermedad de Alzheimer

LV P, Huang Y y colaboradores

University of New South Wales, Randwick, Australia

[Diffusion Tensor Imaging Measures of Normal Appearing White Matter in Patients Who Are Aging, or Have Amnesic Mild Cognitive Impairment, or Alzheimer's Disease]

Journal of Clinical Neuroscience 20(8):1089-1094, Ago 2013

El diagnóstico por imágenes con tensor de difusión es una técnica de resonancia magnética nuclear considerada una herramienta importante para monitorear la progresión de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como los efectos del tratamiento administrado.

La afección neurodegenerativa progresiva más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (EA). El deterioro cognitivo leve (DCL) puede considerarse un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la EA. De hecho, la mayoría de los pacientes con DCL de tipo amnésico presentarán EA en el futuro. De acuerdo con los resultados de estudios recientes, los enfermos con EA tienen una alteración de la sustancia gris cortical y de la sustancia blanca subyacente.

El diagnóstico por imágenes con tensor de difusión es una técnica de resonancia magnética nuclear (RMN) que permite detectar la dirección y la magnitud de la difusión de las moléculas de agua, lo cual refleja

la estructura y la morfología cerebral, así como las anomalías de la sustancia blanca. La anisotropía fraccional permite medir la difusión direccional, en tanto que la difusividad media es un indicador de difusión traslacional. Los resultados de diferentes estudios efectuados mediante imágenes con tensor de difusión indicaron una disminución de la anisotropía fraccional y un aumento de la difusividad media en diferentes regiones cerebrales como el hipocampo, la amígdala y los lóbulos frontal y parietal-occipital en pacientes con EA. Asimismo, en dichos sujetos se observó una asociación entre el puntaje obtenido en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y la anisotropía fraccional a nivel del rodete del cuerpo caloso. Lo mismo se verificó al considerar la difusividad media en los tractos cingulados posteriores. Más allá de la atrofia y la lesión de la sustancia blanca, algunos autores informaron una asociación entre la integridad microestructural de la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN) y el desempeño cognitivo.

En el presente estudio se evaluaron sujetos con DCL con el fin de evaluar el deterioro cognitivo relacionado con la progresión de la EA. El objetivo fue conocer la progresión secuencial específica de cada región del tejido cerebral durante la evolución hacia la EA e identificar marcadores potenciales de diferenciación entre el DCL y la EA.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes que referían disfunción cognitiva evaluados en el servicio de neurología del *HeBei General Hospital*, ubicado en China, e individuos provenientes de la comunidad. Los participantes fueron evaluados mediante la MMSE, la *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog), la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) y la *Hachinski Ischemic Scale*. El diagnóstico de EA y DCL fue realizado de acuerdo con los criterios elaborados por el *National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke (NINCDS)-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRD) y los criterios de Petersen.

Participaron 12 individuos con EA y deterioro cognitivo leve a moderado de 63 a 85 años y 12 pacientes con DCL de 61 a 82 años. Asimismo, se incluyeron 12 individuos sanos de 63 a 83 años que conformaron el grupo control. Las regiones de interés evaluadas mediante imágenes con tensor de difusión incluyeron los lóbulos parietal, frontal, occipital y temporal, el rodete del cuerpo caloso y la cápsula interna. Se elaboró un mapeo según la difusividad media y la anisotropía fraccional y se construyó la tractografía correspondiente a las regiones de interés. Finalmente, se estimó el valor promedio de anisotropía fraccional y difusividad media de cada región de interés.

Resultados

El grupo con DCL obtuvo resultados significativamente desfavorables ante la aplicación de la MMSE, la CDR y la ADAS-Cog, en comparación con el grupo control. Dichos resultados fueron aun

más desfavorables en el grupo de pacientes con EA, en comparación con el grupo con DCL. El resultado correspondiente al reconocimiento de palabras, evaluado mediante la ADAS-Cog, fue significativamente desfavorable entre los pacientes con EA en comparación con aquellos con DCL. Estos últimos no presentaron diferencias al respecto en comparación con el grupo control. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en términos de edad, sexo y nivel educativo.

Los valores de anisotropía fraccional correspondientes al lóbulo parietal predijeron significativamente el desempeño cognitivo, tanto al considerar el desempeño general como las funciones cognitivas específicas. La anisotropía fraccional correspondiente a los lóbulos parietal y temporal se relacionó con el desempeño cognitivo general y correspondiente al reconocimiento de palabras. La anisotropía fraccional correspondiente al lóbulo parietal y la difusividad media correspondiente al rodete del cuerpo caloso predijeron el resultado correspondiente al reconocimiento de palabras.

Se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en términos de anisotropía fraccional en la SBAN del lóbulo frontal, parietal y temporal y de difusividad media de la SBAN del rodete del cuerpo caloso y los lóbulos frontal y parietal. El valor de anisotropía fraccional fue bajo en la mayoría de las regiones de SBAN evaluadas en pacientes con EA en comparación con el grupo control. Esto indica la existencia de anomalías corticales múltiples de la sustancia blanca en presencia de EA. La anisotropía fraccional a nivel de la SBAN cortical disminuyó en forma secuencial en el grupo control, con DCL y con EA. El valor de anisotropía fraccional disminuyó significativamente en la corteza parietal de las personas con DCL, en comparación con el grupo control. Esto permite sugerir que los pacientes con DCL presentan una alteración limitada de la sustancia blanca. La difusividad media fue más sensible para diferenciar los sujetos con DCL de los pacientes con EA. Dichos valores fueron significativamente elevados en presencia de EA, en comparación con el DCL en la SBAN de los lóbulos frontal y parietal. La difusividad media correspondiente a la SBAN de los lóbulos frontal y parietal y del rodete del cuerpo caloso difirió significativamente entre los pacientes con EA y aquellos con DCL y fue de utilidad para diferenciar dichos grupos.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, las anomalías microestructurales de los lóbulos temporal y parietal detectadas mediante imágenes con tensor de difusión se asociaron con la progresión de la enfermedad. Las anomalías microestructurales del rodete del cuerpo caloso se relacionaron con el deterioro cognitivo, en tanto que la difusividad media correspondiente al rodete del cuerpo caloso permitió diferenciar a los pacientes con DCL de los individuos

con EA. La disminución de la anisotropía fraccional en las regiones corticales se asoció con la disfunción de las redes neurales observada durante los primeros estadios de la EA. Los valores de anisotropía fraccional correspondientes a la SBAN parietal guardaron el mayor nivel de correlación con el funcionamiento cognitivo general. En coincidencia, la SBAN parietal tiene una conexión estructural significativa con la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada anterior, la precuña, el hipocampo y el parahipocampo y cumple un papel importante en términos de procesamiento semántico y del lenguaje, entre otras funciones cognitivas. Por este motivo, la afección de la SBAN parietal resulta en un cuadro de disfunción cognitiva generalizada. Asimismo, la alteración de la sustancia blanca del rodete del cuerpo caloso posterior se asocia con trastornos del recuerdo y del reconocimiento de las palabras.

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, la disminución de la anisotropía fraccional en el grupo con DCL, en comparación con el grupo control, y en el grupo con EA, en comparación con el grupo con DCL, predijo la conversión del DCL en EA. En caso de EA se observó una disminución de los valores de anisotropía fraccional y un aumento de los valores de difusividad media en comparación con los pacientes con DCL. Dichos cambios se vincularían con la alteración de la difusión del agua en el tejido cerebral debido a la acumulación de placas seniles y haces neurofibrilares, a los procesos inflamatorios y a la degeneración Walleriana. Este tipo de degeneración es responsable de la destrucción del rodete del cuerpo caloso en sujetos con EA.

La realización de pruebas neuropsicológicas permite distinguir los pacientes con DCL de aquellos con EA. No obstante, requiere un tiempo considerable y en muchos casos no es bien tolerada por los ancianos. Además, existen factores de confusión que pueden afectar los resultados. Los hallazgos del presente estudio indican que la difusividad media del rodete del cuerpo caloso es un biomarcador que permite distinguir los pacientes con DCL de los enfermos con EA. Esto resulta útil para aplicar estrategias preventivas e identificar las personas que cursan el pródromo de la EA.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su diseño transversal y la inclusión de una cantidad limitada de participantes. No obstante, los resultados obtenidos permiten indicar que la evaluación de la SBAN parietal predice el desempeño cognitivo general. Asimismo, la difusividad media a nivel del rodete del cuerpo caloso es un biomarcador que permite distinguir los enfermos con DCL de los pacientes con EA. Los autores concluyen que las imágenes con tensor de difusión son una herramienta importante para monitorear la progresión de los individuos con EA, así como los efectos del tratamiento administrado. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.



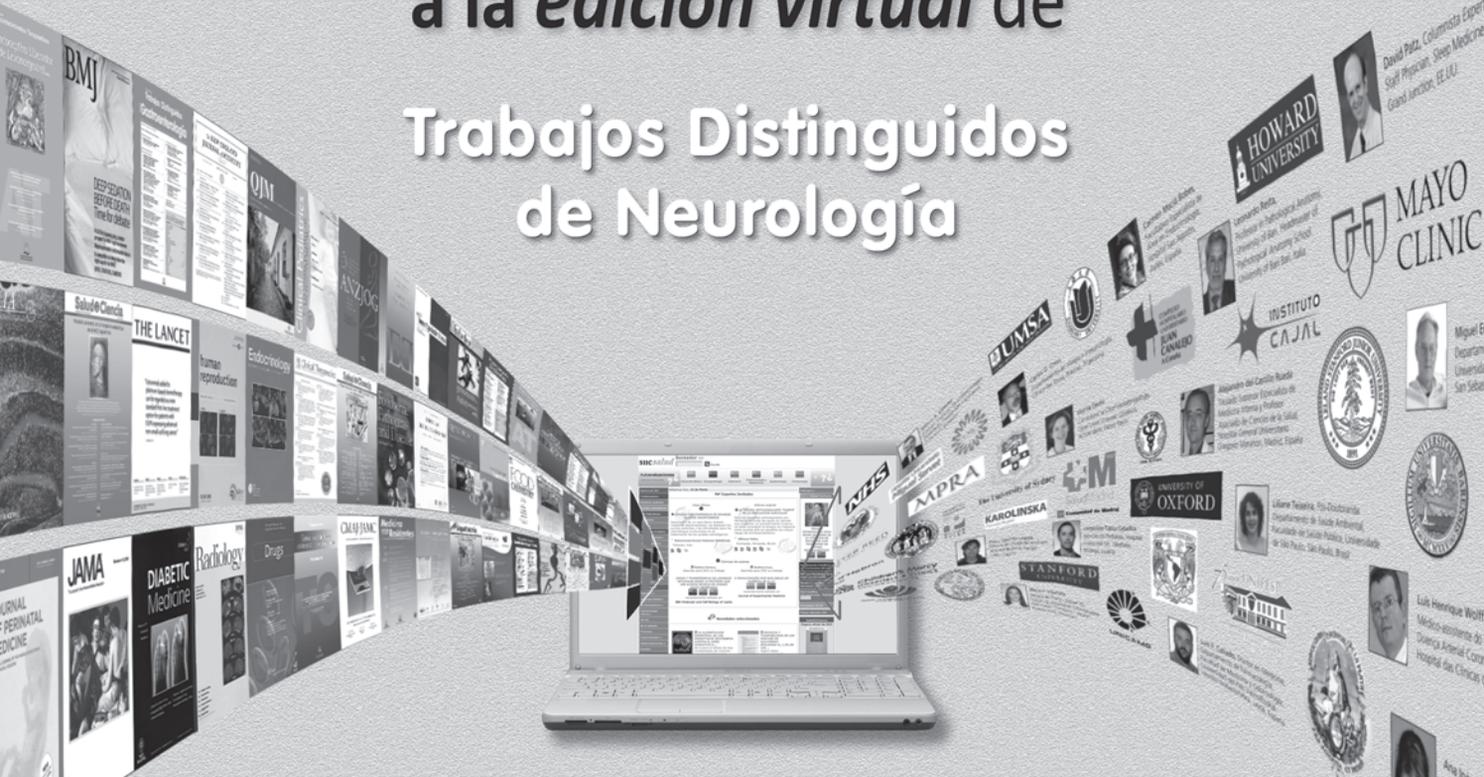
Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138679

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

4 - Metabolismo Prefrontal Dorsomedial y Desconocimiento de las Características Actuales de los Rasgos de Personalidad en la Enfermedad de Alzheimer

Jedidi H, Feyers D, Bastin C y colaboradores

University of Liège, Lieja, Bélgica

[Dorsomedial Prefrontal Metabolism and Unawareness of Current Characteristics of Personality Traits in Alzheimer's Disease]

Social Cognitive and Affective Neuroscience, Sep 2013

Para las características actuales de la personalidad de pacientes con enfermedad de Alzheimer, la anosognosia parece relacionarse con una alteración de la toma de perspectiva de otra persona.

Si bien el déficit cognitivo es un criterio mayor en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA), también los pacientes pueden presentar modificaciones en la personalidad, y esto puede suceder aun antes de la detección del compromiso cognitivo.

En la EA, se observa, con frecuencia, anosognosia, es decir, una falta de conciencia respecto del deterioro cognitivo. En un estudio reciente, los pacientes con EA tendieron a describir su personalidad tal como era antes del inicio de la demencia.

En cuanto a los síntomas cognitivos, la anosognosia parece relacionarse con una pérdida de la memoria y de la función ejecutiva. Recientes datos de neuroimagen parecen vincular la anosognosia a estructuras temporales mediales, corteza orbitofrontal, corteza cingulada ventromedial prefrontal y posterior, *sulcus* frontal superior y unión temporoparietal. Cuando los pacientes con EA refirieron opiniones sobre sí mismos con adjetivos de rasgos de personalidad, también se observó una activación de la corteza prefrontal dorsomedial.

La hipótesis más frecuente respecto de la anosognosia en la EA es que los pacientes basan sus juicios u opiniones en información pasada y no actualizada.

Por ello, los autores llevaron a cabo un estudio para describir en forma precisa la falta de conciencia de las características actuales de los rasgos de personalidad en una población de 37 pacientes con EA, mediante un método basado en un cuestionario validado, que consistió en comparar la percepción de los pacientes con respecto a sus rasgos de personalidad con puntuaciones aportadas por sus familiares. Además, los investigadores exploraron el correlato metabólico cerebral de la falta de conciencia de las características actuales de los rasgos de personalidad en la EA mediante tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en reposo. Se anticipó una correlación entre las regiones que se encontraron con la representación de los rasgos personales, como la corteza prefrontal ventromedial (CPV), la corteza prefrontal dorsomedial (CPD), el giro frontal superior y la unión temporoparietal.

Materiales y métodos

Se incorporaron 37 pacientes con probable EA del Hospital Universitario de Lieja, Bélgica. Los diagnósticos se realizaron mediante entrevistas con el paciente y sus familiares, evaluación neuropsicológica y análisis de laboratorio y neuroimágenes. Los investigadores emplearon FDG-PET como biomarcador que, en los pacientes con EA, mostró un patrón típico con disminución del metabolismo a nivel de la corteza cingulada posterior y temporoparietal. El grupo control incluyó a 25 pacientes ancianos sanos, sin antecedentes de deterioro cognitivo.

Con respecto a las características demográficas, los pacientes con EA eran de mayor edad y tenían menor nivel educativo que los controles.

El cuestionario comprendía 40 adjetivos de rasgos de personalidad. Los participantes debían evaluar en qué medida los adjetivos correspondían a su propia personalidad mediante la selección de 4 posibilidades ("para nada", "un poco", "bastante bien" y "totalmente"). En primer lugar, los sujetos evaluaron su personalidad actual (S1). Por ejemplo, debían responder a la pregunta: "Actualmente, ¿soy agresivo?". En segundo lugar, debían evaluar su personalidad pasada (S1 previa): "¿Hace 10 años, era yo agresivo?". Para evaluar el estadio de predemencia, los investigadores emplearon un intervalo de 10 años. En tercer lugar, los sujetos debían tomar la perspectiva de sus familiares para evaluar su personalidad (PP1). De este modo, respondieron al interrogante: "De acuerdo con mi familiar, ¿soy agresivo?". El cuestionario fue completado también por los parientes, quienes debieron evaluar la personalidad actual (R2) y pasada (R2 previa).

Las respuestas de los sujetos y sus familiares recibieron una puntuación de 1 a 4 (1: "para nada", 2: "un poco", 3: "bastante bien" y 4: "totalmente"). Para cada ítem se calculó la diferencia entre las respuestas del sujeto y de su pariente, y los investigadores calcularon la suma de los valores absolutos para todas las diferencias para los 40 adjetivos de rasgos de personalidad. El puntaje de discrepancia comprendió la suma de las diferencias dividida por 120 (máxima diferencia posible).

Los investigadores obtuvieron una serie de 6 puntajes de discrepancia. En primer lugar, se obtuvo una medición de anosognosia por la diferencia entre las respuestas de los sujetos y de sus familiares para el período actual (S1-R2). A mayor puntaje de discrepancia, menor conocimiento tenía el individuo de las características actuales de sus rasgos de personalidad. El segundo puntaje de discrepancia fue calculado como la diferencia entre las respuestas del pariente para el presente y el pasado (R2-R2 previa). Para el tercer puntaje de discrepancia, los investigadores compararon las respuestas de los sujetos para el presente y el pasado (S1-S1 previa). El cuarto puntaje incluyó la diferencia entre las respuestas del individuo para el período presente y las respuestas del pariente para el período pasado (S1-R2 previa). Un resultado cercano a cero indicaba que la persona se veía a sí misma como su pariente creía que él o ella

eran 10 años atrás. El quinto puntaje de discrepancia comprendió la percepción del sujeto de sus rasgos de personalidad pasados. Las respuestas de los individuos para el período pasado (S1 previa) se compararon con las respuestas de su familiar para el mismo período (R2 previa). El último puntaje abarcó la capacidad de tomar la perspectiva de otra persona. Consistió en la diferencia entre las respuestas que dio el sujeto al tomar la perspectiva de una tercera persona (PP1) y las respuestas del pariente (R2) para el presente.

Resultados

El análisis del puntaje de discrepancia para medir anosognosia (S1 frente a R2) mostró que incluso los controles no se veían exactamente cómo los familiares los percibían en la actualidad. La comparación entre controles y pacientes con EA mostró que la anosognosia para las actuales características de los rasgos de personalidad fue mayor en pacientes con EA que en el grupo control. Estos resultados sugieren que los pacientes con EA tenían menos conciencia de las actuales características de sus rasgos de personalidad que los controles.

Con respecto a los cambios de personalidad, en el grupo control, el puntaje respecto de la modificación de las características de personalidad percibidas por el familiar (R2 frente a R2 previa) fue diferente de cero. Esto señala que los ancianos normales tenían probabilidad de haber experimentado una modificación en la personalidad durante 10 años. Los puntajes fueron significativamente diferentes para los pacientes con EA y los controles. Los pacientes con EA experimentaron mayores cambios de personalidad en los últimos 10 años que los controles, de acuerdo con sus familiares. Los investigadores observaron una correlación positiva entre los puntajes de discrepancia que midieron anosognosia y los cambios de personalidad. Algunos pacientes presentaban anosognosia considerable para las características actuales de sus rasgos de personalidad aun cuando los cambios en la personalidad en los últimos 10 años eran leves.

Con respecto a los cambios de personalidad autoinformados, la comparación entre las respuestas de los controles respecto de sus características actuales y previas de personalidad (S1 frente a S1 previa) no resultó perfecta. Sus parientes informaron cambios de personalidad, lo que sugiere que los controles también percibieron algunos cambios en su propia personalidad en 10 años. No se observaron diferencias en los puntajes de discrepancia para los pacientes con EA y los controles. Esto significa que los pacientes con EA informaron un similar grado de modificación de su propia personalidad que el grupo control.

Con respecto a la dependencia al pasado, los controles no se basaron en su personalidad previa para las opiniones actuales (S1 frente a R2 previa). Es decir que no evaluaron su personalidad actual como la percibían sus familiares hacía 10 años. Los puntajes de discrepancia para los pacientes con EA no difirieron de los de los controles. Al contrario de lo previsto, los pacientes con EA temprana no describieron las

características actuales de su personalidad como los parientes los percibían 10 años antes.

La percepción de los controles de su personalidad pasada no coincidió completamente con el punto de vista de sus parientes para el mismo período. La comparación de los pacientes con los controles no mostró diferencias de grupo. Por lo tanto, el concepto de los pacientes con EA de sus rasgos de personalidad pasados (S1 previa frente a R2 previa) fue comparable al de los controles. En consecuencia, los pacientes pudieron juzgar en forma precisa sus rasgos de personalidad previos.

De acuerdo con la comparación del puntaje de discrepancia de los controles (PP1 frente a R2) con el parámetro, el grupo control no pudo tomar el punto de vista de sus familiares en forma precisa. La toma de perspectiva de los pacientes se vio afectada en comparación con los controles, lo que implica que presentaron dificultades significativas para tomar la perspectiva de sus parientes para evaluar sus rasgos de personalidad.

En el análisis de regresión, tanto la alteración de la toma de perspectiva como la dependencia en el pasado predijeron en forma significativa la anosognosia en los pacientes.

Con respecto a los resultados de FDG-PET, el puntaje de discrepancia de anosognosia de los pacientes presentó una correlación negativa con el metabolismo en la corteza dorsomedial prefrontal y en el *sulcus* frontal superior izquierdo.

Discusión

Los pacientes con EA temprana, al igual que los controles, tenían noción de su personalidad pasada e informaron algunos cambios en su personalidad en 10 años. Además, los pacientes con EA mostraron anosognosia para las características actuales de sus rasgos de personalidad y para cambios de personalidad en 10 años (de acuerdo con lo referido por los parientes) y alteración de la capacidad de tomar la perspectiva de otra persona. Los estudios de imágenes con FDG-PET mostraron que la corteza dorsomedial prefrontal fue menos activa en pacientes con menos conciencia de sus actuales características respecto de rasgos de personalidad.

Los autores resaltan que estos hallazgos apoyan observaciones previas de que la anosognosia en la EA no afecta los dominios no cognitivos como la personalidad. La capacidad de tomar la perspectiva de otra persona es importante para formar la autopercepción. El déficit en este dominio en los pacientes con EA sugiere que no pueden modular la evaluación de su propia personalidad mediante el reconocimiento de las observaciones de sus familiares.

Los pacientes pudieron evaluar su personalidad previa tan bien como los controles, lo que sugiere que tuvieron acceso a información sobre su pasado. Más aún, no dependieron del pasado para sus opiniones actuales y el puntaje para cambios de autoinforme sugiere que discriminaron la información del pasado de la del presente respecto de su personalidad.

En relación con los estudios metabólicos de imagen, las observaciones sugieren que el puntaje diferencial para el juicio de los pacientes y sus familiares que refleja anosognosia se relaciona con regiones implicadas en la evaluación de perspectivas alternativas.

Conclusión

En resumen, los pacientes con EA presentaron anosognosia para las características actuales de su personalidad, debido a una alteración de la toma de perspectiva de otra persona.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/138686

5 - La Resistencia al Tratamiento Antidepresivo se Asocia con Polimorfismos en el Gen de la Leptina, con Menor Expresión de ARN Mensajero de la Leptina y con Niveles Séricos de Leptina más Bajos

Kloiber S, Ripke S, Lucae S

Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Alemania

[Resistance to Antidepressant Treatment is Associated with Polymorphisms in the Leptin Gene, Decreased Leptin mRNA Expression, and Decreased Leptin Serum Levels]

European Neuropsychopharmacology 23(7):653-662, Jul 2013

En los pacientes con depresión, la respuesta al tratamiento con fármacos antidepresivos se vincula con ciertos polimorfismos de nucleótidos únicos del gen de la leptina. El estudio farmacogenético, por lo tanto, podría ser potencialmente útil en la clínica para identificar a los enfermos que presentan una menor probabilidad de remisión.

La leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo, cumple un papel decisivo en la regulación del metabolismo energético central. El gen de la leptina de los seres humanos se localiza en el cromosoma 7q.31.3. La deficiencia de la leptina o de su receptor (LEPR) se asocia con obesidad grave y con disfunción de la hipófisis.

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza no sólo por los síntomas psiquiátricos, sino también por manifestaciones vegetativas, por ejemplo pérdida de apetito y de peso, trastornos del sueño y compromiso cognitivo. Asimismo, diversos trabajos demostraron anomalías en los mecanismos de señalización hipotalámica de los glucocorticoides y trastornos en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (EHHA) en los enfermos con TDM. Los trabajos más recientes confirmaron la participación de múltiples genes en la enfermedad; asimismo, se individualizaron algunos genotipos específicos, asociados con la respuesta al tratamiento antidepresivo.

Numerosos ensayos clínicos y epidemiológicos revelaron una asociación entre el TDM y la obesidad; sin embargo, los resultados de los estudios fueron disímiles en términos de los niveles de leptina.

La leptina ejerce múltiples funciones metabólicas y en el sistema nervioso central, por ejemplo, en el sueño y en la función cognitiva. Sobre la base de los hallazgos en animales, se considera que la leptina ejerce efectos antidepresivos.

En el presente trabajo se analizó la posible vinculación entre los polimorfismos del gen de la leptina, la expresión de ARN mensajero de la leptina en los linfocitos, los niveles séricos de la leptina, el TDM y la respuesta al tratamiento antidepresivo, para lo cual se utilizaron datos proporcionados por el *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression* (GENDEP) de 2010, el cual mostró una asociación entre el polimorfismo de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) rs10487506 y la respuesta a la terapia con antidepresivos tricíclicos, y del *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR D).

Pacientes y métodos

La cohorte de exploración abarcó a 338 sujetos que participaron en el *Munich Antidepressant Response Signature* (MARS) entre 2000 y 2006. Los pacientes habían presentado trastorno unipolar recurrente (85.2%) o un episodio de depresión en el contexto de trastorno bipolar (14.8%). Los diagnósticos psiquiátricos se basaron en los criterios del DSM-IV de 1994. Sin embargo, se excluyeron los enfermos con depresión asociada con otros trastornos o con adicción a drogas o alcohol. Se incluyeron 346 controles, en quienes se descartó la presencia de trastornos afectivos o de ansiedad mediante el *Composite International Diagnostic Screener*. Todos los participantes eran caucásicos. Los enfermos fueron comparables a los controles en términos de la edad y el sexo.

La gravedad de los trastornos psiquiátricos se determinó con la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) de 21 secciones, realizada en el transcurso de los primeros 5 días que siguieron a la internación. Se excluyeron los enfermos con un puntaje de 14 o más bajo. En los 251 pacientes restantes, se repitieron los estudios en forma semanal, hasta la semana 6 y, luego, cada dos semanas hasta el momento del alta. Los enfermos fueron tratados con antidepresivos, según criterio del profesional. El 67% recibió un único agente antidepresivo por más de 4 semanas, el 16% recibió estabilizantes del estado de ánimo y el 17% fue tratado con agentes antipsicóticos en combinación con antidepresivos. Al 40% de los enfermos se le administró, también, benzodiazepinas en los primeros días de la internación. Se tuvieron en cuenta el índice de masa corporal (IMC) al momento del ingreso y los cambios en el peso corporal, registrados durante la internación.

La población de confirmación estuvo integrada por 358 participantes del MARS, incorporados entre 2006 y 2009. El análisis global se efectuó en las dos cohortes, con 609 sujetos.

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

Se analizaron 17 SNP en el gen de la leptina, mediante espectrometría de masa MALDI-TOF; se analizaron dos bloques con distintos SNP y regiones del gen de la leptina. La calidad del estudio genotípico se confirmó con análisis de haplotipos, el equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento (DL) en dos bloques de SNP. Se midieron los niveles séricos de la leptina, mediante radioinmunoensayo, y la expresión de ARN mensajero de la leptina en los linfocitos.

La respuesta al tratamiento se evaluó con distintas variables, por ejemplo, el tiempo hasta la respuesta parcial (reducción del puntaje de la HAMD en 25% o más), el intervalo hasta la respuesta (disminución del puntaje de la HAMD de 50% o más), la remisión (puntaje < 10 en la HAMD), el número de intentos terapéuticos y la evolución de la psicopatología entre el momento de la internación y la sexta semana. En los análisis estadísticos, se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el IMC, la función cognitiva (valorada con la *Wechsler Memory Scale* [WMS-R]), los años de educación y el número de fármacos utilizados. Las relaciones entre el fenotipo y el genotipo se analizaron con modelos ANOVA.

Resultados

Se detectaron asociaciones significativas entre la respuesta al tratamiento y 10 SNP; 7 de estas vinculaciones permanecieron importantes en los modelos con ajuste. Sin embargo, el SNP asociado más fuertemente con la respuesta a la terapia fue el rs10487506, el cual se hereda en forma autonómica recesiva. Un porcentaje considerablemente más bajo de los pacientes portadores del genotipo AA de dicho SNP alcanzó la remisión.

Los enfermos portadores del genotipo AA del SNP rs10487506 tuvieron índices más bajos de remisión o evolución menos favorable en respuesta al tratamiento con antidepresivos tricíclicos y mirtazapina. Los haplotipos AAGACG en el bloque 1 de DL y el haplotipo AAG en el bloque 2 fueron los que se asociaron más fuertemente con la respuesta al tratamiento (índices de remisión; $p = 0.0032$ o $p = 0.0066$, en orden respectivo).

En la muestra para la confirmación, los índices de remisión también fueron inferiores en los portadores del genotipo AA del rs10487506, aunque las diferencias sólo fueron significativas para los antidepresivos tricíclicos. En la cohorte total, la menor respuesta se registró en todos los enfermos, como también en el subgrupo tratado con antidepresivos tricíclicos.

En el metanálisis de farmacogenética de los estudios GENDEP, STAR D y MARS, no se confirmó la asociación entre la respuesta al tratamiento antidepresivo y el rs10487506. En cambio, se identificaron otros 4 SNP (rs6979832; $p = 0.003$; rs2167289, $p = 0.005$; rs11764840, $p = 0.001$ y rs10954172, $p = 0.001$), asociados con la remisión después de 12 semanas de tratamiento. Estos SNP no estuvieron en DL con el rs10487506.

Los enfermos con el genotipo AA del SNP rs4731423 tuvieron un menor rendimiento en la prueba de

memoria a corto plazo, al momento de la internación; los sujetos con el genotipo AA del rs3828942 presentaron menor atención selectiva. Los datos en conjunto revelaron una asociación importante entre todos los polimorfismos evaluados en el gen de la leptina y el rendimiento cognitivo ($p = 0.0017$).

Los niveles séricos de la leptina al momento de la internación fueron sustancialmente más bajos en los enfermos que no presentaron remisión ($n = 49$; $13 \pm 9.37 \mu\text{g/l}$) en comparación con los pacientes que respondieron al tratamiento ($n = 34$; $15.57 \pm 16.05 \mu\text{g/l}$) en los modelos con ajuste según la edad, el sexo y el IMC ($p = 0.0037$).

La concentración basal de la leptina se asoció en forma positiva con el IMC (coeficiente de correlación [CC] = 0.72; $p = 3.62 \times 10^{-14}$). Los niveles fueron considerablemente más altos en las mujeres, luego del ajuste por la edad y el IMC. También, se observaron asociaciones sustanciales entre los cambios en los niveles de la leptina y las modificaciones en el peso corporal, durante la internación (CC = 0.73; $p = 7.91 \times 10^{-12}$). Sin embargo, los niveles de la leptina no se vincularon con los SNP.

La expresión genética se valoró en 12 pacientes que respondieron y en otros 12 enfermos que no respondieron al tratamiento. Los últimos tuvieron una declinación significativa en la expresión de ARN mensajero durante la terapia, en tanto que no se observaron cambios importantes en los enfermos con remisión clínica. En las comparaciones de la quinta semana, la expresión de ARN mensajero de la leptina tendió a ser más alta en los enfermos que respondieron al tratamiento. No se registraron asociaciones entre los SNP del gen de la leptina y la expresión génica. Los SNP rs3828942 y rs4731429 se vincularon con el IMC.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio sugieren una correlación entre los polimorfismos del gen de la leptina, la resistencia al tratamiento con fármacos antidepresivos y los trastornos cognitivos, en los enfermos con TDM. Independientemente del genotipo, los niveles séricos de leptina y la expresión de ARN mensajero de la leptina estuvieron reducidos en los pacientes con menor respuesta a la terapia.

La interacción entre el genotipo rs10487506 y la respuesta al tratamiento fue más fuerte para los antidepresivos tricíclicos, tal como se refirió en el proyecto GENDEP. No obstante, los genotipos de riesgo de resistencia al tratamiento en el GENDEP no concordaron con los resultados obtenidos en la presente investigación; la vinculación entre el rs10487506 y la respuesta global a la terapia no se repitió en el metanálisis del GENDEP, STAR D y MARS. Sin embargo, 4 SNP cercanos al rs10487506 se asociaron en forma sustancial con la variable.

Es sabido que la leptina ejerce fuertes efectos sobre el sistema neuroendocrino y sobre el EHHA; incluso, se ha sugerido que el beneficio asociado con los antidepresivos obedecería, al menos en parte, a la normalización de la hiperactividad del EHHA.

Se encontraron asociaciones importantes entre los SNP en el gen de la leptina y el rendimiento cognitivo (memoria y atención) en los sujetos con TDM. Los genotipos estuvieron en DL con los alelos asociados con la resistencia al tratamiento con antidepresivos. La mayor incidencia de depresión en los pacientes con obesidad podría ser atribuible a la resistencia del receptor de la leptina en estos individuos, un factor biológico común que explicaría la relación entre la obesidad y la depresión.

La identificación de los enfermos con TDM y un mayor riesgo de falta de respuesta a la terapia y de deterioro cognitivo, mediante el análisis genético y de los marcadores biológicos, podría ser de relevancia clínica en el futuro cercano.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138681

6 - Síntomas no Motores en la Enfermedad de Parkinson. Expansión de la Visión sobre la Enfermedad de Parkinson más allá del Mero Problema Dopaminérgico Motor

Sung V, Nicholas A

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: Expanding the View of Parkinson's Disease beyond a Pure Motor, Pure Dopaminergic Problem]

Neurologic Clinics 31(S3):1-16, Ago 2013

La fisiopatología de la enfermedad de Parkinson se extiende más allá de la vía dopaminérgica nigroestriada y resulta en síntomas no motores además de los síntomas motores. El empleo de estrategias terapéuticas basadas en la serotonina y la noradrenalina, además de la dopamina, puede conferir un control más adecuado de la diversidad de síntomas observados en la mayoría de estos pacientes.

La enfermedad de Parkinson (EP) suele identificarse primariamente por los síntomas motores cardinales que comprenden temblor, bradicinesia, rigidez muscular e inestabilidad de la marcha. El tratamiento actual se basa fundamentalmente en mejorar el tono del sistema dopaminérgico y el objetivo principal es mejorar los síntomas motores. No obstante, existe creciente interés en el reconocimiento de los síntomas no motores, debido a que tienen impacto sobre la calidad de vida.

Perspectiva general de los síntomas no motores

Los síntomas no motores comprenden: disfunción autonómica, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, alteraciones cognitivas, dolor y trastornos sensitivos. Los tres primeros son los más frecuentes. También hay síntomas no motores asociados con la farmacoterapia, como los trastornos del control de impulsos y la psicosis.

Disfunción autonómica

Esta alteración, que afecta a más del 70% de los pacientes en todos los estadios de la EP, abarca disfunción gastrointestinal, genitourinaria y cardiovascular con hipotensión ortostática.

La disfunción gastrointestinal, en particular la constipación, es uno de los síntomas no motores más comunes, con una prevalencia de entre 50% y 70% y suele preceder a la aparición de síntomas motores. Otro síntoma frecuente es la sialorrea, con una prevalencia mayor del 40%, que se considera secundaria tanto a la disminución de la deglución voluntaria como al incremento de la producción de saliva. Son menos frecuentes la evacuación intestinal incompleta (30%) y la incontinencia intestinal (8%).

La disfunción genitourinaria comprende urgencia, frecuencia e incontinencia miccional, así como disfunción sexual.

Con respecto a la disfunción cardiovascular, la desnervación simpática cardíaca es al menos parcialmente causa de la hipotensión ortostática, la disnea de esfuerzo y la fatiga. La hipotensión ortostática suele presentarse en etapas más avanzadas de la enfermedad y puede resultar en hipoperfusión cerebral, lo que puede afectar la cognición, y producir síncope y caídas. Además, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos pueden agravar este cuadro.

Disfunción cognitiva

La disfunción cognitiva puede presentarse en diversos grados e incluye bradifrenia o lentitud de pensamiento y disfunción ejecutiva, como alteración en la planificación y conductas dirigidas a una meta. Cuando alcanza el nivel de deterioro en las actividades de la vida diaria, se clasifica como demencia de la EP, que no suele afectar la memoria a corto plazo ni otras características corticales como afasia y apraxia.

Trastornos del sueño

Las alteraciones asociadas con la EP comprenden trastorno conductual del sueño REM, síndrome de las piernas inquietas, movimientos periódicos de los miembros, insomnio y somnolencia diurna excesiva. El trastorno conductual del sueño REM suele preceder a la aparición de síntomas motores y ha sido evaluado como predictor de la aparición de EP.

Trastornos del estado de ánimo

En la EP, los trastornos del estado de ánimo comprenden primariamente depresión y ansiedad, pero puede presentarse psicosis y apatía.

Síntomas no motores secundarios a farmacoterapia

Los trastornos del control de impulsos pueden asociarse con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y pueden incluir juego patológico, hipersexualidad, compras compulsivas e ingesta compulsiva.

Además, pueden presentarse sueños vívidos y psicosis franca como resultado de la terapia de

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

reemplazo dopaminérgica. La psicosis puede tener lugar en hasta un tercio de los pacientes con EP. Los síntomas psicóticos más frecuentes incluyen alucinaciones, delirio e ilusiones. Las alucinaciones suelen no ser amenazantes y de carácter visual, en contraposición con las alucinaciones auditivas frecuentemente observadas en trastornos psiquiátricos primarios. Las alucinaciones visuales más frecuentes incluyen insectos, pequeños animales o personas, incluyendo niños. También puede presentarse psicosis en pacientes con EP en el contexto de deshidratación o infecciones.

Fisiopatología de los síntomas motores y no motores en la EP

El concepto tradicional de que la EP es causada por el déficit dopaminérgico puro que se inicia en la sustancia negra es insuficiente para explicar los síntomas no motores. La EP se asocia con la alteración de múltiples neurotransmisores, desde a la corteza hasta el tallo cerebral y aun fuera del sistema nervioso central (SNC).

La hipótesis de que la EP comprende primariamente un déficit de dopamina debido a la alteración de la vía nigroestriada fue cuestionada cuando Braak y Braak introdujeron su sistema de estadificación patológico, con un estadio 1 con deterioro inicial en el tallo cerebral caudal o el bulbo olfatorio. Esto se manifiesta clínicamente por la pérdida olfatoria que aparece en estadios preclínicos de la EP. Con respecto a la disfunción gastrointestinal, se encontró aumento de los cuerpos de Lewy en el plexo mientérico del tracto gastrointestinal en pacientes con EP. Esto sugiere que las alteraciones de la EP se extienden más allá del cerebro y podrían preceder a la alteración del SNC.

El estadio 2 de Braak comprende la progresión del deterioro al tallo cerebral inferior, donde se hallan núcleos no dopaminérgicos. Por ejemplo, se ha observado alteración de las células productoras de noradrenalina del *locus coeruleus* de la protuberancia dorsal y de la formación reticular del bulbo raquídeo. Estos núcleos desempeñan un papel importante en el control autonómico central y están implicados en la patogenia de la disfunción autonómica. Además, la afección del sistema de noradrenalina y serotonina ha sido implicada en la aparición de los trastornos del estado de ánimo de la EP.

Los estadios 3 y 4 de Braak describen la progresión del deterioro del mesencéfalo, especialmente la sustancia negra, donde la pérdida de células dopaminérgicas ha sido relacionada con los síntomas motores cardinales de temblor, rigidez y bradicinesia. En este estadio, la EP pasa de trastorno premotor a motor y suele realizarse el diagnóstico. Sin embargo, la disminución de dopamina parece influir también sobre los síntomas no motores, como los trastornos del sueño, dado que la dopamina actúa como modulador del ciclo sueño-vigilia.

En los estadios finales (estadios de Braak 5 y 6) se produce progresión a las estructuras límbicas y la corteza. Se ha sugerido que la presencia de cuerpos

de Lewy en la corteza es una causa primaria de la disfunción cognitiva, sumada a la disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa, una enzima clave en la síntesis de acetilcolina. El compromiso del sistema límbico ha sido implicado en los trastornos del estado de ánimo y la psicosis.

La levodopa sigue siendo el fármaco de referencia de la farmacoterapia; esta molécula precursora es convertida a dopamina por la enzima descarboxilasa de ácidos aromáticos (DCAA). Existe una teoría de que gran parte de esta conversión se produce en las terminales serotoninérgicas del cuerpo estriado, lo que podría derivar en la síntesis de dopamina a expensas de la serotonina, lo que puede a su vez exacerbar el déficit de serotonina en los pacientes con EP tratados con levodopa.

Otro grupo de núcleos que contienen DCAA son las neuronas productoras de noradrenalina del *locus coeruleus* y de la formación reticular medular, que también se ven directamente afectados en la EP. La noradrenalina sintetizada en el *locus coeruleus* influye sobre la actividad en los núcleos caudado y *accumbens*, que están implicados en numerosas conductas, como la proclividad a la adicción, lo que puede explicar los trastornos de control de impulsos observados con la terapia de reemplazo con dopamina.

Los síntomas no motores también pueden aparecer como consecuencia de la farmacoterapia. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos ha sido relacionado con la aparición de trastornos del control de los impulsos y el tratamiento con levodopa puede causar fenómeno del *wearing off* o desaparición del efecto del fármaco con fluctuaciones de síntomas no motores y síntomas motores.

Los núcleos que producen dopamina, así como aquellos que no lo hacen, tienen interconexiones complejas y están sujetos a regulación cortical. Por tanto, la verdadera fisiopatología de los síntomas no motores parece ser más multifactorial que basada en lesiones únicas.

Evaluación de los síntomas no motores

El tratamiento exitoso de la EP incluye la evaluación de los síntomas no motores además de los síntomas motores. De hecho, en las recientes *American Academy of Neurology Parkinson's Disease Quality Measures*, la mitad de las preguntas abordan los síntomas no motores.

Un método frecuente comprende el empleo de cuestionarios validados. Se ha observado que su empleo puede detectar síntomas no motores no declarados durante la evaluación clínica.

El cuestionario de síntomas no motores más comúnmente empleado es el NMS-Q (*Non-Motor Symptoms Questionnaire*), con una sensibilidad del 63.4% y una especificidad del 88.5% para todos los síntomas no motores. También se creó la escala para médicos NMS-S (*Non-Motor Symptoms Scale*) para evaluar la frecuencia y la gravedad de estos problemas en los pacientes con EP.

Asimismo, existen cuestionarios más amplios que evalúan la calidad de vida en general, así como cuestionarios más específicos que abordan síntomas en particular.

Además de examinar la presencia de síntomas no motores, muchos de estos cuestionarios también miden su gravedad, lo que los convierte en una herramienta útil para guiar el tratamiento. Por otra parte, los síntomas no motores podrían tener valor de biomarcadores para la progresión de la EP, dado que el número de dichos síntomas informado por los pacientes presenta correlación con la progresión de la enfermedad.

Tratamiento de los síntomas no motores

Para la constipación, las pruebas apoyan el empleo de polietilenglicol. Además, se sugiere evitar los antieméticos con propiedades bloqueantes de receptores dopaminérgicos como la metoclopramida.

Para la hipotensión ortostática se sugiere comenzar con medidas no farmacológicas como aumentar el consumo de sodio y líquidos y medias elásticas, seguido por fármacos como fludrocortisona. No obstante, no existen pruebas científicas firmes que apoyen o refuten estas medidas.

Para los trastornos del estado de ánimo, las opiniones de los expertos están a favor del empleo de los inhibidores de la recaptación de serotonina. Para la depresión, las pruebas más firmes sustentan el empleo de nortriptilina, desimipramina y pramipexol. Para la psicosis de la EP, la primera sugerencia es reducir el tratamiento con dopamina para los síntomas motores, dentro de lo posible. Si esto fracasa, se puede indicar clozapina.

Para los trastornos cognitivos los hallazgos apoyan el empleo de rivastigmina. Para los trastornos del sueño, se sugiere un tratamiento personalizado, de acuerdo con los síntomas más prominentes de cada paciente.

Sinopsis

La fisiopatología de la EP se extiende más allá de la vía dopaminérgica nigroestriada y resulta en síntomas no motores, además de los síntomas motores. Los síntomas no motores tienen un gran impacto sobre la calidad de vida. Existen diversos cuestionarios que pueden emplearse para detectar y guiar el tratamiento de los síntomas no motores. No obstante, para estos síntomas, el número de tratamientos basados en la evidencia es aún limitado. Los autores consideran que las futuras terapias para los síntomas no motores deben basarse en la patogenia de la EP. Agregan que el empleo de estrategias terapéuticas basadas en el empleo de serotonina y noradrenalina, además de la dopamina, puede conferir un control más adecuado de la diversidad de síntomas observados en la mayoría de los pacientes con EP.

7 - El Ácido Tióctico es Eficaz para los Síntomas de Neuropatía y el Control de la Hiperglucemia sin Cambios Electromiográficos Acentuados

Okuyucu S, Koçer A, Eryılmaz M, Kocaman G

Duzce University Medical Faculty, Duzce, Turquía

[Thioctacid is Effective for Neuropathy Symptoms and Hyperglycemia Control without Pronounced Electromyographic Changes]

Neurosciences (Riyadh) 17(4):384-386, Oct 2012

La terapia con ácido tióctico durante un mes en pacientes diabéticos con polineuropatía sensitiva parece correlacionarse con mejora de los síntomas sensitivos y de la glucemia.

El ácido tióctico es un antioxidante natural. Se reconoce la utilidad de los antioxidantes en relación con la conducción nerviosa en pacientes con polineuropatía diabética sensitiva (PNPS), una complicación de la diabetes que se atribuye a degeneración axonal. En los individuos afectados, la administración de 600 mg diarios de ácido tióctico por vía intravenosa durante 3 semanas representa un tratamiento eficaz y bien tolerado. Del mismo modo, la indicación de 600 mg diarios por vía oral durante 5 semanas se ha vinculado con mejora de los signos y síntomas de la PNPS, sin efectos adversos asociados.

Los expertos destacan que los estudios de conducción nerviosa se definen como técnicas objetivas y confiables para demostrar tanto los cambios clínicos en estos pacientes como la eficacia de los tratamientos indicados. Se advierte que sólo en uno de los ensayos controlados disponibles se demostraron beneficios electrofisiológicos de la terapia con ácido tióctico. En el presente estudio, se propuso evaluar la eficacia de este tratamiento y su relación con los estudios de conducción nerviosa en sujetos con PNPS durante un período breve.

Pacientes y métodos

Participaron 20 individuos adultos con diabetes tipo 2. Se consideró la presencia de PNPS en aquellos sujetos con un estudio anormal de conducción nerviosa en asociación con al menos un signo (hipoestesia simétrica, hiporreflexia o arreflexia, reducción de la sensibilidad vibratoria en el hallux) o síntoma (manifestaciones subjetivas de PNPS en los miembros inferiores).

Los participantes recibieron durante 1 mes una dosis diaria de 600 mg de ácido tióctico, junto con su tratamiento antidiabético habitual. Se registró el puntaje inicial y posterior a la terapia del *Diabetic Neuropathy Symptom Scores* (DNSS) en sus cuatro dominios (inestabilidad en la marcha, presencia de dolor o prurito, sensación punzante o hipoestesia en miembros inferiores). Del mismo modo, se efectuaron estudios electromiográficos de los nervios sensitivos (sural, mediano, cubital, en todos los casos a nivel bilateral) y motores (tibial, peroneo y mediano izquierdos).

Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas y se evaluó la correlación entre la puntuación del DNSS y los resultados de las pruebas de conducción nerviosa con la edad, el sexo, la presencia de otras comorbilidades, el tiempo de evolución de la diabetes, la glucemia y la hemoglobina glucosilada.

Resultados

La cohorte de estudio estaba integrada por 11 mujeres y 9 hombres, con una media de edad de 56.95 ± 7.56 años y un promedio de evolución de la diabetes de 8.75 ± 4.89 años. La media de la duración de los síntomas de PNPS es estimó en 2.97 ± 2.47 años. Los síntomas presentes en la primera evaluación clínica incluían hipoestesia de miembros inferiores ($n = 12$) o en los 4 miembros ($n = 8$), reducción de la sensibilidad vibratoria en miembros inferiores ($n = 10$) o en los 4 miembros ($n = 6$) e hiporreflexia ($n = 7$) o arreflexia aquilea ($n = 11$).

En relación con las pruebas iniciales de conducción nerviosa, se demostraron resultados normales en 2 enfermos, mientras que se diagnosticó polineuropatía axonal sensoriomotora en 15 enfermos y PNPS axonal en 3 casos. En la repetición de estos estudios efectuados después del tratamiento, se advirtió reducción de los tiempos de latencia distal, incremento del potencial de acción sensitivo, aumento del potencial de acción combinado e incremento de la velocidad de conducción.

Asimismo, el puntaje de la DNSS se redujo significativamente en 18 participantes, en comparación con la determinación inicial ($p < 0.001$). Del mismo modo, se demostraron diferencias significativas y favorables en la glucemia en ayunas en las mediciones inicial y final (191.45 ± 69.5 contra 148.85 ± 48.1 mg/dl, en ese orden). Se comprobaron también variaciones significativas en los valores de hemoglobina glucosilada estimada al final del estudio y en la etapa inicial ($8.21\% \pm 2.04\%$ contra $6.14\% \pm 1.47\%$, respectivamente). En el análisis de correlación, se reconoció una asociación directa y significativa entre el puntaje DNSS y el sexo femenino, la glucemia en ayunas y la hemoglobina glucosilada. No se verificaron asociaciones significativas entre el puntaje DNSS y los resultados de las pruebas de conducción nerviosa.

Discusión

La PNPS es una complicación frecuente de la diabetes, atribuida al estrés oxidativo secundario a la hiperglucemia y la acumulación de radicales libres. En el presente ensayo en el cual se evaluaron la amplitud del potencial de acción y los tiempos de latencia, se comprobó ausencia de respuesta en el nervio sural en 13 casos. Estos datos sugirieron la presencia de degeneración axonal, con PNPS iniciada en los segmentos distales. En los estudios previos acerca del papel del ácido tióctico sobre la conducción nerviosa se obtuvieron resultados contradictorios; en este modelo no se verificaron diferencias significativas entre las pruebas de conducción realizadas en forma previa al

tratamiento y posteriores a éste. Se especula que la breve duración de la terapia pudo asociarse con estos resultados negativos.

En otro orden, se agrega que el inadecuado control metabólico y la edad constituyen factor de riesgo para la PNPS. En este análisis se demostró una correlación entre los valores de hemoglobina glucosilada y los resultados de las pruebas de conducción nerviosa. Del mismo modo, se verificó un cambio significativo en el puntaje DNSS después de la administración de 600 mg diarios de ácido tióctico por vía oral, así como una optimización de los niveles de glucemia y de hemoglobina glucosilada. Dado que no se efectuaron variaciones en el esquema de tratamiento de la diabetes durante el período de estudio, se postula que el ácido tióctico no sólo permitió mejorar los síntomas de PNPS, sino que se asoció con mejor control de la glucemia durante el mismo lapso.

Conclusiones

La terapia con ácido tióctico durante un mes en pacientes diabéticos con PNPS se correlacionó con mejora de los síntomas sensitivos y de la glucemia. Se propone la realización de estudios a largo plazo para confirmar los beneficios de este abordaje en términos clínicos y de las pruebas de conducción, con el fin de ralentizar o revertir el compromiso neurológico periférico en los pacientes con diabetes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139519



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

8 - Importancia de la Disfunción Colinérgica en la Enfermedad de Parkinson

Müller M, Bohnen N

Current Neurology and Neuroscience Reports 13(9):377-377, Sep 2013

Clásicamente, la enfermedad de Parkinson (EP) fue atribuida a la neurodegeneración dopaminérgica en la región nigroestriada, secundaria a la formación de los cuerpos de Lewy. Sin embargo, cada vez existe más evidencia que avala la participación de otros sistemas de neurotransmisión, especialmente la degeneración del sistema colinérgico, tal como ocurre en la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta anomalía sería incluso más grave en la EP, en comparación con la EA. En la presente revisión, los autores resumen la información en este aspecto.

La acetilcolina es un neurotransmisor importante en diversas regiones del sistema nervioso, por ejemplo en la corteza cerebral, en las estructuras subcorticales y en el cerebelo. Las proyecciones colinérgicas se originan, esencialmente, en las neuronas del prosencéfalo basal, incluso en el núcleo basal de Meynert. Desde el núcleo pedunculopontino tegmental laterodorsal (NPP), ubicado en el tronco encefálico, surgen proyecciones colinérgicas al tálamo, al cerebelo y a la médula espinal, entre otras localizaciones. Por último, existen pequeñas poblaciones de neuronas colinérgicas en el hipocampo, en el estriado, en la formación reticular y en el cerebelo.

Los receptores colinérgicos son de dos tipos: nicotínicos y muscarínicos (nAChR y mAChR, respectivamente). La mayoría de los nAChR en el cerebro son del subtipo alfa-4 beta-2; se expresan fundamentalmente en el tálamo, en el estriado y en la sustancia *nigra*. También existen diversos subtipos de mAChR; las concentraciones más altas de mAChR se encuentran en el estriado, en la neocorteza, en el hipocampo, en el tubérculo olfatorio y en la amígdala.

En la EA no se observan lesiones colinérgicas generalizadas, sino degeneración colinérgica selectiva en ciertas regiones corticales. La deficiencia colinérgica es leve en las primeras etapas de la enfermedad y grave en las fases avanzadas de la demencia. En este caso se produce la pérdida generalizada de la inervación colinérgica en la corteza cerebral, particularmente en los lóbulos temporales. El trastorno representa la base fisiopatológica del deterioro cognitivo y de la demencia.

Los estudios más recientes mostraron alteraciones de la neurotransmisión colinérgica en la EP, en la EP con demencia (EPD) y en la demencia con cuerpos de Lewy (DCL). De hecho, la alteración característica en la EP es el depósito de cuerpos de Lewy en el cerebro, asociado con la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la región nigroestriada. Los cuerpos de Lewy consisten en

fibras de sinucleína alfa; originalmente se describieron en el núcleo basal de Meynert. En la EP, el depósito de los cuerpos de Lewy y la pérdida de neuronas en la sustancia *nigra* tienen lugar simultáneamente con la acumulación de sinucleína alfa en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal; por lo tanto, la degeneración colinérgica es un trastorno temprano en la EP. La pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert se asocia fuertemente con la demencia y es más intensa en la EP, en comparación con la EA. Además, a diferencia de esta última, en la EP también se comprueba deservación colinérgica en el NPP. Si bien los depósitos de cuerpos de Lewy y la degeneración colinérgica son comparables en la DCL y en la EPD, el depósito de placas de amiloide se observa fundamentalmente en la DCL y sólo en una minoría de enfermos con EPD.

La parálisis supranuclear progresiva es un síndrome parkinsoniano atípico asociado con anomalías tempranas y graves de la marcha y el equilibrio. Los estudios con tomografía computarizada con emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) mostraron pérdida importante de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el tálamo, en comparación con los pacientes con EP. No obstante, en la parálisis supranuclear progresiva, la inervación colinérgica cortical está bastante preservada.

La PET y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) permiten visualizar y cuantificar, *in vivo*, el sistema colinérgico cerebral. Los marcadores más utilizados en la PET son los análogos de la acetilcolina (¹¹C metil-1-4-piperidil acetato [¹¹CMP4A] y ¹¹C metil-1-4-piperidinil propionato [¹¹CPMP]). Ambos marcadores son metabolizados por la AChE y, por lo tanto, reflejan la distribución cerebral de la enzima. La PET revela mayor actividad enzimática en los ganglios basales y en el prosencéfalo basal, actividad intermedia en el cerebelo y más baja, en la corteza, en coincidencia con las observaciones de los estudios *post mortem*. La PET identifica deficiencias colinérgicas en la EP sin demencia y en la EPD; en el primer caso se comprueban reducciones menos importantes, pero significativas, de la actividad de la AChE en la corteza occipital. La disminución de la actividad de la AChE cerebral es más intensa en los enfermos con EPD, en comparación con los pacientes con EA con demencia de la misma gravedad. En dos estudios, la magnitud de la pérdida colinérgica en la EPD y en la DCL fue similar. La mayor pérdida neuronal colinérgica en la DCL, al inicio de la enfermedad, explicaría las anomalías tempranas neurocognitivas en estos pacientes, en comparación con los sujetos con EPD.

La EP sin demencia también se caracteriza por la pérdida generalizada de receptores nicotínicos alfa-4 beta-2 en el núcleo estriado, en la sustancia *nigra* y en la corteza; un estudio con PET, por su parte, reveló mayor expresión de mAChR en la corteza frontal en los sujetos con EP sin demencia; el fenómeno sería

un mecanismo de compensación a la desnervación colinérgica en el prosencéfalo basal y la falta de transmisiones colinérgicas a la corteza frontal.

Los estudios *in vivo* revelaron pérdida de las proyecciones colinérgicas en el 5% al 25% de los pacientes con EP sin demencia y con EPD. En un trabajo reciente realizado por los autores en pacientes con EP sin demencia y en controles sanos, la actividad de la AChE talámica y neocortical estuvo en el espectro de la normalidad en 65 de los 101 pacientes evaluados; en el resto se comprobó desnervación neocortical y talámica, sólo neocortical o talámica exclusivamente, al considerar los valores correspondientes a los del percentil 5 en los controles sanos. Sin duda, el patrón de desnervación en el prosencéfalo basal y en tronco encefálico predice el fenotipo clínico.

La degeneración colinérgica no sólo explicaría los trastornos cognitivos, también sería responsable de las anomalías motoras.

El deterioro cognitivo y la demencia son hallazgos frecuentes en la EP; se estima que alrededor del 75% de los sujetos con EP que sobrevive más de 10 años presenta demencia. En los sujetos con EP sin demencia se comprueban anomalías en la flexibilidad cognitiva y en la memoria ejecutora, desde las primeras etapas de la enfermedad. La disfunción ejecutora puede atribuirse a la desnervación dopaminérgica del estriado, a juzgar por los resultados de los trabajos con PET. Sin embargo, la terapia dopaminérgica sólo mejora algunas de estas funciones; en las fases avanzadas, el deterioro cognitivo no responde a la terapia con agonistas dopaminérgicos.

Las investigaciones anatomopatológicas mostraron que la declinación cognitiva en la EP se vincula con la pérdida colinérgica en el prosencéfalo basal; la reducción de la actividad de la AChE en la corteza frontal es más importante en los sujetos con EPD, en comparación con los pacientes con EP sin demencia. Asimismo, la magnitud del deterioro cognitivo se correlaciona con la disminución de la actividad de la acetilcolina transferasa en la corteza prefrontal, en ausencia de los hallazgos típicos de la EA. En estos pacientes, la reducción del número de receptores D1 en el núcleo caudado se vincula con el deterioro cognitivo.

La degeneración colinérgica predice el menor desempeño en las pruebas cognitivas; asimismo, la desnervación dopaminérgica del nigroestriado se vincula con la función cognitiva. Los hallazgos en conjunto avalan la hipótesis del síndrome dual, en el cual el compromiso dopaminérgico se vincula con la función cognitiva fronto-estriada, en tanto que la degeneración colinérgica predice los trastornos visuales, espaciales y en la atención. En coincidencia, los estudios con PET sugirieron que la desnervación dopaminérgica no es suficiente para la aparición de demencia, en los pacientes con EP. Por el contrario, la degeneración colinérgica primaria en el prosencéfalo basal aumenta considerablemente el riesgo de aparición de demencia.

La disminución cortical de los nAChR también se correlaciona con la disfunción cognitiva. Los hallazgos

globales indican que la pérdida dopaminérgica se asocia con trastornos de ciertas funciones cognitivas, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, mientras que la progresión de la demencia se vincularía, particularmente, con la degeneración del sistema colinérgico en el prosencéfalo basal.

Los síntomas depresivos, el trastorno depresivo mayor y la apatía son trastornos frecuentes en los pacientes con EP. La degeneración dopaminérgica y colinérgica contribuiría en las anomalías del estado de ánimo. En los sujetos con EP, la depresión se asocia con el deterioro cognitivo, de modo tal que existirían mecanismos fisiopatogénicos comunes. Se ha visto que la depresión es un factor de riesgo de demencia en la EP. En un estudio, la magnitud de la pérdida de nAChR alfa-4 beta-2 se correlacionó con la gravedad de los síntomas depresivos y del deterioro cognitivo. En conjunto, la información avala la participación del sistema colinérgico en la depresión de la EP.

La disfunción olfatoria es muy frecuente en los pacientes con EP. Los autores recuerdan que el sistema colinérgico modula diversos aspectos de las funciones olfatorias centrales. Los estudios con PET, por otra parte, mostraron fuertes asociaciones entre la actividad de la AChE y los trastornos del olfato. Los resultados más desfavorables en el *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) se asociaron con menor actividad enzimática límbica y cortical. Incluso más, la degeneración colinérgica límbica fue el factor que mejor predijo la presencia de hiposmia. Los puntajes en las escalas de identificación de los olores se correlacionaron positivamente con los de las mediciones cognitivas. La disfunción olfatoria sería más importante en los pacientes con EP y mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo.

Los trastornos del comportamiento durante la fase REM del sueño (*rapid eye movement* [REM]) (TC/REM) son comunes en los pacientes con EP; se caracterizan por la pérdida de la atonía normal y por las manifestaciones motoras anormales. La desnervación colinérgica explicaría los TC/REM y éstos, a su vez, incrementarían el riesgo de demencia. En un estudio previo, los pacientes con EP y TC/REM presentaron menor inervación colinérgica neocortical, límbica y talámica, en comparación con los sujetos sin TC/REM.

La inestabilidad postural y los trastornos de la marcha son causas comunes de incapacidad en la EP; ambos trastornos responden poco a la terapia con agonistas dopaminérgicos. Los estudios más recientes avalan una participación fundamental de la degeneración colinérgica, en estas dos anomalías motoras, y especialmente la actividad del NNP, tal como lo sugirieron los estudios en los modelos de EP en primates y los estudios con PET, en los seres humanos.

En un trabajo previo realizado por los autores, los enfermos con EP que referían caídas frecuentes tuvieron inervación colinérgica talámica significativamente reducida; en cambio no se observaron diferencias entre estos sujetos y los pacientes sin antecedentes de caídas, en la gravedad de la desnervación dopaminérgica nigroestriada.

Dado que la actividad de la AChE en el tálamo se vincula con las terminaciones de las neuronas del NPP del tronco encefálico, es muy probable que la pérdida de la actividad enzimática en el tálamo refleje la disfunción de las neuronas del NPP. La participación de éste también se sugirió en los estudios con resonancia magnética nuclear (RMN) funcional. Estos trabajos revelaron pérdida colinérgica más grave en el NPP de los pacientes con EP y antecedentes de caídas frecuentes, así como también en los enfermos con parálisis supranuclear progresiva, en comparación con los sujetos con EP.

En una investigación reciente llevada a cabo por los autores, la desnervación colinérgica del prosencéfalo basal se asoció con marcha más lenta en los pacientes con EP; las vinculaciones fueron independientes de la edad, de la magnitud de la desnervación nigroestriada, de la función cognitiva y de la duración de la enfermedad. Los hallazgos en conjunto sugieren que los trastornos de la marcha, en la EP, obedecerían esencialmente a la degeneración colinérgica en el prosencéfalo basal.

La degeneración de múltiples sistemas neuronales explicaría la resistencia a la terapia dopaminérgica de los síntomas motores y no motores, en la EP. La degeneración dopaminérgica del nigroestriado se observa en todas las fases de la EP; en cambio, la gravedad de la desnervación colinérgica no sería igual en todos los pacientes con EP. La identificación de los enfermos con compromiso de múltiples sistemas tiene enorme relevancia clínica; los estudios de imágenes y otros procedimientos diagnósticos que permitan conocer la función colinérgica tendrían un papel importante en este sentido. De hecho, sólo las primeras anomalías clínicas típicas de la EP, tales como la bradicinesia asimétrica de las extremidades inferiores, la rigidez leve, el temblor y los trastornos leves de la marcha serían esencialmente atribuibles al compromiso exclusivo del sistema dopaminérgico. En cambio, las manifestaciones clínicas más complejas obedecerían a anomalías en múltiples sistemas de neurotransmisión. En opinión de los autores, la preservación relativa de la marcha y de la postura en las primeras etapas de la enfermedad obedecería a la plasticidad adaptativa en los restantes sistemas neuronales, no afectados. No obstante, conforme la enfermedad progresa hay deterioro del sistema colinérgico y de otros sistemas y los mecanismos de compensación no serían suficientes. De hecho, los estudios *post mortem* también revelaron alteraciones en los sistemas de noradrenalina y serotonina y hallazgos compatibles con la EA, en las etapas terminales de la EP.

La degeneración del sistema colinérgico explicaría muchas de las anomalías de la EP, entre ellas, la disfunción cognitiva y olfatoria, los trastornos posturales y de la marcha, la presencia de TC/REM y los trastornos del estado de ánimo. El complejo colinérgico integrado

por el tálamo y el NPP y las proyecciones corticales del prosencéfalo basal tendrían un papel decisivo en la etiopatogenia de los trastornos posturales en la EP. La identificación temprana de estos enfermos permitiría optimizar el tratamiento, por ejemplo con agonistas colinérgicos, en combinación con la terapia dopaminérgica convencional.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138688

9 - Un Nuevo Modelo de Degeneración Nigroestriada para el Estudio de la Enfermedad de Parkinson

Daviaud N, Garbayo E, Montero-Menei C y colaboradores

Neuroscience 256:10-22, Ene 2014

La frecuencia de la enfermedad de Parkinson (EP) en los sujetos de más de 65 años es del 2%. Las manifestaciones clínicas principales incluyen el temblor, la rigidez muscular, la bradicinesia y la pérdida de los reflejos posturales; éstas obedecen a la menor liberación de dopamina en el estriado como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra*. Este último proceso parece ser secundario a la agregación de la alfa-sinucleína y a la formación de los cuerpos de Lewy, asociados con neurotoxicidad.

Hasta la fecha, los tratamientos disponibles para la EP sólo son sintomáticos; esencialmente consisten en la terapia de reemplazo dopaminérgico con L-DOPA. Sin embargo, a largo plazo, el tratamiento suele asociarse con efectos adversos. Con el propósito de generar nuevos agentes que puedan modificar la evolución de la enfermedad, se crearon diversos modelos *in vitro* e *in vivo*, destinados a conocer con precisión los mecanismos etiopatogénicos subyacentes en la EP. Cualquiera sea el modelo utilizado, éste debe simular bien la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriado. Los modelos experimentales con neuronas dopaminérgicas son más fáciles de desarrollar, respecto de los modelos *in vivo*; sin embargo, no son útiles para analizar las interacciones celulares. La introducción reciente de los cultivos organotípicos de cortes cerebrales ha permitido estudiar las propiedades fisiológicas tisulares, conocer los efectos agudos y crónicos de los fármacos y analizar los trastornos neurológicos en la isquemia cerebral o en la EP. La tirosina hidroxilasa (TH) es la enzima que limita la síntesis de dopamina; la actividad enzimática puede estudiarse en cocultivos del estriado y mesencéfalo y de la corteza, del estriado y del mesencéfalo. Debido a que estos modelos no simulan todas las características de la EP, la degeneración nigroestriada suele inducirse mediante la inyección de rotenona o de 6-hidroxidopamina (6-OHDA). En modelos con animales, sin embargo, la 6-OHDA provoca muerte celular por medio del estrés oxidativo, pero no se asocia con la formación de los cuerpos de Lewy.

En la presente ocasión, los autores desarrollaron un modelo de cultivo organotípico en cortes sagitales. Cada corte incluye todas las regiones involucradas en la vía nigroestriada; el daño dopaminérgico se genera por la fragmentación mecánica del haz proencefálico medial (HPEM), sin necesidad de utilizar neurotoxinas. Las vías dopaminérgicas nigroestriadas, integradas en el HPEM, se identificaron mediante inmunohistoquímica con anticuerpos contra la TH, en tanto que la degeneración progresiva del nigroestriado se determinó con resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masa. Mediante anisotropía fraccional (AF) con RMN por tensor de difusión (RMN-TD), se estudió la degeneración del HPEM, en los cultivos organotípicos. La RMN-TD brinda información sobre la difusión del agua y, por lo tanto, sobre las propiedades biológicas de los tejidos. En el estudio se creó, también, un método de cromatografía líquida y espectrometría de masa (CL-EM) para estimar el contenido de dopamina en el estriado. Este nuevo modelo *ex vivo* de EP podría ser de gran utilidad para el estudio de nuevos fármacos antiparkinsonianos.

Para la preparación de los cortes para los cultivos organotípicos, se utilizaron ratas Sprague-Dawley de 6 a 8 días de vida (método de Stoppini). Los cerebros se extrajeron rápidamente después de que los animales fueran sacrificados. Se realizaron cortes de 400 μm en diferentes configuraciones, con el propósito de lograr la degeneración progresiva de las vías nigroestriadas. Se obtuvieron secciones sagitales a lo largo de la línea media: cerca de 10 cortes por hemisferio cerebral, 3 a 4 de los cuales fueron aptos para los experimentos, luego de la transferencia a membranas semiporosas de 30 mm. Para el estudio completo, se utilizaron 30 animales y alrededor de 120 cortes, mantenidos en medio de cultivo.

En diferentes momentos, entre los días 0 y 16, los cortes fueron estudiados mediante inmunofluorescencia con anticuerpos contra los núcleos neuronales (NeuN) y contra la fosfoproteína neuronal regulada por dopamina y AMPc (DARPP32). La expresión de TH se conoció mediante inmunohistoquímica.

La densidad de las fibras con expresión de TH en el estriado se cuantificó con un programa computarizado (la fijación observada en el primer día correspondió al 100%). Se determinó el número de neuronas TH positivas en la sustancia *nigra* a diferentes momentos, entre los días 0 y 16.

La supervivencia de las neuronas en ciertos cortes se evaluó mediante inmunofluorescencia, con anticuerpos contra NeuN. La expresión de NeuN en el día cero se consideró el 100%. Posteriormente, se analizó el contenido de dopamina en el estriado mediante espectrometría de masa y, con RMN se visualizó el HPEM. Las comparaciones se realizaron con modelos ANOVA y pruebas *post hoc* de Scheffe.

En el tejido neuronal neonatal, inmediatamente después de la preparación de los cortes, las distintas regiones cerebrales (hipocampo, corteza, núcleo caudado, globo pálido, sustancia *nigra* y cerebro, entre otras) se identificaron bien. La vía nigroestriada,

involucrada en la EP, está integrada por fibras dopaminérgicas cuyos cuerpos neuronales están en la sustancia *nigra*; los axones, a lo largo del HPEM, llegan hasta el estriado y liberan dopamina. Al día 0 se identificaron los cuerpos neuronales y los axones (expresión de TH).

Las condiciones del cultivo afectaron sustancialmente la viabilidad de los cultivos, de modo tal que se eligieron aquellos asociados con la mayor supervivencia (más de 2 semanas) de los cortes organotípicos. Entre los días 1 y 6, se comprobó una disminución inferior al 10% en el porcentaje de células NeuN positivas en la corteza. En cambio, se detectó una reducción significativa del 60% y del 80%, en promedio, en el estriado y en la sustancia *nigra*, respectivamente, entre los días 1 y 16.

En el transcurso de los 3 primeros días, se observó un adelgazamiento del estriado y una reducción de las terminaciones dopaminérgicas; el efecto máximo se observó en el día 16. La pérdida de aferentes dopaminérgicos en el HPEM se confirmó con inmunohistoquímica, con anticuerpos contra la TH murina. De hecho, hacia el día 16, la presencia de fibras TH positivas fue nula. También, se registró una reducción significativa de las neuronas dopaminérgicas en el circuito nigroestriado, entre los días 0 y 16 (del 80% a las 48 horas y del 90% en el día 16). La pérdida importante de terminaciones dopaminérgicas en el estriado se asoció con una reducción sustancial de neuronas en la sustancia *nigra*.

El contenido de dopamina en el estriado, evaluado con CL-EM, disminuyó en forma progresiva; hacia el tercer día de cultivo, se comprobó una pérdida del 30% en promedio, en concordancia con la reducción de la cantidad de dopamina en el estriado.

El número de neuronas de proyección de tamaño mediano (*medium spiny neurons* [MSN]), las más abundantes en el estriado, sólo disminuyó en forma leve luego de la deservación mecánica, antes del día 7, a juzgar por el estudio de inmunofluorescencia con anti-DARPP32. Sin embargo, hacia el séptimo día del cultivo, el número de MSN se redujo al 50%; la disminución fue cercana al 90% al día 11 y casi total, en el día 16. La pérdida de MSN gabaérgicas, observada entre los días 7 y 16, no se atribuyó a la degeneración de los cortes tisulares, ya que la expresión de NeuN demostró la viabilidad de éstos en cultivo, por más de 2 semanas.

Mediante tractografía se estudió la orientación e integridad de las fibras del HPEM *in vivo*. La magnitud de la direccionalidad de la difusión se puede determinar con AF. En los estudios *ex vivo*, la tractografía por RMN, realizada entre los días 0 y 16, demostró una disminución progresiva de la AF, de hasta un 80% al séptimo día. Posteriormente, la distinción del HPEM del tejido adyacente fue prácticamente imposible. La inmunohistoquímica también mostró la degeneración rápida de las fibras dopaminérgicas (TH positivas) en el HPEM. Hacia el día 14 dejaron de observarse fibras dopaminérgicas en el HPEM.

En el presente trabajo, los autores crearon un nuevo modelo experimental que permite caracterizar la degeneración dopaminérgica nigroestriada,

el mecanismo fisiopatológico involucrado en la enfermedad de Parkinson. El modelo podría ser de gran utilidad para la evaluación de nuevas terapias. Los cortes utilizados conservan la arquitectura cerebral tridimensional y las conexiones neuronales; los trastornos observados luego de la sección mecánica transversal simulan las anomalías típicas de la fase precoz y tardía de la EP, ya que el mismo corte sagital cerebral incluye diversas estructuras anatómicas. La metodología permite, además, el estudio de las neuronas gabaérgicas, colinérgicas y dopaminérgicas, de los capilares cerebrales y de las fibras nerviosas. El modelo experimental aplicado en la presente ocasión permitió la supervivencia celular por hasta dos semanas, sin el agregado de factores neurotróficos. La pérdida del HMEM dopaminérgico fue inducida por la sección de las fibras en su base.

La combinación de diversas técnicas permitió corroborar la reducción de la AF (RMN) de las fibras del HMEM en un 70% a los 2 días, la disminución rápida (a las 48 horas) de las neuronas dopaminérgicas en un 80% en la sustancia *nigra* y la reducción del 30% en la densidad de las fibras del estriado (inmunohistoquímica), así como la pérdida del 15% del contenido de dopamina en el estriado (por espectrometría de masa). Los resultados en conjunto sugieren que, en el modelo propuesto en la presente ocasión, la degeneración dopaminérgica sucede primero en la sustancia *nigra* y afecta, posteriormente, a las fibras del HMEM y del estriado (neurodegeneración anterógrada).

Aunque, inicialmente, las lesiones se limitaron a la vía nigroestriada, a partir del séptimo día, se comprobó una pérdida importante de la vía gabaérgica; la desaparición importante de las MSN explica la disminución significativa de la expresión de NeuN en el estriado, ya que las MSN gabaérgicas representan alrededor del 90% de las neuronas del estriado. Los cambios observados reflejan las anomalías que caracterizan a la EP en la fase precoz (hallazgos observados hasta el octavo día) y tardía (anomalías visualizadas entre los días 8 y 14). Sin duda, el modelo ofrece la posibilidad de estudiar no sólo los mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología de la EP, sino también el posible efecto neuroprotector de los fármacos.

En el estudio, los autores describieron un nuevo modelo *ex vivo* de EP, mediante la aplicación de técnicas novedosas. Este modelo permite caracterizar las neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y gabaérgicas, como también los vasos sanguíneos, las células de la glía y sus interacciones. La degeneración dopaminérgica se logra con procedimientos sencillos, sin necesidad del uso de sustancias neurotóxicas. Los autores concluyen señalando que el modelo experimental es útil no sólo para el análisis de las primeras etapas de la EP, en las cuales hay neurodegeneración dopaminérgica, sino también de la fase tardía, caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas y gabaérgicas.

10 - Cambios Diagnósticos Atribuibles a los Resultados del Estudio Bioquímico del Líquido Cefalorraquídeo, en Pacientes con Posible Enfermedad de Alzheimer

Mouton-Liger F, Wallon D, Paquet C y colaboradores

Journal of Neurology, Oct 2013

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia. El diagnóstico clínico de la EA se basa en los criterios de McKahn; los cuales se utilizan en los trabajos clínicos que tienen por objetivo evaluar la eficacia de los agentes con posible influencia sobre la evolución de la demencia. Estos criterios, si bien tienen una elevada sensibilidad (cercana al 80%), se asocian con una especificidad para la EA probable inferior al 70%. Por otra parte, al menos dos trabajos demostraron que entre el 20% y el 30% de los pacientes que reúnen los criterios de EA no presentan las lesiones anatomopatológicas características. Los ensayos que aplicaron nuevos marcadores en los estudios por imágenes, por ejemplo el componente B de Pittsburg, mostraron índices similares.

En conjunto, los hallazgos sugieren una discordancia sustancial entre el diagnóstico clínico basado en los criterios mencionados y los marcadores específicos. En este contexto, sin embargo, es importante destacar que las formas atípicas de la EA se describen cada vez con mayor frecuencia, especialmente en individuos jóvenes, en función de los resultados en los estudios por imágenes, anatomopatológicos y del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Dos grupos sugirieron que la aplicación de los marcadores en el LCR mejora la validez de los criterios clínicos. Los datos en conjunto indican también que, en cualquier caso, la utilización exclusiva de los parámetros clínicos no se asocia con validez suficiente. En este escenario, no obstante, los marcadores bioquímicos pueden reflejar lesiones neurológicas, no necesariamente vinculadas con la EA clínica y, a la inversa, el diagnóstico de la enfermedad no puede basarse exclusivamente en los marcadores en el LCR, debido a que en las etapas tempranas de la enfermedad, su eficacia aún no se ha determinado. Con estas premisas se han propuesto nuevos parámetros para la EA y para el deterioro cognitivo leve.

La relación entre los síntomas y la EA debe establecerse tempranamente; sin embargo, la utilidad de los marcadores en el LCR en este contexto no se conoce. El LCR está en contacto directo con el cerebro y refleja su actividad. La detección de los niveles de amiloide beta 1-42 y de proteínas *tau*, total y fosforilada, parece correlacionarse fuertemente con la magnitud de las lesiones anatomopatológicas. El objetivo del presente estudio prospectivo y multicéntrico fue evaluar la influencia de la determinación de los marcadores en el LCR en la práctica clínica diaria.

El principal objetivo del estudio fue establecer las consecuencias de los resultados bioquímicos sobre el diagnóstico establecido por profesionales experimentados, en centros especializados en la evaluación de la memoria, en los cuales se aplican los

criterios clínicos y bioquímicos validados para la EA y otras formas de demencia.

Todos los enfermos completaron las evaluaciones clínicas y neuropsicológicas y realizaron estudio por imágenes. Según las recomendaciones de la *Haute Autorité de Santé* (Autoridad de Salud de Francia), la determinación de los marcadores bioquímicos está indicada en los casos clínicos atípicos y en el deterioro cognitivo rápidamente progresivo, especialmente entre los sujetos jóvenes. Por estos motivos, el estudio del LCR se realiza esencialmente en centros de atención terciaria.

Para el presente ensayo, las determinaciones se realizaron según el criterio del profesional tratante, quien completó un cuestionario dividido en dos partes, destinado a conocer las características de los enfermos, los diagnósticos presuntivos (EA, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia semántica, afasia progresiva primaria, enfermedad de Parkinson y trastornos psiquiátricos, entre otros). Luego de la punción lumbar, los profesionales clasificaron los resultados de los marcadores en el LCR, en términos del diagnóstico: perfil biológico de EA, no sugestivos de EA o no definitorios. Los especialistas comunicaron el diagnóstico final y el nivel de confiabilidad, en escalas de 0 a 10 puntos.

Para los análisis estadísticos se consideró la EA respecto de otras entidades, antes y después de la punción lumbar. Las variables categóricas y continuas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado y de varianza. La influencia de los resultados bioquímicos, sobre el diagnóstico clínico, se analizó con el estadístico C, con modelos de regresión logística. Luego se calculó la mejoría diagnóstica asociada con el estudio bioquímico (*net reclassification improvement* [NRI]).

En la investigación participaron 61 neurólogos, 65 geriatras y dos psiquiatras de 29 instituciones. El análisis final se basó en 561 cuestionarios. La población analizada, antes de la punción lumbar, fue comparable a la del *National Bank of Alzheimer DGOS CHU Nice* (BNA DGOS CHU Nice), en términos del sexo; en cambio, los enfermos del presente estudio fueron de menor edad. Los pacientes con diagnóstico inicial de EA fueron semejantes, en cuanto a edad y sexo, a los enfermos sin diagnóstico presuntivo de EA. Los participantes tenían 68.6 años en promedio y el 52.4% era de sexo femenino.

En el 37.3% de los casos, el estudio bioquímico se realizó al final de la primera consulta; en un 27% se realizó luego de la segunda consulta; en tanto que en el 4.5%, el 7.6% y el 15.4% dicho estudio se llevó a cabo luego de 3, 6 y 12 meses de seguimiento, respectivamente. Antes de la punción lumbar, el 91.7% de los enfermos fue evaluado con pruebas neuropsicológicas o del lenguaje (88%), con resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada (94%) o con tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (23.8%).

El 38% de los enfermos (n = 230) tuvo diagnóstico inicial de EA; el puntaje promedio en la escala numérica de confiabilidad fue de 6.3 para todos los diagnósticos

(6.2 cuando se consideró la EA y 6.5 cuando ésta no fue tenida en cuenta).

En función de los resultados de la punción lumbar, 262 pacientes (43.37%) presentaron EA, en tanto que 299 sujetos (49.5%) tuvieron un perfil bioquímico no compatible con EA, sin diferencias entre los grupos en relación con el sexo y la edad. En un total de 253 y 308 pacientes, los profesionales establecieron el diagnóstico final de EA y de otras formas de demencia, respectivamente. En el 60.4% de los primeros (n = 153), el diagnóstico, previo y posterior a la punción lumbar, fue de EA; en los restantes 100 enfermos, el diagnóstico inicial no había sido de EA. Sin embargo, en 93 de ellos, los profesionales establecieron finalmente el diagnóstico de EA, en tanto que en los otros siete sujetos se consideraron otras enfermedades, a pesar de que los resultados del LCR sugerían EA.

En el 69.2% de los 248 enfermos sin EA como diagnóstico final, los diagnósticos coincidieron, mientras que en 60 pacientes se había considerado inicialmente EA. Veintinueve de los 248 enfermos presentaron un perfil bioquímico compatible con EA, a pesar de lo cual los profesionales mantuvieron su clasificación inicial; a la inversa, en 57 de los 60 enfermos con diagnóstico primario de EA, el perfil bioquímico no fue compatible, de modo tal que se estableció un diagnóstico final sobre la base de estos hallazgos.

Globalmente, los resultados del estudio del LCR fueron concordantes con el diagnóstico inicial en el 65.2% de los casos; en el 34.8% de los enfermos, en cambio, los hallazgos no coincidieron. En el 76.9% de estos últimos (150 de 195), los profesionales modificaron su consideración primaria, en función de los resultados del LCR. Por otra parte, cuando los hallazgos del LCR no sugirieron EA, se estableció el diagnóstico de otras entidades en el 92% de los casos; el índice de modificaciones diagnósticas fue del 26.7% (150 de 561).

La reclasificación tuvo lugar fundamentalmente en el grupo con diagnóstico final de otras formas de demencia, en sujetos con un diagnóstico clínico inicial de EA, pero con resultados bioquímicos no sugestivos de EA. En la escala numérica, el puntaje de certeza referido por el profesional para los diagnósticos finales fue 8.1 puntos más alto, respecto de la presunción diagnóstica anterior a la punción lumbar ($p < 0.0001$). En el grupo con diagnóstico final de EA o sin éste, la puntuación fue de 8.13 ± 1.57 y de 8.04 ± 1.54 , respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos casos. En la población global, la confiabilidad aumentó en un 22.1% entre el diagnóstico inicial y el final (22.9% en el grupo de EA y 20.5% en el grupo sin EA).

Los resultados del presente estudio multicéntrico y prospectivo indican que los profesionales confían ampliamente en los resultados de los marcadores bioquímicos de neurodegeneración, en los pacientes con diagnóstico presuntivo de EA. Especialmente cuando los hallazgos del laboratorio y las manifestaciones clínicas son discordantes, los primeros influyen decisivamente en el diagnóstico final.

Dos estudios previos mostraron coincidencia en alrededor de las dos terceras partes de los enfermos, una cifra similar a la obtenida en los trabajos en los cuales se compararon los hallazgos anatomopatológicos; sin embargo, a diferencia de este último caso, la reclasificación del diagnóstico, en las fases tempranas de la enfermedad, es de máxima importancia en términos evolutivos.

Dos investigaciones anteriores analizaron la influencia de los marcadores en el LCR sobre el diagnóstico final. El primero de ellos abarcó 109 enfermos estudiados en el ámbito de la práctica diaria, en tanto que en el segundo se analizaron las consecuencias de la detección de amiloide beta en los estudios por imágenes. La información en conjunto sugiere que los marcadores de neurodegeneración son sumamente útiles en la clínica. Los diagnósticos se modificaron en el 10%, el 54.6% y el 26.7% de los enfermos de los dos ensayos mencionados y del presente trabajo, respectivamente, sobre la base de los estudios complementarios. Cabe destacar que en la investigación realizada en esta ocasión, las evaluaciones se realizaron en todos los enfermos, y no sólo en aquellos con diagnósticos dudosos. Además, si bien la detección de amiloide beta no se considera suficiente para confirmar el diagnóstico, el análisis conjunto de amiloide beta y de proteínas *tau* en el LCR confiere mucha mayor precisión diagnóstica.

En el presente trabajo se aplicó el método de la NRI, con la inclusión de ambos grupos de enfermos (EA y no EA) y de los resultados concordantes y discordantes; además se consideraron las modificaciones bidireccionales (de EA a otros diagnósticos y a la inversa). Por último, la validación externa de los resultados se llevó a cabo mediante la comparación de los hallazgos con los de la cohorte del *National Bank Alzheimer*. Aunque no se consideraron los resultados *post mortem*, los trabajos anteriores han mostrado una buena correlación entre los resultados del LCR y los anatomopatológicos. Las investigaciones venideras serán de gran ayuda para establecer con precisión la utilidad de la información en la práctica, especialmente si se tiene en cuenta que en un futuro, sin duda, se dispondrá de nuevas estrategias terapéuticas.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139100

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 3 (2014) 30

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

| TD N° | Enunciado | Seleccione sus opciones |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | ¿En qué trastornos degenerativos se documentaron alteraciones en la red neuronal por defecto? | A) La enfermedad de Alzheimer. B) La demencia frontotemporal. C) La esclerosis múltiple. D) Todos ellos. |
| 2 | ¿Cuáles son factores de riesgo de depresión específicos de la enfermedad de Parkinson según los ensayos transversales? | A) Los síntomas motores graves. B) La mayor duración de la enfermedad. C) Etapas avanzadas de la enfermedad. D) Todos ellos. |
| 3 | ¿El estudio de la difusividad media de qué región cerebral permite diferenciar el deterioro cognitivo leve de la enfermedad de Alzheimer? | A) Tálamo. B) Hipocampo. C) Rodete del cuerpo caloso. D) Amígdala. |
| 4 | Señale con qué regiones anatómicas parece relacionarse la anosognosia para el déficit cognitivo: | A) La corteza orbitofrontal. B) La corteza cingulada ventromedial prefrontal y posterior. C) El <i>sulcus</i> frontal superior. D) Todas son correctas. |
| 5 | ¿Cuál de los siguientes genotipos se asocia con menor respuesta al tratamiento con antidepressivos tricíclicos, en los enfermos con depresión mayor? | A) El genotipo AA del polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs10487508 en el gen de la leptina. B) El genotipo GG del SNP rs10487508 en el gen de la leptina. C) El genotipo AG del SNP rs10487508 en el gen de la leptina. D) El genotipo AA del SNP rs10487508 en el gen de la adiponectina. |
| 6 | Señale cuál de los siguientes síntomas motores se observa en los pacientes con enfermedad de Parkinson | A) Temblor. B) Bradicinesia. C) Rigidez muscular. D) Todas son correctas. |
| 7 | ¿Cuál es la dosis recomendada de ácido tióctico en pacientes con neuropatía diabética sensitiva? | A) 150 mg diarios. B) 150 mg semanales. C) 300 mg diarios. D) 600 mg diarios. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento |
|-------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | D | En diversos trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, se documentaron alteraciones en la red neuronal por defecto en los casos con deterioro cognitivo. |
| 2 | D | En los ensayos transversales los factores de riesgo de depresión específicos de enfermedad de Parkinson identificados comprenden los síntomas motores graves, la mayor duración de la enfermedad, una etapa de la enfermedad más avanzada, las limitaciones graves en las actividades de la vida diaria, la necesidad de dosis altas diarias de equivalentes de levodopa y la presencia de síntomas no motores como alucinaciones, trastornos del sueño y disautonomía. |
| 3 | C | La difusividad media a nivel del rodete del cuerpo caloso es un biomarcador que permite distinguir los pacientes con deterioro cognitivo leve de aquellos con enfermedad de Alzheimer. |
| 4 | D | La anosognosia parece relacionarse con pérdida de la memoria y de la función ejecutiva. Recientes datos de neuroimagen parecen relacionar a la anosognosia con estructuras temporales mediales, la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada ventromedial prefrontal y posterior, el <i>sulcus</i> frontal superior y la unión temporoparietal. |
| 5 | A | En un estudio reciente, los enfermos portadores del genotipo AA del SNP rs10487508 tuvieron índices más bajos de remisión o evolución menos favorable en respuesta al tratamiento con antidepressivos tricíclicos y mirtazapina. |
| 6 | D | La enfermedad de Parkinson suele identificarse primariamente por sus síntomas motores cardinales, que comprenden temblor, bradicinesia, rigidez muscular e inestabilidad de la marcha. |
| 7 | D | Se ha informado que la administración de 600 mg diarios de ácido tióctico por vía intravenosa durante 3 semanas representa un tratamiento eficaz y bien tolerado. Del mismo modo, la indicación de 600 mg diarios por vía oral durante 5 semanas se ha vinculado con mejora de los signos y síntomas de la enfermedad, sin efectos adversos asociados. |