

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurología

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

Volumen 4, Número 2, Octubre 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

Artículo original

- A - Función de los receptores de kainato en la depresión de la transmisión sináptica glutamatérgica en la sinapsis fibra musgosa-CA3 del hipocampo
Antonio Rodríguez Moreno, SIIC..... 4

Entrevista

- B - Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes
Carolina Sobrido-Sampedro 9

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Patrones de Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Esclerosis Múltiple Residentes en los Estados Unidos
Bonafede M, Johnson B, Wenten M, Watson C
Clinical Therapeutics 35(10):1501-1512, Oct 2013 12

- 2 - La Estimulación Cerebral Profunda Modifica las Funciones Cognitivas
Tsai S, Hung H, Chen S
Tzu Chi Medical Journal 25(2):86-89, Jun 2013 13

- 3 - Suspensión del Tratamiento Antiepiléptico en Pacientes con Epilepsia en Remisión: Por qué, Cuándo y Cómo
Rathore C, Patterson R
Neurology India 62(1):3-8, Ene 2014 15

- 4 - Reconocimiento y Tratamiento de los Síntomas Depresivos en la Enfermedad de Parkinson: La Base de Datos NPF
Bega D, Wu S, Simuni T y col.
Journal of Parkinson's Disease, Jul 2014 17

- 5 - Síntomas Depresivos y Desempeño Cognitivo en Adultos Mayores
Shimada H, Park H, Suzuki T y col.
Journal of Psychiatric Research 57:149-156, Oct 2014 18

Novedades seleccionadas

- 6 - Importancia de la Participación del Psiquiatra en la Atención de los Pacientes con Demencia
Martin-Carrasco M, Arranz F
Revista de Psiquiatría y Salud Mental, Jul 2014 21

- 7 - Validez de la Versión en Español del *Neurologic Depressive Disorders Inventory in Epilepsy*
Thomson A, Calle A, Kanner A y col.
Epilepsia 55(2):331-334, 2014 23

- 8 - Prevalencia y Abordaje de los Trastornos del Control de los Impulsos en Pacientes con Enfermedad de Parkinson
Hack N, Akbar U, Okun M y col.
Journal of Parkinson's Disease, Jul 2014 23

- 9 - Eficacia de la Memantina como Fármaco Adyuvante en el Tratamiento Intensivo Estándar del Trastorno Obsesivo-Compulsivo Grave
Stewart S, Jenike E, Jenike M y col.
Journal of Clinical Psychopharmacology 30(1):34-39, Feb 2010 25

- 10 - Efecto Protector de la L-Acetil-Carnitina en la Enfermedad de Alzheimer
Abdul H, Calabrese V, Calvani M, Butterfield A
Journal of Neuroscience Research 84(2):398-408, Ago 2006 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
Administración Hospitalaria	4
Anatomía Patológica	B
Bioquímica	A, 10
Diagnóstico por Imágenes	B
Diagnóstico por Laboratorio	A
Educación Médica	8
Epidemiología	4, 8
Farmacología	1, 3, 4, 8, 10
Geriatría	1, 4-6, 8, 10
Gerontopsiquiatría	4-6
Hematología	B
Medicina Farmacéutica	1, 8, 10
Medicina Interna	B, 4, 8
Neurocirugía	B, 8
Oncología	B
Psicofarmacología	8
Psiquiatría Clínica de Adultos	4, 8
Salud Mental	A, 4-9
Salud Pública	4





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, 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. Largaña,
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,
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

+
Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Director científico
Roberto Rey

Fuentes científicas

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

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

A - Función de los receptores de kainato en la depresión de la transmisión sináptica glutamatérgica en la sinapsis fibra musgosa-CA3 del hipocampo

Kainate type receptors function in synaptic transmission depletion in hippocampal MF-CA3 synapsis



Antonio Rodríguez Moreno
Doctor en Ciencias Biológicas, Universidad Pablo de Olavide,
Sevilla, España

José Vicente Negrete Díaz, Doctor en Psicología, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Antonio Rodríguez Moreno, Universidad Pablo de Olavide, 41013, Sevilla, España
arodmor@upo.es

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

Abstract

Glutamate receptors of kainate type (KARs) are postsynaptically involved in synaptic transmission and presynaptically they modulate neurotransmitter release at mossy fiber-CA3 synapses. We have determined the role of KARs in the modulation of glutamate release, the mechanisms involved in KARs-mediated depression of glutamate release and the effect of this depression in long-term depression (LTD), a form of presynaptic plasticity at this synapse. We recorded excitatory postsynaptic currents by using whole-cell configuration of patch clamp technique and additionally we performed some extra cellular recordings in mice slices. The activation of presynaptic KARs produces an inhibition of glutamate release at MF-CA3 synapse that is mediated by a G-protein sensitive to pertussis toxin and involves the AC/cAMP/PKA signalling cascade. The depression mediated by activation of KARs converges with the depression mediated by the activation of group II mGluRs at the same synapse and with induced LTD by using a low frequency stimulation protocol, suggesting that KARs have a role in this type of plasticity.

Key words: kainate, glutamate receptors, slices, hippocampus

Resumen

Los receptores de glutamato de tipo kainato (KAR) participan postsinápticamente en la neurotransmisión y presinápticamente en la modulación de la liberación de neurotransmisor. Se ha determinado el papel de los KAR en la modulación de la liberación de neurotransmisor, así como los mecanismos mediante los cuales los KAR inducen una disminución de la liberación de glutamato y si tal efecto tiene un papel en la depresión de larga duración. Para ello se registraron corrientes postsinápticas excitadoras provocadas, empleando la técnica de patch clamp en su configuración de célula completa y potenciales de campo, en secciones de hipocampo de ratón. La activación de los KAR presinápticos en la sinapsis fibra musgosa-CA3 (MF-CA3) del hipocampo, produce una inhibición de la liberación de glutamato mediada por una proteína G α sensible a la toxina pertúsica e implica la participación de la vía AC/cAMP/PKA; además, esta depresión converge con la mediada por la activación de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II en la misma sinapsis y con la depresión de larga duración inducida por un protocolo de estimulación de baja frecuencia en la misma sinapsis, lo que sugiere que los KAR podrían tener algún papel en este tipo de plasticidad.

Palabras clave: kainato, receptores de glutamato, secciones, hipocampo, modulación, metabotrópico

Introducción

El glutamato es el neurotransmisor más importante en el cerebro y media la neurotransmisión excitadora en la mayoría de las sinapsis del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos; además, es uno de los neurotransmisores más abundantes durante la formación del SNC, donde está involucrado en procesos fisiológicos tan diversos como la proliferación, maduración, supervivencia y

migración neuronal, la formación, remodelación y eliminación de sinapsis, y el establecimiento y refinamiento de las conexiones neuronales.

El glutamato tiene además un papel muy importante en las enfermedades neurológicas, debido a que las elevadas concentraciones extracelulares de este aminoácido liberado como resultado del daño neuronal resultan tóxicas para las neuronas.¹

Las alteraciones en la neurotransmisión glutamatergica están implicadas en el daño neuronal observado después de los episodios de isquemia y de hipoglucemia y en la etiología de una serie de estados neurológicos patológicos que abarcan la epilepsia, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esquizofrenia.²⁻⁵ Este neurotransmisor actúa además como mediador de la transmisión sináptica y de los cambios duraderos en la eficacia sináptica, conocidos como potenciación de larga duración (*long-term potentiation*, LTP) y depresión de larga duración (*long-term depression*, LTD), los cuales se consideran el sustrato celular y molecular de los procesos de aprendizaje y memoria, así como de otros fenómenos de plasticidad sináptica.⁶⁻¹¹

Desde que se clonó el primer receptor metabotrópico del glutamato, el receptor mGluR1¹², este tipo de receptores se ha continuado investigando extensamente a nivel celular, molecular, bioquímico, fisiológico y comportamental. Los receptores del grupo mGluR I (mGluR1 y mGluR5) están acoplados principalmente a proteínas G_o^r activan la vía de la fosfolipasa C y generan señales de Ca²⁺ intracelular.

Los receptores del grupo mGluR II (mGluR2 y mGluR3) y del grupo mGluR III (mGluR4 y mGluR6-8) están acoplados a proteínas G_{i/o}^r, inhiben a la adenilato ciclasa y regulan la actividad de varios canales iónicos.^{13,14}

Los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR) forman un canal catiónico y su activación permite el paso de iones sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y, en algunos, de calcio (Ca²⁺). Se han identificado tres tipos de iGluR, nombrados de acuerdo con el agonista que los activa con mayor afinidad: receptores de tipo NMDA (ácido N-metil-D-aspartato), de tipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y de tipo kainato.

Los receptores de tipo NMDA (NMDAR) están formados por cuatro subunidades: dos subunidades NR1 y dos subunidades que pueden ser NR2A-D. La combinación precisa en subunidades determina las propiedades funcionales de los receptores de tipo NMDA.¹⁵⁻¹⁷

Los receptores de tipo AMPA son tetrámeros compuestos por cuatro subunidades denominadas GluR1-4 y que presentan una homología entre ellas del 68% al 75%.¹⁸

Receptores de tipo kainato

El ácido kaínico es un potente excitador y neurotóxico, que fue inicialmente aislado de un alga marina hace más de 50 años y que, junto con el ácido domoico, causa patrones de descargas de tipo epileptógeno. A mediados de los 70', las acciones excitadoras y neurotóxicas del kainato (KA) eran bien conocidas y se postuló la hipótesis de que este compuesto actuaba sobre un tipo específico de receptores;¹⁹ además se observó que causaba diferentes respuestas despolarizantes y desensibilizantes en fibras de tipo C en los ganglios de la raíz dorsal (DRG).^{20,21}

La falta de herramientas farmacológicas ha dificultado la detección de estos receptores en las neuronas centrales, lo que retrasó en gran medida la identificación de su papel fisiológico.²²

Se conocen cinco diferentes subunidades que contribuyen a los receptores de KA,²³ agrupadas en dos familias. Una de ellas se compone de las subunidades GluR5, GluR6 y GluR7.²⁴⁻²⁶ El otro grupo está formado por las subunidades KA1 y KA2.²⁷⁻²⁹

El estudio de la distribución de los receptores de tipo KA (KAR) ha sido posible empleando técnicas como la hibridación *in situ* y la autorradiografía.³⁰⁻³³ La activación de los receptores de tipo AMPA y de los KAR ha sido difícil de distinguir debido a que ambos tipos se activan con KA y AMPA. La 6-ciano-7-nitroquinoxalina (CNQX), un antagonista prototípico de los receptores de tipo no-NMDA, puede ser usada para antagonizar a los KAR una vez que los receptores AMPA han sido bloqueados por el más selectivo GYKI 53665 o su isómero activo, LY303070.^{34,35}

dación *in situ* y la autorradiografía.³⁰⁻³³ La activación de los receptores de tipo AMPA y de los KAR ha sido difícil de distinguir debido a que ambos tipos se activan con KA y AMPA. La 6-ciano-7-nitroquinoxalina (CNQX), un antagonista prototípico de los receptores de tipo no-NMDA, puede ser usada para antagonizar a los KAR una vez que los receptores AMPA han sido bloqueados por el más selectivo GYKI 53665 o su isómero activo, LY303070.^{34,35}

Papel de los KAR en la transmisión sináptica

La disponibilidad de GYKI53655 como antagonista selectivo de los receptores de AMPA ha hecho posible investigar la participación de los KAR en la transmisión sináptica. Estudios en secciones de hipocampo han permitido identificar una serie de sinapsis donde los KAR median una fracción pequeña de la corriente sináptica.^{36,37} Además de esta acción postsináptica, los KAR participan en el hipocampo en la modulación de la liberación de GABA y de glutamato.^{38,39}

La activación de los KAR puede mediar la transmisión nerviosa por medio de un mecanismo metabotrópico

En 1998, Rodríguez-Moreno y Lerma propusieron por primera vez que el efecto depresor del KA sobre la amplitud de las eIPSC se debe a una acción metabotrópica de los KAR.⁴⁰ Poco después se describió un acoplamiento de este tipo de receptores a una proteína G en las membranas del hipocampo.⁴¹

Los KAR modulan la transmisión excitadora glutamatergica

La activación de los KAR tiene un efecto bifásico, en el cual bajas concentraciones de KA (20 a 100 nM) producen una facilitación de la liberación de glutamato, mientras que concentraciones más altas (> 100 nM) producen un decremento en las corrientes postsinápticas excitadoras (eEPSC).^{33,42-44}

La activación de los KAR produce una inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis fibra musgosa-CA3

La activación de los KAR produce una inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis fibra musgosa-CA3 del hipocampo de ratón

Los estudios se realizaron en secciones de cerebro de ratones adultos C57/Bl/6. Se aplicaron estímulos eléctricos sobre los axones de las células granulares del giro dentado o fibras musgosas (MF) y se registraron las eEPSC así provocadas, mediadas por los NMDAR, del soma de neuronas piramidales del área CA3 del hipocampo, empleando la técnica de *patch clamp* en configuración de célula completa. Se bloqueó la inhibición gabaérgica con bicuculina y SCH50911; además, se agregó glicina, que actúa como coactivador de los NMDAR. Se investigó el efecto de la aplicación de KA sobre la transmisión sináptica glutamatergica en las sinapsis MF-CA3. Se observó que el KA produce una inhibición de la transmisión sináptica excitadora mediada por la activación directa de los receptores de KA, en todo el rango de concentraciones de KA empleadas (0.3 a 10 μM). La determinación del efecto del KA sobre la liberación de glutamato se llevó a cabo bloqueando los receptores de tipo AMPA, los otros receptores de glutamato que también podrían ser activados por el agonista KA. En estas condiciones, 1 μM de KA durante 4 minutos produjo un decremento de la amplitud media de las EPSC mediadas por los NMDAR de alrededor del 63%.

De acuerdo a lo descrito por varios autores,^{39,45-47} se realizó una serie de experimentos para determinar si la depresión causada por el KA era por activación directa de los KAR. En presencia de CNQX, un antagonista de los receptores de AMPA y los KAR, se previno el efecto inhibitorio del KA. En presencia de un cóctel de antagonistas de receptores mGluRs, opiáceos, GABA_A, GABA_B, muscarínicos, beta-adrenérgicos y de adenosina 1_A, el efecto persistió. En conjunto, los resultados de estos experimentos mostraron que la depresión de la amplitud media de las eEPSC tras la aplicación de KA es mediada por la activación directa de los KA en la sinapsis MF-CA3 del hipocampo.

Para determinar el sitio de acción presináptico o post-sináptico de los KAR, se emplearon tres aproximaciones: 1) análisis del coeficiente de variación (CV), 2) estudio de la facilitación por pares de pulsos y 3) análisis del número de fallos; los datos obtenidos mostraron que, cada una de ellas indicó de manera independiente que el sitio preciso para la acción del KA era presináptico.

La inhibición de la liberación de glutamato mediada por la activación de los KAR involucra una acción metabotrópica

Al caracterizar completamente la recuperación de las eEPSC después de la aplicación de KA, se encontró que ésta era prolongada, con una duración de aproximadamente 1 h. Las acciones inhibitorias del KA que se observaron aquí son similares al mecanismo de acción metabotrópico que se ha descrito previamente para los KAR.⁴⁰ Con respecto a la transmisión sináptica glutamatérgica, se ha informado de una participación de la proteína G en la depresión de la liberación de glutamato producida por el KA en la sinapsis CA3-CA1.⁴⁸

La depresión de la liberación de glutamato mediada por la activación de los KAR involucra a la vía AC/cAMP/PKA

Se ha descrito que el incremento en la liberación de glutamato producido por bajas concentraciones de KA es mediado por la activación de una cascada AC/cAMP/PKA en la sinapsis MF-CA3;^{39,49} no obstante, este incremento no parece depender de la activación de una proteína G. En el presente estudio se muestra un mecanismo nuevo para la acción de los KAR en el SNC; la activación de estos receptores induce una inhibición de la liberación de glutamato empleando la cascada AC/cAMP/PKA, semejante a lo descrito para la facilitación; sin embargo, difieren en que esta depresión de la liberación de glutamato sí depende del nivel de activación de una proteína G sensible a la toxina pertúsica.

Se ha visto que el efecto prolongado del KA sobre la liberación de glutamato está de acuerdo con una acción metabotrópica de los KAR, que está mediada por cAMP como un mensajero soluble, dado que la acción del agonista fue atenuada ya sea por la inhibición de la PKA (usando Rp-Br-cAMP o H-89), ocluida por manipulaciones que mantienen la actividad de la PKA constante (usando Sp-8-CPT-cAMPs) o aumentada por estimulación de la AC (usando forskolina o un agonista para receptores de tipo beta-adrenérgico). Esto significa que el KA inhibe más fácilmente la liberación de glutamato después de un incremento en los niveles de cAMP. Por lo tanto, se propone la posibilidad de que los KAR presentes en los terminales de las MF estén acoplados negativamente a la AC, con lo que inhiben su producción de cAMP

en presencia de concentraciones relativamente altas del agonista. La inhibición producida por el KA puede interpretarse como un menor tono de fosforilación mediado por la PKA. Estos resultados se asemejan a los descritos para los receptores mGluR del grupo II,^{2,50} los cuales suprimen la actividad de la AC mediante el acoplamiento a una proteína G_{vo}. Sin embargo, debido a la persistencia de la acción depresora del KA sobre la liberación de glutamato en presencia de antagonistas para los mGluRs, es poco probable que el efecto del KA se deba a una acción indirecta mediada por la activación de estos receptores metabotrópicos de glutamato.

La inhibición presináptica mediada por la activación de los KAR converge con la inhibición presináptica mediada por la activación de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II en la sinapsis MF-CA3

Se realizaron experimentos empleando una concentración de DCG-IV (0.1 μM) a la cual produce un decremento del 60% sobre la amplitud media de la eEPSC, semejante a la que se observó para 1 μM de KA. Fueron efectuadas pruebas de oclusión activando un sistema neurotransmisor y, posteriormente, el otro, y viceversa. En las condiciones experimentales descritas y produciendo una depresión submáxima con cada uno de los agonistas, si el mecanismo de inhibición de los KA y de mGluR del grupo II fueran independientes, entonces aun podría observarse una reducción adicional considerable de la amplitud media cuando se aplicara el segundo agonista. Sin embargo, no fue así; en presencia continua, ya sea del agonista de los KAR o de los mGluR del grupo II, el segundo ligando sólo produjo una reducción adicional pequeña e insignificante de la amplitud de la eEPSC. Estos resultados indican una clara y mutua oclusión de las acciones de los KAR y de los mGluR del grupo II, con respecto a la depresión sináptica mediada por cada uno de manera independiente en la sinapsis MF-CA3.

Ya que la oclusión observada fue prácticamente completa, este resultado indica que posiblemente los KAR y los mGluR del grupo II están colocalizados en el mismo terminal, muy próximos espacialmente, y que, por lo tanto, puede existir una convergencia de sus mecanismos debido a que utilizan una cascada de señalización intracelular común.

La inhibición presináptica mediada por la activación de los KAR converge con la LTD observada en la sinapsis MF-CA3 del hipocampo

La plasticidad en la sinapsis MF-CA3 del hipocampo ha sido clásicamente asociada con un mecanismo presináptico.⁴⁴ Los cambios plásticos que tienen lugar en esta sinapsis son facilitadores, en forma de LTP o inhibidores, en forma de LTD, y parecen ser dependientes de la fosforilación dependiente de PKA.^{50,51} Se ha observado que la depresión de las eEPSC en la sinapsis MF-CA3 provocada por la activación de los KAR presinápticos ocurre por medio de una reducción en la cascada de señalización proteína G/AC/cAMP/PKA. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la depresión mediada por KA puede mostrar también el mismo mecanismo de señalización intracelular que subyace a la LTD mediada por mGluR del grupo II y que es expresado presinápticamente.

Así, se obtuvieron registros de potenciales postsinápticos de campo (fEPSP) y registros de eEPSC. Estos resultados son congruentes con la hipótesis anterior; el aná-

lisis de la amplitud de los fEPSP indica claramente que la aplicación previa del protocolo de inducción de LTD con LFS (1 Hz durante 15 min) ocluye el efecto depresor de 300 nM de KA sobre la liberación de glutamato mediado por la activación de los KAR en la sinapsis MF-CA3. En el experimento inverso, la depresión de la amplitud media de los fEPSP por la aplicación de 300 nM de KA, ocluye a su vez la inducción posterior de LTD por el protocolo de LFS. A la concentración empleada de KA, hay escasa o ninguna activación de los receptores de AMPA. La oclusión mutua de la depresión de la transmisión glutamatérgica, mediada por el KA y por la LFS en la sinapsis MF-CA3, fue evidente no sólo en los estudios realizados midiendo la amplitud de fEPSP, sino también cuando los experimentos se efectuaron con la técnica de *patch clamp*, registrando eEPSC de neuronas de la región CA3 provocadas por la liberación de glutamato de los terminales de las MF, donde una vez más el protocolo de LFS ocluyó la depresión de las eEPSC mediada por los KAR y, en forma recíproca, la depresión mediada por dichos receptores ocluyó la LTD inducida por la activación de mGluR del grupo II. En estas pruebas, la activación cruzada potencial de los receptores de tipo AMPA por el KA se evitó bloqueando selectivamente los receptores de tipo AMPA con SYM2206 (100 mM).

En conjunto, estos últimos resultados sugieren fuertemente que los dos procesos, la depresión de la liberación de glutamato mediada por la activación de los KAR y la LTD inducida por un protocolo de estimulación de baja frecuencia, presentan una cascada de señalización intracelular común e indican un posible papel de los KAR en la inducción o el mantenimiento de esta forma de plasticidad.

Es de resaltar la participación de al menos dos tipos de receptores de glutamato, localizados presinápticamente en los terminales de la MF, y que contribuyen el proceso de LTD. El significado exacto de la presencia de ambos tipos de receptores en los mismos terminales sinápticos y con acciones similares no se conoce. Por el momento es claro que los receptores acoplados negativamente a la AC tienen un papel importante en la plasticidad sináptica en los terminales de las MF.^{50,52,53}

A pesar de que en un estudio reciente se ha sugerido una participación de los KAR en la LTD de eEPSC en si-

napsis de corteza perirrinal, esta plasticidad contrasta con la observada en el presente trabajo; en aquella se atribuye a los KAR una acción ionotrópica, como conductores de Ca^{2+} ; además, el estudio se realizó en neuronas en desarrollo, el mecanismo es evidentemente postsináptico y parece depender de regulación por PKC.⁵⁴ Por el contrario, la forma de LTD descrita aquí y en la que los KAR podrían jugar algún papel, es diferente: se propone que opera por una acción metabotrópica, ocurre en neuronas maduras, el mecanismo es claramente presináptico e involucra un tono disminuido de activación de la PKA, todo lo cual indica que los mecanismos que subyacen a ambas formas de plasticidad son diferentes.

Los resultados obtenidos por nuestro grupo sugieren que los KAR y los mGluR del grupo II pueden estar presentes en los mismos terminales de la MF y tienen una función muy similar en la modulación de la liberación de glutamato. Considerando que los estudios previos sólo han citado a los KAR en relación con procesos de LTP, pero no de LTD, en la sinapsis MF-CA3,⁵⁵⁻⁶⁰ se ha puesto de manifiesto evidencia de que este tipo de receptores puede tener una función no descrita antes en la plasticidad sináptica, en relación con procesos de LTD. Considerando que se ha confirmado que el glutamato endógeno activa estos KAR presinápticos en los terminales de la MF,⁶¹ es de gran interés determinar cuál es la relevancia fisiológica exacta de la acción bidireccional de los este tipo de receptores.

Conclusión

La activación de los KAR produce una depresión de la liberación de glutamato en la sinapsis MF-CA3 del hipocampo de ratón, mediada por un mecanismo de acción presináptico; esta depresión involucra una acción metabotrópica mediada por una proteína G sensible a la toxina pertúsica, así como la vía AC/cAMP/PKA.⁶² Además, la depresión de la liberación de glutamato mediada por la activación de los KAR en la sinapsis MF-CA3 converge con la depresión de la liberación de glutamato mediada por la activación de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II y con la LTP inducida por un protocolo de LTD en la misma sinapsis, lo que sugiere que los KAR podrían desempeñar alguna función en este tipo de plasticidad, expresada como LTD.⁶³

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Rodríguez Moreno A, Negrete Díaz JV. Función de los receptores de kainato en la depresión de la transmisión sináptica glutamatérgica en la sinapsis fibra musgosa-CA3 del hipocampo. Trabajos Distinguidos Neurología 4(2):4-8, Oct 2014.

How to cite this article

Rodríguez Moreno A, Negrete Díaz JV. Kainate type receptors function in synaptic transmission depletion in hippocampal MF-CA3 synapsis. Trabajos Distinguidos Neurología 4(2):4-8, Oct 2014.

Autoevaluación del artículo

Las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica están implicadas en el daño neuronal vinculado con la isquemia y la hipoglucemia. También se relacionan con la etiología de la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esquizofrenia.

Señale la opción correcta sobre los receptores glutamatérgicos de tipo kainato:

A, Su activación aumenta la liberación de glutamato; B, Su activación presináptica no afecta la liberación de glutamato; C, Su activación presináptica inhibe la liberación de glutamato; D, La liberación de glutamato sólo es inhibida por la activación de los receptores postsinápticos; E, Su inhibición disminuye la liberación de glutamato.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/103721

Bibliografía

1. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, McNamara J, Williams. Neuroscience Third Edition. Sinauer Associates, Inc. USA, pp. 137-145, 2004.
2. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 34(1):1-26, 1995.
3. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 51(1):7-61, 1999.
4. Meador-Woodruff JH, Healy DJ. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Rev* 31(2-3):288-294, 2000.
5. Lerma J, Paternain AV, Rodríguez Moreno A, López García JC. Molecular physiology of kainate receptors. *Physiol Rev* 81:971-998, 2001.
6. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev* 29:83-120, 1999.
7. Kandel ER, Jessell TM, Schwartz JH eds. Principles of neuroscience. 4th ed., McGraw-Hill, New York, USA, pp. 1227-1277, 2000.
8. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60(4):543-54, 2008.
9. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33(1):18-41, 2008.
10. Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 9(1):65-75, 2008.
11. Butz M, Wörgötter F, Van Ooyen A. Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev* doi:10.1016/j, 2009.
12. Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature* 349:760-5, 1991.
13. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau R, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev* 60(1):43-56, 2009.
14. Luján R, Roberts JDB, Shigemoto R, Somogyi P. Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1, mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. *J Chem Neurochem* 13:219-41, 1997.
15. Cull-Candy SG, Leszkiewicz DN. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci STKE* (255):16, 2004.
16. Yashiro K, Philpot BD. Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. *Neuropharmacology* 55(7):1081-94, 2008.
17. García S, Pazos A (Eds.) Receptores para neurotransmisores. Ediciones en Neurociencias, Barcelona, pp. 241-244, 2003.
18. Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 8(2):101-13, 2007.
19. Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 21:165-204, 1981.
20. Agrawal SG, Evans RH. The primary afferent depolarizing action of kainate in the rat. *Br J Pharmacol* 87(2):345-55, 1986.
21. Huettner JE. Glutamate receptor channels in DRG neurons: activation by kainate and quisqualate and blockade of desensitization by Con A. *Neuron* 5:255-266, 1990.
22. Lerma J. Kainate receptor physiology. *Curr Opin Pharmacol* 6(1):89-97, 2006.
23. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 17:31-108, 1994.
24. Bettler B, Boulter J, Hermans-Borgmeyer I, y col. Cloning of a novel glutamate receptor subunit, GluR5: expression in the nervous system during development. *Neuron* 5:583-595, 1990.
25. Egebjerg J, Bettler B, Hermans-Borgmeyer I, Heinemann S. Cloning of a cDNA for a glutamate receptor subunit activated by kainate but not AMPA. *Nature* 351(6329):745-8, 1991.
26. Sommer B, Burnashev N, Verdoorn TA, Keinänen K, Sakmann B, Seeburg PH. A glutamate receptor channel with high affinity for domoate and kainate. *EMBO J* 11:1651-1656, 1992.
27. Werner P, Voigt M, Keinänen K, Wisden W, Seeburg PH. Cloning of a putative high-affinity kainate receptor expressed predominantly in hippocampal CA3 cells. *Nature* 351:742-744, 1991.
28. Herb A, Burnashev N, Werner P, Sakmann B, Wisden W, Seeburg PH. The KA-2 subunit of excitatory amino acid receptors shows widespread expression in brain and forms ion channels with distantly related subunits. *Neuron* 8(4):775-85, 1992.
29. Sommer B, Kohler M, Sprengel R, Seeburg PH. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell* 67:11-19, 1991.
30. Wisden W, Seeburg PH. A complex mosaic of high-affinity kainate receptors in rat brain. *J Neurosci* 13:3582-3598, 1993.
31. Bahn S, Volk B, Wisden W. Kainate receptor gene expression in the developing rat brain. *J Neurosci* 14:5525-5547, 1994.
32. Paternain AV, Herrera MT, Nieto MA, Lerma J. GluR5 and GluR6 kainate receptor subunits coexist in hippocampal neurons and coassemble to form functional receptors. *J Neurosci* 20:196-205, 2000.
33. Huettner JE. Kainate receptors and synaptic transmission. *Prog Neurobiol* 70:387-407, 2003.
34. Wilding TJ, Huettner JE. Differential antagonism of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-preferring and kainate-preferring receptors by 2,3-benzodiazepines. *Mol Pharmacol* 47:582-587, 1995.
35. Paternain AV, Morales M, Lerma J. Selective antagonism of AMPA receptors unmasks kainate receptor-mediated responses in hippocampal neurons. *Neuron* 14:185-189, 1995.
36. Castillo PE, Malenka RC, Nicoll RA. Kainate receptors mediate a slow postsynaptic current in hippocampal CA3 neurons. *Nature* 388:182-186, 1997.
37. Vignes M, Collingridge GL. The synaptic activation of kainate receptors. *Nature* 388:179-182, 1997.
38. Pinheiro P, Mülle C. Kainate receptors. *Cell Tissue Res* 326(2):457-82, 2006.
39. Rodríguez Moreno A, Sihra TS. Presynaptic kainate receptor facilitation of glutamate release involves protein kinase A in the rat hippocampus. *J Physiol* 557:733-745, 2004.
40. Rodríguez Moreno A, Lerma J. Kainate receptor modulation of GABA release involves a metabotropic function. *Neuron* 20:1211-1218, 1998.
41. Cunha RA, Malva JO, Ribeiro JA. Kainate receptors coupled to Gi/Go proteins in the rat hippocampus. *Mol Pharmacol* 56:429-433, 1999.
42. Kullmann DM. Presynaptic kainate receptors in the hippocampus: slowly emerging from obscurity. *Neuron* 32(4):561-4, 2001.
43. Lerma J. Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission. *Nat Rev Neurosci* 4:481-495, 2003.
44. Nicoll RA, Schmitz D. Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nat Rev Neurosci* 6(11):863-76, 2005.
45. Frerking M, Malenka RC, Nicoll RA. Synaptic activation of kainate receptors on hippocampal interneurons. *Nat Neurosci* 1:479-486, 1998.
46. Cossart R, Esclapez M, Hirsch JC, Bernard C, Ben-Ari Y. GluR5 kainate receptor activation in interneurons increases tonic inhibition of pyramidal cells. *Nat Neurosci* 1(6):470-8, 1998.
47. Rodríguez Moreno A, López García JC, Lerma J. Two populations of kainate receptors with separate signalling mechanisms in hippocampal interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1293-1298, 2000.
48. Frerking M, Schmitz D, Zhou Q, Johansen J, Nicoll RA. Kainate receptors depress excitatory synaptic transmission at CA3-CA1 synapses in the hippocampus via a direct presynaptic action. *J Neurosci* 21:2958-2966, 2001.
49. Rodríguez Moreno A, Sihra TS. Metabotropic actions of kainate receptors in the CNS. *J Neurochem* 103:2121-2135, 2007.
50. Tzounopoulos T, Janz R, Sudhof TC, Nicoll RA, Malenka RC. A role for cAMP in long-term depression at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 21:837-845, 1998.
51. Rodríguez Moreno A, Sihra TS. Kainate receptors with a metabotropic modus operandi. *Trends Neurosci* 30(12):630-637, 2007.
52. Kobayashi K, Manabe T, Takahashi T. Presynaptic long-term depression at the hippocampal mossy fiber-CA3 synapse. *Science* 273:648-650, 1996.
53. Yokoi M, Kobayashi K, Manabe T y col. Impairment of hippocampal mossy fiber LTD in mice lacking mGluR2. *Science* 273:645-647, 1996.
54. Park Y, Jo J, Isaac JTR, Cho K. Long-term depression of kainate receptor-mediated synaptic transmission. *Neuron* 49:95-106, 2006.
55. Contractor A, Swanson GT, Heinemann SF. Kainate receptors are involved in short- and long-term plasticity at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Neuron* 29:209-216, 2001.
56. Lauri SE, Bortolotto ZA, Bleakman D y col. A critical role of a facilitatory presynaptic kainate receptors in mossy-fiber LTP. *Neuron* 32:697-709, 2001.
57. Bortolotto ZA, Clarke VR, Delany CM y col. Kainate receptors are involved in synaptic plasticity. *Nature* 402:297-301, 1999.
58. Schmitz D, Mellor J, Nicoll RA. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science* 291:1972-1976, 2001.
59. Schmitz D, Mellor J, Frerking M, Nicoll RA. Presynaptic kainate receptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(20):11003-8, 2001.
60. Schmitz D, Mellor J, Breustedt J, Nicoll RA. Presynaptic kainate receptors impart an associative property to hippocampal mossy fiber long-term potentiation. *Nat Neurosci* 6:1058-1063, 2003.
61. Schmitz D, Frerking M, Nicoll RA. Synaptic activation of presynaptic kainate receptors on hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 27:327-338, 2000.
62. Negrete Díaz JV, Sihra TS, Delgado García JM, Rodríguez Moreno A. Kainate receptor-mediated inhibition of glutamate release involves protein kinase A in the mouse hippocampus. *J Neurophysiol* 96(4):1829-37, 2006.
63. Negrete Díaz JV, Sihra TS, Delgado García JM, Rodríguez Moreno A. Kainate receptor-mediated presynaptic inhibition converges with presynaptic inhibition mediated by Group II mGluRs and long-term depression at the hippocampal mossy fiber-CA3 synapse. *J Neural Transm* 114(11):1425-1431, 2007.

B - Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes

Central nervous system primary lymphomas neuroimaging in immunocompetent patients

“Ante la presunción de un linfoma primario del sistema nervioso central, el papel de las técnicas de diagnóstico por imágenes y la histopatología resultan cruciales para el diagnóstico.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Carolina Sobrido-Sampedro

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

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

Vigo, España (especial para SIIC)

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin, agresivo, que se origina más frecuentemente en el cerebro y, aunque puede afectar las leptomeninges, los ojos y la médula espinal, no presenta evidencia de infiltración linfomatosa en otra localización en el momento del diagnóstico.

Es una neoplasia muy poco frecuente, ya que representa aproximadamente del 3% al 5% de todas las neoplasias primarias intracraneales. La etiopatogenia del LPSNC es desconocida y su pronóstico infausto.

Un diagnóstico rápido es crucial para un adecuado abordaje de los pacientes. Actualmente, la resonancia magnética (RM) con contraste es la técnica de imagen idónea ante la presunción de LPSNC.

SIIC: El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una neoplasia hematológica de baja prevalencia e incidencia. ¿Qué grupos de pacientes se caracterizan por presentar un mayor número de casos?

CS-S: La incidencia del LPSNC aumentó significativamente en las décadas pasadas (1970-1995), y en la actualidad parece haberse estabilizado o aumenta muy discretamente. Este incremento de la incidencia pudo deberse, en gran parte, a la epidemia de VIH, ya que disminuyó posteriormente gracias a los avances en la terapia antirretroviral.

Aunque debemos tener en cuenta que los linfomas son una complicación oportunista frecuente en el estado de inmunosupresión, el grupo de riesgo en la actualidad parece corresponder a aquellos individuos inmunocompetentes mayores de 60 años, en quienes se ha triplicado la incidencia. El incremento es aún más significativo si nos referimos a aquellos pacientes que superan los 75 años,

en los que la incidencia continúa aumentando exponencialmente.

En estudios recientes se ha observado un incremento de la incidencia de LPSNC en individuos inmunocompetentes. ¿A qué puede atribuirse este cambio en la epidemiología?

Dado que la etiopatogenia del LPSNC es desconocida, y aunque existen múltiples hipótesis, no está claro a qué le podemos atribuir este aumento de incidencia en pacientes inmunocompetentes. No sabemos ni el lugar de origen de las células linfomatosas ni los mecanismos biológicos implicados en la transformación neoplásica.

Se ignora por qué el LPSNC se desarrolla primariamente en un órgano que carece de sistema linfático; aunque sí se cree que tanto las infecciones virales como bacterianas son factores etiológicos importantes.

Asimismo, la inmunopositividad considerable de la molécula de adhesión CD44 sugiere que ésta y sus ligandos participan activamente en la infiltración del parénquima del sistema nervioso central (SNC); además, múltiples análisis pangenómicos revelan la implicación del cromosoma 6q en la etiopatogenia del LPSNC.

En definitiva, pese a que la etiopatogenia final del LPSNC continúa siendo desconocida, las últimas investigaciones sugieren la participación de más de un mecanismo patogénico.

De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿cuáles son las variantes histológicas más frecuentes del LPSNC?

Entre los subtipos de LPSNC según la morfología y el linaje celular (neoplasias de células B, células T y células *natural killer*), el de células B supone aproximadamente el 95% al 98% de todos los linfomas, representando, dentro de este grupo, el de células grandes aproximadamente un 50% y siguiéndole en frecuencia el linfoma folicular con un 25%. Raras veces los LPSNC se corresponden con células T.

La mayoría de los LPSNC están compuestos por una gran cantidad de células linfomatosas con fenotipo B de grado intermedio o alto de malignidad (raras veces de bajo grado), por lo que no pueden diferenciarse histológicamente de los linfomas no Hodgkin del sistema extraganglionar, dato curioso ya que las células B están ausentes en el cerebro normal.

Por favor, describa brevemente la metodología del estudio realizado.

Hemos llevado a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo de aquellos pacientes con LPSNC no Hodgkin

de células grandes de tipo B diagnosticados por el servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Xeral de Vigo (CHUVI) y el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) (España), desde enero de 1997 hasta diciembre de 2010, tras la realización de una biopsia cerebral.

Se analizaron múltiples variables clínicas, epidemiológicas y de imagen con los datos obtenidos de las historias clínicas físicas y electrónicas de los pacientes incluidos. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio; teniendo en cuenta sus características, se valoró una posible asociación entre éstas con la realización posterior de un estudio de supervivencia. El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0.05$ y el análisis de los datos se llevó a cabo con el programa informático SPSS-17.

¿Cuáles fueron los principales signos y síntomas de la presentación clínica en los pacientes con LPSNC?

La presentación clínica fue muy variada. Los tres síntomas de presentación más frecuentes fueron las cefaleas, la inestabilidad de la marcha y la hemiparesia/hemiplejía, similar en alguna serie descrita.

Las crisis epilépticas fueron poco frecuentes en nuestra muestra, al contrario que en otro tipo de tumores cerebrales, hecho que probablemente se explica por su frecuente localización en estructuras profundas sin que habitualmente afecte a la sustancia gris cortical.

En relación con la localización anatómica, ¿cuál fue la prevalencia de compromiso de estructuras profundas y de lesiones infratentoriales?

Generalmente se informa que el linfoma envuelve preferentemente el parénquima profundo y especialmente los ganglios de la base; de hecho, en nuestro estudio más de la mitad de las lesiones se localizaron en estructuras profundas. La mayoría de las lesiones fueron supratentoriales, lo cual está en concordancia con los datos de la bibliografía existente; sin embargo, respecto a la localización en la fosa posterior, que se cita como rara en la literatura, en nuestra serie encontramos este tipo de lesión en hasta un 33.9% de los pacientes.

Quizás este hecho pueda explicarse por la dificultad de visualizar adecuadamente esta estructura en los estudios de tomografía computarizada (TC) que se utilizan en algunas de las series revisadas, mientras que en nuestro caso todos los pacientes fueron estudiados también con RM.

En el análisis de las imágenes, ¿se reconoció un predominio de lesiones hipointensas o hiperintensas en la RM?

De acuerdo con la bibliografía, en nuestra serie, en secuencias ponderadas en T1 las lesiones son principalmente hipointensas o isointensas.

Respecto a las secuencias ponderadas en T2, la mayoría de las lesiones son predominantemente hiperintensas (en contraposición a los resultados de algunos autores en los que las lesiones son principalmente isointensas-hipointensas, pero en concordancia con los datos de otros estudios) hecho que puede estar influido por el alto porcentaje de lesiones heterogéneas de nuestra serie, incluida, como cabría esperar, la degeneración necrótica que otorga un aumento de señal característico a las lesiones en esta secuencia.

¿Cree que las características de las imágenes de estos pacientes resultan diferentes a las descritas en los sujetos inmunocomprometidos? ¿Por qué?

Realizamos un estudio de idéntica metodología en pacientes inmunodeprimidos y, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sí obtuvimos un predominio diferente de las características por imagen ya que la semiología radiológica más habitual en los pacientes inmunocompetentes fue la forma multifocal y la hiperdensidad en la TC, con realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste de imagen frente a las lesiones de los pacientes inmunodeprimidos, que se caracterizaban por la forma unifocal y la hipodensidad en la TC, con realce intenso y heterogéneo tras la administración de contraste.

Tanto el predominio de la heterogeneidad de las lesiones en pacientes inmunodeprimidos como la hipodensidad predominante en este grupo se relacionarían con la elevada presencia de necrosis, hallazgo que está asociado significativamente con un aumento de tamaño, que se traduce en la escasa irrigación de la lesión tumoral. Cuando alcanzan un cierto tamaño, la porción central recibe muy poca sangre y se producen en su interior zonas de necrosis.

En función de su experiencia, ¿se dispone de trabajos previos similares efectuados en España o América Latina?

Según nuestra experiencia, aunque no hemos encontrado estudios que se centren en neuroimagen de los pacientes según su inmunidad, sí hemos revisado diferentes y excelentes trabajos sobre el tema, entre los que se puede citar, por ejemplo, una interesante publicación realizada por Gualco y col. en Brasil; un excelente trabajo sobre el papel de técnicas avanzadas en RM en tumores cerebrales realizado por el Dr. Fayed-Miguel y su equipo, en España, o bien un exhaustivo estudio del LPSNC en pacientes con sida, de Corti y col., en Argentina.

En el ensayo realizado, se incluyeron exclusivamente pacientes adolescentes y adultos. ¿Estima que los resultados pueden extrapolarse a la población pediátrica con LPSNC?

Es difícil de decir, ya que si el LPSNC es una entidad rara en adultos, más todavía lo es en niños, en los que se cita que pueden representar aproximadamente el 1% de los LPSNC. Debido a la rareza del tumor, no existen estudios con un número importantes de casos a los que podamos atribuir una u otra característica de imagen de forma significativa. Si bien, dado que aproximadamente el 70% de los LPSNC de la población pediátrica son linfomas no Hodgkin difusos de células grandes tipo B, creemos que el comportamiento por imagen de nuestro estudio se podría extrapolar a esta población.

¿Cuáles son las áreas en las que considera que deben mejorarse los conocimientos actuales acerca del LPSNC?

El LPSNC es una entidad incierta en la gran mayoría de sus aspectos por lo que debe haber un intensivo esfuerzo en mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, la cual es de suma importancia para un adecuado abordaje del paciente, investigar los mecanismos biológicos y moleculares, administrar un tratamiento óptimo, así como prevenir la neurotoxicidad iatrogénica y aclarar los posibles factores de riesgo.

A modo de conclusión, ¿qué recomendaciones propone para la práctica clínica cotidiana de aquellos profesionales de la salud que asisten a estos pacientes?

El LPSNC es una entidad asistida multidisciplinariamente, tanto por radiólogos, oncólogos, neurólogos, neurocirujanos, hematólogos, patólogos y radioterapeutas por lo

que sería conveniente actuar en consenso. Además, no debemos olvidarnos que una actuación rápida ante un paciente con presunción de LPSNC es fundamental ya que el diagnóstico y el tratamiento rápidos pueden mejorar la supervivencia y causar menos secuelas; por ello, el papel de las técnicas de imagen y la histopatología es crucial para el diagnóstico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

LPSNC, linfoma primario del sistema nervioso central; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; CHUVI, Hospital Xeral de Vigo; CHUS, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; TC, tomografía computarizada.

Autoevaluación del artículo

El linfoma primario del sistema nervioso central es un linfoma no Hodgkin, agresivo, que se origina más frecuentemente en el cerebro. Aunque puede afectar las leptomeninges, los ojos y la médula espinal, no presenta evidencia de infiltración linfomatosa en otra localización en el momento del diagnóstico.

¿Cuál de estos factores se ha asociado con una mayor incidencia de linfoma primario del sistema nervioso central en las últimas décadas?

A, La mayor exposición solar; B, La disrupción de la capa de ozono; C, La pandemia por VIH; D, Todos los factores han sido involucrados; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/133237

Cómo citar este artículo

Sobrido-Sampedro C. Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(2):9-11, Oct 2014.

How to cite this article

Sobrido-Sampedro C. Central nervous system primary lymphomas neuroimaging in immunocompetent patients. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(2):9-11, Oct 2014.

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (2014) 12-20

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 - Patrones de Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Esclerosis Múltiple Residentes en los Estados Unidos

Bonafede M, Johnson B, Wenten M, Watson C

Truven Health Analytics, Cambridge, EE.UU.

[Treatment Patterns in Disease-Modifying Therapy for Patients with Multiple Sclerosis in the United States]

Clinical Therapeutics 35(10):1501-1512, Oct 2013

La mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple reciben tratamiento con agentes clásicos como el interferón beta o el acetato de glatiramer. No obstante, existen fármacos alternativos como el natalizumab, que pueden brindar ventajas en comparación con los agentes clásicos.

Se estima que 2.1 millones de personas padecen esclerosis múltiple en todo el mundo. Esta enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) se caracteriza por la aparición de síntomas que afectan el desempeño cognitivo, el equilibrio, la coordinación muscular, la memoria, la concentración, la visión y el lenguaje. Los síntomas pueden ser episódicos o progresivos y afectan el desempeño general. En la actualidad, para los pacientes con esclerosis múltiple se cuenta con tratamientos modificadores de la enfermedad que permiten disminuir la frecuencia de las recaídas y la progresión clínica.

Tanto el interferón (IFN) beta como el acetato de glatiramer son agentes eficaces para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple que permiten disminuir la frecuencia de recaídas y las lesiones cerebrales. No obstante, hay enfermos que no responden en forma adecuada a su administración. El natalizumab y el fingolimod son agentes alternativos eficaces para el tratamiento de la esclerosis múltiple. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, el natalizumab disminuye el índice anual de recaídas y el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad. También se informaron ventajas ante el reemplazo de otras drogas por natalizumab en ausencia de respuesta adecuada al tratamiento.

A la hora de iniciar la terapia de los pacientes con esclerosis múltiple deben evaluarse los riesgos y beneficios de las drogas disponibles. Ante la falta de respuesta apropiada al tratamiento inicial se recomienda considerar uno alternativo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el tratamiento inicial modificador de enfermedad y el empleo de natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple.

Pacientes y métodos

El estudio fue de cohortes, observacional y retrospectivo y se llevó a cabo con pacientes adultos

con esclerosis múltiple que iniciaban el tratamiento con agentes clásicos como el IFN-beta-1a, el IFN-beta-1b o el acetato de glatiramer, o con natalizumab. Los autores evaluaron el patrón terapéutico, el cambio de un fármaco por otro y la interrupción del tratamiento ante la administración de las drogas clásicas o natalizumab. La información empleada se obtuvo de las bases de datos *Truven Health Marketscan Commercial Claims* y *Medicare Supplemental*. La población evaluada incluyó pacientes adultos que iniciaron el tratamiento debido a la presencia de esclerosis múltiple.

La continuidad del tratamiento se definió en ausencia de interrupciones mayores de 59 días. De lo contrario, la terapia se consideró interrumpida. En caso de reinicio del tratamiento luego de una suspensión, los autores evaluaron el período medio transcurrido hasta el inicio de la interrupción y la duración media de dicha suspensión. También se evaluó el cambio de droga, el tiempo transcurrido hasta dicho cambio y el abandono del tratamiento. Finalmente, se consideraron variables demográficas y clínicas.

Resultados

La población evaluada estuvo integrada por 6 181 pacientes, con una edad promedio de 44.6 años, en su mayoría de sexo femenino. El 92.4% inició el tratamiento clásico. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con natalizumab presentaron una probabilidad superior de recibir relajantes musculares, antidepresivos y corticoides intravenosos en comparación con los sujetos que iniciaron el tratamiento clásico. Además, el inicio de la terapia con natalizumab tuvo lugar en individuos con hipertensión arterial, dolor neuropático, otros cuadros de dolor crónico y ansiedad.

La interrupción del tratamiento clásico tuvo lugar en sujetos de mayor edad, con una probabilidad menor de haber consultado a un neurólogo antes del tratamiento y con una frecuencia superior de antecedente de tratamiento con relajantes musculares y antidepresivos, en comparación con los pacientes que continuaron el esquema inicial. El cambio de la terapia inicial con agentes clásicos por natalizumab tuvo lugar especialmente en personas con antecedente de tratamiento con corticoides intravenosos.

El inicio del tratamiento con agentes clásicos se asoció con una probabilidad superior de interrupción y con suspensiones más prolongadas, en comparación con el inicio del tratamiento con natalizumab. No obstante, no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la frecuencia de interrupción. La probabilidad de cambio de fármaco fue mayor entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con drogas clásicas en comparación con los que lo iniciaron con

natalizumab. Entre los sujetos que estaban medicados con agentes clásicos y cambiaron de fármaco, el 78.6% recibió otro agente clásico, en tanto que el 19.1% y el 2.3% fueron tratados con natalizumab y fingolimod, respectivamente. El reemplazo de la droga por segunda vez fue infrecuente durante los dos años de seguimiento y no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron un agente clásico o natalizumab.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, más del 90% de los pacientes estadounidenses con esclerosis múltiple que inician un tratamiento modificador de la enfermedad reciben agentes clásicos. Los individuos que comenzaron la terapia con natalizumab presentaron una probabilidad mayor de haber recibido otras drogas durante el período previo y una frecuencia menor de comorbilidades. Dado que el natalizumab se recomienda en pacientes con cuadros graves de esclerosis múltiple, resulta esperable que su administración se asocie con una frecuencia mayor de tratamiento con corticoides intravenosos en comparación con el empleo de las drogas clásicas.

El tratamiento con natalizumab se asoció con una probabilidad mayor de continuidad y con un riesgo inferior de interrupciones en comparación con la administración de agentes clásicos. Debe tenerse en cuenta que la suspensión del tratamiento tiene consecuencias clínicas negativas. Dichas consecuencias son aun más desfavorables si el tratamiento es interrumpido en forma permanente. Según los resultados de un estudio realizado con pacientes con esclerosis múltiple, la suspensión del tratamiento durante un período mayor de 90 días se vincula con un riesgo elevado de recaídas graves, en comparación con la continuidad de la terapia. Lamentablemente, la suspensión del tratamiento es frecuente en esta enfermedad, principalmente debido a la falta de eficacia y a la aparición de efectos adversos.

El cambio de un fármaco por otro se observó en aproximadamente el 20% de los enfermos y fue más frecuente entre los que habían recibido agentes clásicos en comparación con los tratados con natalizumab. La mayoría de los sujetos recibieron otra droga clásica, en tanto que los que recibieron natalizumab como segundo fármaco presentaron una frecuencia mayor de tratamiento con corticoides intravenosos. Este último tratamiento indicaría que los enfermos que recibieron natalizumab presentaban un cuadro clínico más grave.

En general, ante la ausencia de respuesta de los pacientes con esclerosis múltiple a la administración de una droga clásica se administra otro agente del mismo tipo. No obstante, en estudios recientes se sugirió la utilidad del reemplazo por natalizumab. Dicho reemplazo se asoció con una disminución de la frecuencia de recaídas, entre otros beneficios. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores mencionan que no fue posible evaluar los

patrones de tratamiento según el tipo de esclerosis múltiple. En segundo lugar, el período anterior al inicio del tratamiento considerado por los expertos fue de seis meses. La metodología empleada para evaluar los períodos de interrupción del tratamiento podría haber resultado en la exageración de dichos lapsos. Asimismo, es posible que la estimación de la cantidad de pacientes que interrumpieron el tratamiento haya sido insuficiente. Por último, no se contó con información sobre los motivos de suspensión del tratamiento.

Conclusión

La mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple reciben una droga clásica como terapia inicial. Sin embargo, el comienzo del tratamiento con natalizumab se asoció con una continuidad superior y con menos interrupciones y reemplazos, en comparación con el inicio del tratamiento con un agente clásico. Si bien el reemplazo entre fármacos clásicos es frecuente, los pacientes con esclerosis múltiple podrían beneficiarse en mayor medida al recibir natalizumab.



+ Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/142675

2 - La Estimulación Cerebral Profunda Modifica las Funciones Cognitivas

Tsai S, Hung H, Chen S

Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien, Taiwán (República Nacionalista China)

[Deep Brain Stimulation Modifies Cognitive Function]

Tzu Chi Medical Journal 25(2):86-89, Jun 2013

Investigaciones recientes han comunicado resultados promisorios de la estimulación cerebral profunda dirigida a distintos sitios cerebrales, con el objetivo de estimular las funciones cognitivas, incluida la memoria, en las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes.

La estimulación cerebral profunda (ECP) es uno de los principales tratamientos de elección para los trastornos del movimiento y para otras enfermedades neuropsiquiátricas, como la enfermedad de Parkinson (EP), la distonía y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Los efectos beneficiosos del tratamiento han sido atribuidos principalmente a la supresión de fenómenos electrofisiológicos complejos (hiperactividad del núcleo subtalámico en la EP) o a la supresión de comportamientos neuropsiquiátricos (pensamientos obsesivos y comportamientos ritualistas repetitivos en el TOC). Aunque el mecanismo preciso aún no se conoce, los datos disponibles indican que podría involucrar efectos multidisciplinarios sobre el sitio donde los nervios aferentes son estimulados y los neurotransmisores son liberados, para producir una neuromodulación que culmina con el alivio de los síntomas. Recientemente, los científicos han comunicado resultados promisorios de estudios tendientes a estimular las funciones cognitivas

mediante la ECP dirigida a distintos sitios, con el objetivo de tratar las afecciones neurodegenerativas más frecuentes, como la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la memoria.

La memoria es el proceso por el cual la información es codificada, almacenada y recuperada. Según los diferentes procesos cognitivos involucrados, la memoria puede dividirse en declarativa (explícita) y procedural (implícita). La memoria declarativa puede, a su vez, ser dividida en memoria semántica (memoria de hechos en ausencia de recuerdos del contexto en que fueron aprendidos) y memoria episódica (relacionada con información específica de un contexto particular). De acuerdo con los variados requerimientos de las funciones cognitivas, es posible anticipar que los sustratos neurológicos de estas memorias involucran diferentes sitios anatómicos y diferentes circuitos intracerebrales. Los sitios y los circuitos incluyen estructuras límbicas y diencefálicas, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y el tálamo; también regiones corticales y subcorticales, como la corteza prefrontal interna y los ganglios basales. La estimulación eléctrica o química de estas regiones integradoras de la memoria podría brindar posibilidades de aumentar las funciones cognitivas.

El objetivo de los autores de esta revisión se centró en actualizar los conocimientos sobre núcleos y circuitos de conexión cerebral, para esclarecer los mecanismos que explican cómo la estimulación cerebral tiene efectos beneficiosos sobre la cognición y la memoria.

Estimulación cerebral y mejoría cognitiva: indicios clínicos

Tradicionalmente, las estructuras temporales internas han sido asociadas con la memoria, sobre la base del hecho de que los pacientes con epilepsia presentan amnesia anterógrada, pero preservan la memoria explícita previa, luego de ser sometidos a la remoción quirúrgica del hipocampo bilateral y de las neuronas circundantes. Se ha demostrado que la estimulación de la corteza entorrinal se asocia con sensaciones de *déjà vu*, con recuerdos de contexto específico o con recuerdos autobiográficos. Dada la importancia de las estructuras temporales internas para la codificación de la memoria, estas áreas han sido objeto de intensa investigación. Se ha demostrado que la estimulación eléctrica de la corteza entorrinal y del hipocampo mejora la memoria espacial y el aprendizaje de la orientación espacial.

Otra área explorada ha sido la de la estimulación transcraneal. Las oscilaciones neuronales dentro de los sistemas corticales se asocian con funciones cognitivas relevantes. Se postula que las oscilaciones lentas, con máximos en los 0.7 a 0.8 Hz, característicos del sueño, sincronizan con la actividad neocortical. La aplicación de campos de potenciales oscilantes lentos (0.75 Hz) por medio de una corriente directa de estimulación transcraneal, durante el sueño nocturno, puede mejorar la memoria declarativa en los seres humanos.

Una tercera área en exploración es la de la ECP en la región del fórnix y del hipotálamo. La mayoría de los

estudios que han investigado las bases neurológicas del aprendizaje y de la memoria en seres humanos se ha basado en pacientes con epilepsia, a quienes se implantaron electrodos quirúrgicos para estimular y registrar las respuestas cerebrales en busca de focos epilépticos. Hallazgos casuales de efectos beneficiosos sobre la memoria de estos pacientes llevaron a profundizar las investigaciones de la ECP del fórnix y del hipotálamo en sujetos con enfermedad de Alzheimer. Los resultados hasta la fecha han mostrado una tendencia al enlentecimiento o a la detención del deterioro progresivo, característico de la enfermedad.

Estimulación cerebral y mejoría cognitiva: mecanismos de acción propuestos

Se ha demostrado que la ECP estimula la memoria para el aprendizaje espacial en seres humanos y en roedores. Este tipo de efecto es dependiente del evento. La excitabilidad neuronal puede ser ajustada con precisión por la plasticidad dependiente de la actividad, que se manifiesta como reorganización o reubicación de estructuras subcelulares. Estudios realizados con estimulación entorrinal han mostrado la importancia de aplicar el método durante la fase de aprendizaje, cuando el reclutamiento de circuitos cognitivos y la plasticidad son más necesarios. Estos hallazgos subrayan la importancia de usar la estimulación orientada por fases para mejorar la cognición, a diferencia del uso continuo habitual, para trastornos del movimiento o para cuadros psiquiátricos. En el futuro, nuevos estudios deberán ser enfocados en la aplicación del estímulo en diferentes estadios del proceso de la memoria, desde el aprendizaje, la codificación y el almacenamiento, hasta la recuperación del recuerdo.

Aunque se desconoce el mecanismo preciso de la estimulación del fórnix y del hipotálamo, se sabe que existe una activación axonal preferencial dentro del fórnix, lo que a su vez provoca la diseminación del estímulo hacia adelante, a las estructuras primarias y secundarias conectadas. Estos hallazgos son congruentes con estudios en animales, que muestran que la estimulación hipotalámica puede modular la función de la memoria y que sugieren que la estimulación de otras áreas dentro de la vía límbica puede inducir la recuperación selectiva de recuerdos en la memoria de largo plazo. Aunque se ha postulado que la estimulación cerebral activa el circuito de Papez, involucrado en el almacenamiento de la memoria, no se ha dilucidado el papel puntual de estructuras específicas, como el fórnix, el hipotálamo o el tracto mamilotalámico, sobre la memoria verbal. Tampoco se sabe con certeza hasta qué punto la estimulación cerebral puede ser beneficiosa para la plasticidad del circuito, según la demanda cognitiva. Es esperable que los estudios en animales con demencia puedan indicar los parámetros óptimos y el objetivo preciso para la estimulación en seres humanos con trastornos de la memoria.

Algunos investigadores han señalado que la presencia de neurogénesis en la circunvolución dentada y el subsiguiente reclutamiento de estas nuevas neuronas

por los circuitos del hipocampo son la base del beneficio cognitivo de la estimulación cerebral. Estudios realizados en ratones han mostrado que la formación de la capacidad de encontrar la orientación espacial en un laberinto solamente mejora luego de un período de 6 semanas; se cree que éste es el tiempo requerido para que las neuronas de la circunvolución dentada maduren y se integren a los circuitos de la memoria.

La ECP del tálamo anterior ha sido objeto de investigaciones recientes, para mejorar las funciones cognitivas de pacientes con epilepsia. Cuando se aplicó a los roedores ECP del tálamo anterior, directamente en conexión con el hipocampo, se produjo un aumento de la neurogénesis y modulación de las neuronas del hipocampo, lo que se correlacionó con una mejoría en el desempeño cognitivo.

Conclusiones

La heterogeneidad de las demencias indica que su origen subyace en la disfunción de múltiples regiones cerebrales. La identificación de los sustratos neurológicos y de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes anticipa el desarrollo de nuevos tratamientos. La estimulación cerebral, implementada en forma directa o en forma indirecta, ha emergido como un tratamiento alternativo para contextos específicos de funciones de la memoria, en pacientes y en sujetos sanos. La comprensión de cómo actúa la estimulación cerebral, así como el mayor conocimiento de parámetros individuales, podría decodificar el proceso de la memoria y atenuar los efectos de su disfunción en los seres humanos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142674

3 - Suspensión del Tratamiento Antiepileptico en Pacientes con Epilepsia en Remisión: Por qué, Cuándo y Cómo

Rathore C, Patterson R

Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology, Trivandrum, India

[Stopping Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy in Remission: Why, When and How]

Neurology India 62(1):3-8, Ene 2014

El pronóstico luego de la suspensión de los fármacos antiepilepticos es incierto en la mayoría de los pacientes con epilepsia en remisión, lo que hace necesario considerar cuidadosamente una cantidad de factores antes de decidir el retiro del tratamiento.

El problema de la suspensión de los fármacos antiepilepticos (FAE) en los pacientes con epilepsia en remisión es un tema controvertido y las opiniones clínicas están ampliamente divididas. La práctica de retirar los FAE se basa muchas veces en la experiencia personal del médico más que en datos objetivos. En la India, se da el fenómeno de que es el propio paciente quien desea suspender el tratamiento a la

primera oportunidad, debido al alto costo o a razones sociales, como el casamiento. La suspensión de los FAE tiene ventajas obvias: elimina los efectos cognitivos indeseables, los riesgos teratogénicos, las interacciones potenciales con otros fármacos y la carga económica; proporciona, además, al paciente, una sensación de bienestar y de curación. Estos efectos beneficiosos deben ser balanceados con los riesgos inherentes a una recurrencia convulsiva, como son la pérdida de la capacidad legal para conducir vehículos, la pérdida de la autoestima y el riesgo de precipitar una epilepsia refractaria. De aquí que la identificación adecuada de los pacientes en condiciones de suspender los FAE, así como el momento óptimo y la estrategia indicada para hacerlo, son cruciales para una retirada exitosa.

En este artículo, los autores revisaron las publicaciones actuales sobre el tema, con especial interés en los siguientes aspectos: 1) ¿Cuál es el riesgo de recurrencia de convulsiones en una suspensión planificada de los FAE? 2) ¿Cuál es el resultado a largo plazo de los pacientes que tienen recurrencia de las convulsiones luego de una retirada planificada? 3) ¿Existe el riesgo de precipitar una epilepsia refractaria? 4) ¿Cuáles son los factores predictivos de recurrencia de convulsiones? 5) ¿Cuál es el momento óptimo y la velocidad adecuada para la retirada de los FAE? 6) ¿Pueden retirarse los FAE luego de una cirugía antiepileptica exitosa?

El tipo de epilepsia compromete en gran medida tanto la decisión de suspender los FAE como los resultados finales. Algunos síndromes epilépticos en la infancia (como la epilepsia rolándica benigna) casi siempre remiten y los FAE pueden ser retirados con éxito en la mayoría de los pacientes. En contraposición, síndromes como la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia desencadenada por la lectura casi nunca remiten y la recaída de las convulsiones es prácticamente segura si se retiran los FAE. Sin embargo, estos síndromes específicos, con pronósticos bien definidos, constituyen una parte pequeña de todos los pacientes epilépticos. Aproximadamente, las tres cuartas partes de los pacientes tienen síndromes con pronóstico intermedio, y en ellos es difícil establecer un pronóstico individual sobre el efecto de la retirada de los FAE. Los autores se centraron especialmente en este grupo de pacientes para la revisión.

Retirada de los FAE y recurrencia de las convulsiones

Muchos estudios (la mayoría, de tipo observacional retrospectivo, no controlado) han informado tasas variables de recurrencia de las convulsiones luego de la suspensión de los FAE, en pacientes con epilepsia en remisión. Solamente en 3 trabajos los riesgos informados de recurrencia de las convulsiones surgieron de protocolos controlados, en los que los pacientes fueron distribuidos en grupos asignados a suspender los FAE o a continuar con su administración. Si bien estos estudios diferían en su metodología y en las poblaciones de pacientes, puede concluirse que la suspensión de los FAE aumenta el riesgo de recurrencia de las convulsiones (aproximadamente al doble) en el corto plazo; sin

embargo, después de 2 años, el riesgo de recurrencia en los sujetos a quienes se suspendieron los FAE es similar al de aquellos que continuaron con el tratamiento. La tasa de recurrencia puede ser minimizada con una cuidadosa selección de los pacientes. Los principales factores de riesgo de recurrencia identificados fueron: antecedentes de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones mioclónicas, ≥ 2 FAE y convulsiones luego de comenzado el tratamiento. Un intervalo libre de convulsiones mayor de 5 años se asoció con un riesgo bajo de recurrencia de las convulsiones.

Varios metanálisis fueron incluidos en la revisión. Los estudios más recientes informaron una tasa de recurrencia entre 12% y 66% (media, 34%; intervalo de confianza [IC] 95%, 27% a 43%). En el análisis multivariado, los factores de riesgo asociados con mayor tasa de recurrencias fueron el sexo femenino, la presencia de signos neurológicos anormales, las convulsiones focales, la epilepsia de comienzo en la adultez, la epilepsia sintomática, el requerimiento de múltiples FAE y el electroencefalograma anormal. El riesgo de recurrencia de las convulsiones luego de la retirada de los FAE en los pacientes pediátricos es similar al de los sujetos adultos, excepto en algunas formas benignas de epilepsia infantil.

Control de las convulsiones después de la recaída

La duda más importante en relación con la suspensión de los FAE –tanto para los médicos como para los pacientes– no es sólo la posibilidad de recaída, sino la dificultad de control de las convulsiones luego de ésta. Los autores sugieren, sobre la base de los estudios incluidos en la revisión, que la suspensión de los FAE no influencia el riesgo de epilepsia refractaria, si bien algunos trabajos (series de casos de tamaño pequeño) parecen indicar un riesgo aumentado en los pacientes a los que se suspenden los FAE. Los datos parecen señalar que estos casos de epilepsia refractaria tienen más relación con la historia natural de la enfermedad que con la suspensión de los FAE. Los factores asociados con un mal pronóstico a largo plazo incluyen la epilepsia sintomática, la epilepsia parcial y las deficiencias cognitivas.

Otros beneficios y riesgos de la retirada de los FAE

Uno de los beneficios potenciales de una retirada exitosa de los FAE es la mejoría de la calidad de vida y del perfil psicosocial. Este concepto no ha sido aún probado en forma definitiva. Los estudios prospectivos y aleatorizados parecen indicar que existen beneficios para los pacientes, luego de la suspensión de los FAE, especialmente en las funciones cognitivas que requieren concentración y coordinación motora rápida.

Respecto del riesgo de muerte en los pacientes que suspenden los FAE, los datos sugieren que no existe un riesgo aumentado luego de la suspensión del tratamiento.

Cuándo retirar los FAE y cómo hacerlo

No existe un consenso definitivo acerca del momento óptimo para retirar los FAE. Una revisión sistemática

de la base de datos Cochrane evaluó el efecto de la suspensión temprana (< 2 años sin convulsiones) frente a la suspensión tardía (> 2 años) en pacientes pediátricos. El riesgo fue mínimamente más alto en el grupo de suspensión temprana, pero no tuvo relevancia clínica (RR acumulado para el grupo de suspensión temprana: 1.32; IC 95%, 1.02 a 1,70). Los investigadores concluyen que un período libre de convulsiones de 2 años parece ser un lapso razonable para considerar la suspensión de los FAE en los pacientes pediátricos.

En los adultos, los indicios son menos congruentes. La mayoría de los estudios han considerado períodos libres de convulsiones de 2 a 5 años para proceder a la suspensión de los FAE. Períodos menores de 2 años parecen asociarse con un riesgo aumentado de recurrencia de las convulsiones.

Una pregunta relacionada con la retirada de los FAE es la de cómo hacer la suspensión. Varios estudios han utilizado diferentes protocolos y no parece haber consenso entre los especialistas. En ausencia de datos definitivos, se recomienda que las decisiones sean individuales; una estrategia razonable es realizar la suspensión en un período de 3 a 6 meses. No existen tampoco datos referidos a los diferentes FAE.

Retirada de los FAE luego de la cirugía antiepiléptica

La posibilidad de interrumpir los FAE es uno de los principales objetivos de la cirugía antiepiléptica. Sin embargo, no hay estudios controlados y aleatorizados publicados que puedan servir de recomendación. En una investigación realizada por los autores de la presente revisión, la seguridad y la factibilidad de la suspensión de los FAE fue evaluada en forma prospectiva en un grupo de 258 pacientes con epilepsia temporal y esclerosis del hipocampo, sometidos a cirugía (lobectomía temporal anterior). Luego de un período promedio de seguimiento de 8 años, se logró suspender definitivamente los FAE en aproximadamente el 50% de los pacientes. Las convulsiones reaparecieron en 64 individuos y pudieron ser controladas en el 90 por ciento de los casos.

En el caso de las cirugías extratemporales, los resultados son menos optimistas, ya que se calcula que la suspensión de los FAE luego de la cirugía es posible solamente en un 25% de los casos.

Conclusiones

En vista de que la epilepsia es una constelación de síndromes con pronósticos notoriamente diferentes, una única estrategia de suspensión de los FAE no es aplicable para todos los pacientes. Excepto en algunos síndromes epilépticos bien definidos, el pronóstico luego de la suspensión de los FAE es incierto en la mayoría de los individuos, lo que hace necesario considerar cuidadosamente una cantidad de factores, antes de decidir la interrupción de los FAE. Entre estos factores figuran los datos disponibles de estudios controlados y los deseos del paciente.



4 - Reconocimiento y Tratamiento de los Síntomas Depresivos en la Enfermedad de Parkinson: La Base de Datos NPF

Bega D, Wu S, Simuni T y colaboradores

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago;
University of Florida, Gainesville, EE.UU.

[Recognition and Treatment of Depressive Symptoms in Parkinson's Disease: The NPF Dataset]

Journal of Parkinson's Disease, Jul 2014

La depresión es uno de los principales determinantes de la calidad de vida relacionada con la salud, en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Al analizar la información proporcionada por la amplia base de datos de la National Parkinson's Foundation se comprobó que la prevalencia de síntomas depresivos permanece alta a pesar del diagnóstico y el tratamiento correctos.

La depresión es el trastorno no motor más común en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), una entidad neurodegenerativa crónica. En estos enfermos, los síntomas depresivos se asocian con compromiso sustancial de la calidad de vida relacionada con la salud. Los índices de depresión en los pacientes con EP por lo general son más altos que los presentes en otras enfermedades, asociadas con un nivel semejante de discapacidad; según las series, la frecuencia osciló entre 20% y 90%.

Si bien la depresión en los enfermos con EP obedece a múltiples factores, se considera que no es sólo un proceso reactivo, vinculado con la discapacidad funcional. Sin embargo, el trastorno no suele ser reconocido; los índices de diagnóstico son, por lo general, bajos, del 10% al 20%. Para los pacientes con EP en quienes se diagnostica depresión, el tratamiento óptimo tampoco se ha establecido. No obstante, la terapia farmacológica representa el abordaje de primera elección. En un metanálisis reciente, sin embargo, sólo se identificaron 9 estudios controlados con placebo que evaluaron la eficacia de distintas opciones farmacológicas. Aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina se consideran útiles (evidencia de clase I), no se dispone de estudios longitudinales a gran escala para ninguno de estos fármacos.

Debido al perfil de toxicidad y a los problemas asociados con la administración de múltiples fármacos, un grupo analizó recientemente la eficacia de la terapia cognitivo-conductual para el tratamiento de la depresión en pacientes con EP; los resultados fueron muy alentadores y, en algunos casos, el beneficio superó al logrado con la terapia farmacológica.

La National Parkinson's Foundation (NPF) ha lanzado el Quality Improvement Initiative Project (QII), un programa destinado a definir y validar las prácticas asociadas con la mejor evolución clínica, en 20 Centros de Excelencia de la NPF. En el proyecto se incorporaron todos los enfermos asistidos en dichos centros; la base de datos de la NPF-QII aporta información sobre las características demográficas, la gravedad de la

enfermedad, las entidades subyacentes, la calidad de vida, el tratamiento farmacológico y la utilización de los recursos para la salud.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la utilización de antidepresivos y de atención en servicios de salud mental (SSM) en la cohorte de la NPF-QII, con la finalidad de conocer las posibles vinculaciones entre los síntomas depresivos y la utilización de las distintas opciones terapéuticas. Los autores evaluaron específicamente la hipótesis de que los profesionales derivarían los enfermos a los SSM o indicarían tratamiento antidepresivo en los pacientes con depresión más grave.

Pacientes y métodos

Los síntomas depresivos se valoraron con el Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39e); en al menos dos estudios anteriores, este instrumento se correlacionó bien con otras escalas validadas para la depresión. El cuestionario consiste en 6 preguntas, con puntuaciones totales de 0 (menos graves) a 24 puntos (más graves). Los síntomas depresivos se establecen en presencia de 10 puntos o más; este umbral se determinó a partir de un análisis previo, realizado en 412 pacientes de la NPF-QII, el cual demostró una fuerte correlación entre dicha puntuación y el puntaje del Beck Depression Inventory (BDI), compatible con depresión ($r = 0.66$). Se compararon las características demográficas y clínicas entre los enfermos tratados con antidepresivos o asistidos en SSM, en comparación con los pacientes que no recibieron ninguna terapia. La asociación entre la utilización de recursos y el PDQ-39e se comparó con puntajes de propensión (PP), según las probabilidades de utilizar los sistemas de salud, en función de las variables basales.

Resultados

La cohorte para el análisis abarcó 7 031 enfermos; el 23% presentaba un puntaje del PDQe de 10 puntos o más ($n = 1 616$). El 33% de estos pacientes ($n = 539$) estaba tratado con antidepresivos, el 6% ($n = 104$) era asistido en SSM y el 14% ($n = 224$) utilizaba ambos recursos. El 47% ($n = 749$) no recibía ningún tipo de tratamiento antidepresivo.

El puntaje del PDQe se correlacionó en forma significativa con el uso de fármacos antidepresivos y de recursos médicos en los SSM, al inicio del estudio ($p < 0.0001$). Las probabilidades de utilización de terapia farmacológica o de asistencia psicológica en los enfermos con un puntaje basal del PDQe ≥ 10 fueron casi tres veces más altas, en comparación con los pacientes con una puntuación < 10 (odds ratio 2.98). En los modelos con ajuste según los PP, la asociación entre el PDQe y la utilización de antidepresivos o recursos en los SSM se mantuvo significativa ($p < 0.0001$).



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

Los análisis posteriores sólo incluyeron a los enfermos que comenzaron el tratamiento antidepresivo o la atención en SSM durante el período de observación, es decir desde el inicio hasta la segunda visita, al menos 12 meses más tarde. El 2.4% de los 4 653 enfermos no tratados en forma basal recibió antidepresivos ($n = 111$), en tanto que el 1% ($n = 48$) fue derivado a los SSM. El 0.3% ($n = 14$) recibió los dos tipos de terapia. El 9.3% ($n = 70$) de los pacientes con puntaje del PDQe de 10 o más alto comenzó el tratamiento antidepresivo (fármacos, asistencia en SSM o ambos), en comparación con el 2.6% ($n = 103$) de los enfermos con puntaje inferior a 10.

Para 2 709 pacientes se dispuso de datos longitudinales sobre la eficacia del tratamiento; sólo el 3.9% de ellos ($n = 105$) recibió un nuevo antidepresivo o atención en SSM. No se registraron diferencias significativas entre los enfermos que iniciaron alguna terapia nueva y los que no lo hicieron, en términos del cambio en el puntaje del PDQe ($p = 0.387$), luego del ajuste según los PP. En los enfermos con PP en el cuartil superior, la diferencia en la proporción de pacientes con mejoría del PDQe no fue significativa ($n = 0.406$). El 15.6% de los enfermos tratados, en comparación con el 12% de los pacientes que permaneció sin tratamiento, mejoraron.

Discusión

Los resultados del presente trabajo, realizado en 7 031 enfermos con EP, demostraron una prevalencia de depresión del 23%. Si bien la base de datos del NPF-QII no incluye una escala validada para el rastreo de la depresión, el PDQ39e es útil para detectar síntomas depresivos; en estudios anteriores, este instrumento se correlacionó bien con las escalas validadas para la depresión, por ejemplo, el BDI. La frecuencia de depresión, comprobada en este estudio, fue similar a la referida con anterioridad por otros grupos.

Los hallazgos observados en esta ocasión sugieren un mayor nivel de reconocimiento de la depresión, por parte de los profesionales; de hecho, el 54% de los pacientes con PDQe ≥ 10 utilizaba antidepresivos, recibía asistencia en SSM o ambos, al inicio del estudio. Sin embargo, los autores destacan que estas observaciones no deberían generalizarse a la totalidad de los sujetos con EP, ya que los pacientes incluidos en la presente investigación fueron asistidos en centros sumamente especializados.

A pesar de este fenómeno, un porcentaje considerable de pacientes con depresión estuvo sin terapia específica y un número importante de enfermos diagnosticados y tratados persistió sintomático, una situación que motiva dudas en relación con la eficacia del tratamiento. Los mecanismos involucrados en estos hechos deberán analizarse en investigaciones futuras longitudinales a mayor escala.

Conclusiones

La NPF-QII es la base de datos más amplia de pacientes con EP; los datos se recogen en el ámbito de la práctica clínica diaria y no en un contexto experimental. Los resultados del presente estudio

demuestran que, a pesar del diagnóstico y tratamiento apropiado de la depresión, la frecuencia del trastorno sigue siendo elevada en los sujetos con EP. Las investigaciones futuras longitudinales ayudarán a conocer mejor la eficacia de cada una de las modalidades terapéuticas, como también sus posibles efectos sinérgicos. Hasta tanto se disponga de más información, los profesionales deberían estar muy alertas e incluir el rastreo de la depresión en el abordaje rutinario de los pacientes con EP.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/143783

5 - Síntomas Depresivos y Desempeño Cognitivo en Adultos Mayores

Shimada H, Park H, Suzuki T y colaboradores

National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japón

[*Depressive Symptoms and Cognitive Performance in Older Adults*]

Journal of Psychiatric Research 57:149-156, Oct 2014

La evaluación de la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento cognitivo resultaría útil para identificar el deterioro cognitivo en adultos mayores que presentan síntomas depresivos o depresión.

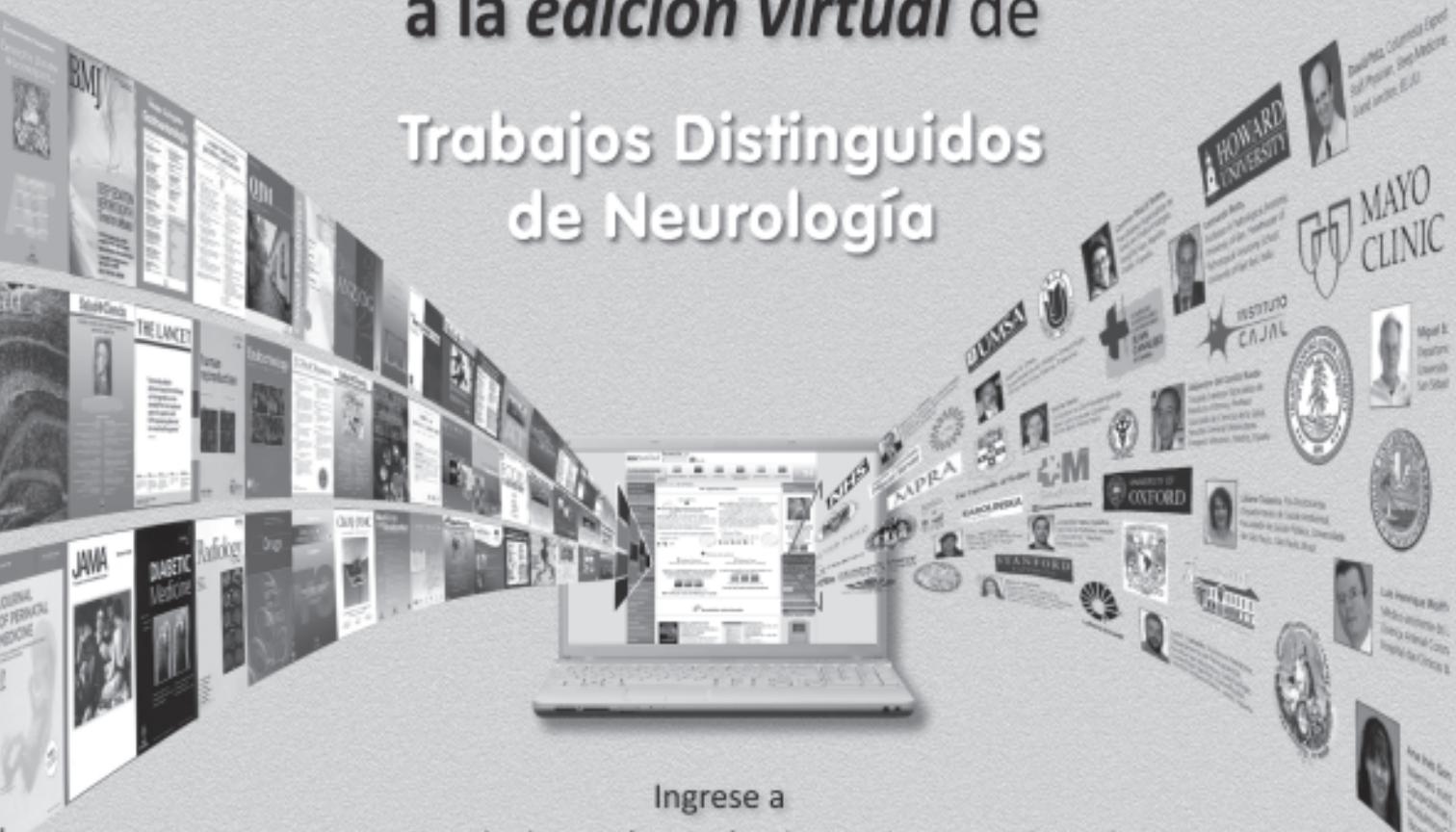
Se estima que la mitad de los casos de enfermedad de Alzheimer se debe a factores de riesgo modificables. La disfunción cognitiva aumenta el riesgo de deterioro cognitivo leve y demencia y se asocia con factores biológicos, conductuales, psicosociales y ambientales. Asimismo, la depresión aumentaría el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. De hecho, los síntomas depresivos son frecuentes en pacientes con demencia. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia de identificar los dominios cognitivos que se asocian con la depresión y los mediadores potenciales de la correlación entre la depresión y el deterioro cognitivo. Esto permitirá crear estrategias para prevenir la demencia.

Según lo hallado en estudios anteriores, los pacientes con depresión presentan una disminución de los niveles séricos de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la cual se debería al estrés, aunque es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto. Los cambios cerebrales estructurales relacionados con la edad también influirían sobre la asociación entre la depresión y el funcionamiento cognitivo, especialmente la disminución del volumen del hipocampo. A su vez, el BDNF regula la plasticidad hipocámpal y está implicado en los procesos cognitivos, en tanto que el envejecimiento se vincula con una disminución de la señalización mediada por el BDNF a nivel cerebral.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los dominios cognitivos asociados con los síntomas depresivos y el papel del BDNF y la atrofia cerebral como mediadores entre la depresión y el deterioro cognitivo en adultos mayores.

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

Pacientes y métodos

Se evaluaron 4 352 participantes del *Obu Study of Health Promotion for the Elderly* (OSHPE) que tenían 71.7 ± 5.3 años. Con el fin de valorar la presencia de depresión se aplicó la *15-item Geriatric Depression Scale* (GDS-15). El desempeño cognitivo fue evaluado mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE) y la *National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool* (NCGG-FAT). Los factores potenciales de confusión considerados a la hora de evaluar los síntomas depresivos y el funcionamiento cognitivo incluyeron la edad, el sexo, el nivel educativo y la soledad. Asimismo, se consideraron el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de grasa corporal y la velocidad de deambulación. También se evaluaron el estado de salud y la fragilidad, el nivel de hemoglobina glucosilada y triglicéridos, el tabaquismo, el sedentarismo y las horas de sueño. Los mediadores potenciales considerados fueron el nivel sérico de BDNF y el volumen cerebral, valorados en la totalidad y en 618 participantes, respectivamente. La evaluación del volumen cerebral tuvo lugar mediante resonancia magnética nuclear.

Resultados

Un total de 3 695 participantes no presentaron síntomas depresivos de acuerdo con el puntaje obtenido en la GDS. En cambio, el 13% y 2% de los individuos incluidos en el estudio presentaron síntomas depresivos y depresión, respectivamente. La proporción de sujetos con depresión aumentó con la edad. Se observaron diferencias significativas entre los grupos de individuos sin síntomas depresivos, con síntomas depresivos o con depresión en cuanto a los factores potenciales de confusión considerados. La ausencia de depresión se asoció con resultados significativamente más favorables en comparación con la presencia de síntomas depresivos o depresión al considerar el desempeño cognitivo.

La concentración de BDNF entre los individuos sin síntomas depresivos fue de 21.2 ± 5.3 ng/ml. La presencia de síntomas depresivos se asoció con un nivel plasmático de BDNF de 20.2 ± 5 ng/ml, en tanto que los pacientes con depresión presentaron un nivel de 20.3 ± 5.4 ng/ml. El 88% de los sujetos evaluados mediante resonancia magnética no presentaban síntomas depresivos, en tanto que el 12% de los individuos analizados sí los tenían. En este último caso se verificó un nivel mayor de atrofia en el lóbulo temporal medial derecho. La probabilidad de presentar síntomas depresivos aumentó ante un peor desempeño cognitivo, un nivel sérico más bajo de BDNF y un nivel elevado de atrofia cerebral bilateral y del lóbulo temporal medial. Asimismo, la probabilidad de presentar depresión aumentó ante un desempeño cognitivo más desfavorable y un nivel inferior de BDNF sérico.

Discusión

Los resultados obtenidos indicaron que la presencia de síntomas depresivos en individuos ancianos se asoció con un desempeño desfavorable ante la evaluación

del funcionamiento cognitivo y ejecutivo, la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento. Dichos resultados tuvieron lugar aun al considerar variables sociodemográficas, fisiológicas, conductuales y relacionadas con la salud. La correlación entre la depresión y la disfunción cognitiva en adultos mayores también fue informada en estudios anteriores. Puede indicarse que la evaluación de la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento resulta útil para identificar el deterioro cognitivo en adultos mayores que presentan síntomas depresivos o depresión.

Los niveles de BDNF fueron significativamente inferiores entre los pacientes con depresión en comparación con lo observado en ausencia de depresión. En un estudio reciente se halló una asociación negativa y significativa entre la edad y los niveles de BDNF y se informó que dichos valores son significativamente inferiores en pacientes con depresión mayor que en aquellos sin depresión. También se halló una correlación entre la variación del nivel de BDNF y la modificación de los síntomas depresivos. La atrofia del lóbulo temporal medial derecho observada en pacientes con síntomas depresivos fue mayor en comparación con lo hallado en ausencia de dichos síntomas. Es sabido que la función del BDNF se vincula con los sistemas de neurotransmisión colinérgica, dopaminérgica, serotoninérgica y neuropeptidérgica y puede vincularse con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y la depresión.

Según lo verificado en diferentes estudios, los niveles séricos de BDNF se encuentran disminuidos en pacientes con depresión y pueden normalizarse al administrar un tratamiento. El BDNF se concentra a nivel hipocampal, donde promueve la proliferación celular y la señalización a través de diferentes vías. La presencia de un polimorfismo de nucleótido único en el gen del BDNF se asoció con una disminución de los niveles séricos del factor y del volumen hipocampal. Esto podría generar un déficit del funcionamiento ejecutivo y mnésico. En coincidencia con lo verificado en el presente estudio, en otras investigaciones se informó una relación entre el deterioro cognitivo, la disminución del nivel de BDNF y la atrofia del lóbulo temporal medial derecho. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan indicar una causalidad entre el deterioro cognitivo y la presencia de síntomas depresivos en individuos ancianos.

Conclusión

La evaluación de la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento cognitivo resultaría útil para identificar el deterioro cognitivo en adultos mayores que presentan síntomas depresivos o depresión. La concentración sérica de BDNF y la atrofia del lóbulo temporal medial derecho podrían funcionar como mediadores de la asociación entre el deterioro cognitivo y la depresión.

6 - Importancia de la Participación del Psiquiatra en la Atención de los Pacientes con Demencia

Martín-Carrasco M, Arranz F

Revista de Psiquiatría y Salud Mental, Jul 2014

La comorbilidad entre la demencia y otros trastornos psiquiátricos genera un nivel considerable de malestar a los pacientes y a sus cuidadores. En la actualidad se considera que los síntomas psiquiátricos observados en personas con demencia son provocados por la enfermedad. Dadas las consecuencias de los síntomas psiquiátricos en los pacientes con demencia, el psiquiatra se ve cada vez más involucrado en su intervención. No obstante, la participación de este profesional médico en la atención de los sujetos con demencia no es satisfactoria. Esto puede deberse a cuestiones vinculadas con la planificación sanitaria, aunque no se cuenta con información suficiente al respecto.

En el presente estudio se evaluaron los resultados de la aplicación de una encuesta a los psiquiatras en ejercicio en España. El objetivo del interrogatorio fue valorar el nivel de participación en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con demencia, conocer las dificultades vinculadas con dicho abordaje e identificar las necesidades formativas de los psiquiatras en este campo. En segundo lugar, el estudio se llevó a cabo con el fin de aumentar el interés de los psiquiatras por el tratamiento de las personas con demencia y fomentar el trabajo interdisciplinario para lograr un aumento de la calidad de la atención.

El estudio se llevó a cabo en aproximadamente 5 000 psiquiatras de adultos residentes en España, que ejercían en diferentes ámbitos. Se aplicó un cuestionario estructurado autoadministrado de 25 preguntas sobre las características sociodemográficas, el ámbito de práctica clínica, la cantidad de pacientes con demencia atendidos y la formación y el conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de estos sujetos. También se evaluaron la opinión y el papel del psiquiatra en cuanto al tratamiento de los pacientes con demencia, el empleo de instrumentos clínicos de valoración y de fármacos antidemenciales y las necesidades percibidas en cuanto a la formación en el campo de las demencias.

La encuesta fue completada por 1 248 psiquiatras, el 53% de los cuales eran hombres. La media de edad de los participantes fue 46.1 años y el promedio de años de práctica profesional fue 18.7. En la mayoría de los casos, los psiquiatras trabajaban en centros de salud mental, unidades de hospitalización psiquiátrica y centros privados. El 30% de los encuestados indicó que trabajaba en más de un lugar. El 73% y el 4% ejercían sólo en el ámbito público o privado, respectivamente, en tanto que el 23% restante ejercía en ambos ámbitos.

El 41%, 42% y 12% de los psiquiatras refirieron que menos del 20%, del 20% al 40% y entre el 40% y el 60% de sus pacientes tenían 65 años o más, respectivamente. El 28% de los psiquiatras señalaron que al menos el 10% de las personas atendidas tenían demencia. La mayor proporción de sujetos con demencia fue atendida en servicios de psicogeriatría y centros de internación prolongada. En dichos lugares trabajaban el 3% y el 4% de los psiquiatras, respectivamente. Además, las profesionales mujeres atendieron una proporción mayor de pacientes con demencia.

La mitad de los psiquiatras refirieron que contaban con conocimientos suficientes para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con demencia, aunque menos del 25% consideraron que tenían un buen nivel de conocimiento. El nivel de conocimiento para el diagnóstico aumentó significativamente con la edad del psiquiatra y fue algo superior entre los de sexo masculino. En cuanto al tratamiento de los pacientes con demencia, el nivel de formación no se modificó según la edad, aunque fue superior entre los hombres en comparación con las mujeres. El nivel de formación fue mayor entre los profesionales que trabajaban en servicios de internación prolongada o de psicogeriatría. En cambio, aquellos que se desempeñaban en centros de salud mental refirieron el nivel más bajo de conocimientos.

El 30% de los psiquiatras manifestó que realizaban el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las personas con demencia, en tanto que el 34% indicó que solamente trataban los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes. El 30% afirmó que derivaba a los sujetos con demencia para que sean atendidos por otros especialistas. La frecuencia de atención integral de los pacientes con demencia fue mayor en los servicios de psicogeriatría, los centros privados y los centros de internación prolongada, en comparación con lo observado en los centros de salud mental. No se halló una asociación significativa entre la actitud de los psiquiatras en cuanto a la atención integral de los individuos con demencia y la edad del encuestado. No obstante, la atención integral fue informada más frecuentemente por los psiquiatras varones.

El 40% de los psiquiatras consideró que ellos deberían estar entre los especialistas de referencia para la atención de los pacientes con demencia, en tanto que el 30% indicó que deberían colaborar con la atención junto a otros especialistas. Los psiquiatras que señalaron que deberían involucrarse más en la atención de las personas con demencia fueron aquellos que trabajaban en servicios de psicogeriatría,

centros privados y centros de internación prolongada. Lo mismo se observó entre los psiquiatras varones, en comparación con las mujeres. La mayoría de los psiquiatras consideró que su intervención era necesaria, especialmente los que trabajaban en los servicios de psicogeriatría o en centros de internación prolongada.

El 38% de los psiquiatras manifestó que no tenían dificultades a la hora de atender a los pacientes con demencia, en tanto que el 31% refirió dificultades para acceder a los estudios complementarios y el 30% señaló que no contaba con experiencia suficiente. Además, el 23% de los profesionales manifestó problemas para la prescripción de fármacos antidemenciales. Las dificultades percibidas por los psiquiatras fueron menores en los servicios de psicogeriatría y ante un nivel elevado de formación profesional. También se observó un nivel menor de dificultad entre los psiquiatras que ejercían en las comunidades donde la atención integral de los pacientes con demencia era más frecuente. El 39% de los profesionales refirió que utilizaba algún instrumento clínico para la evaluación de los individuos con demencias en ciertas oportunidades, en tanto que el 24% manifestó el empleo de ese tipo de herramientas en forma habitual. El uso de estos instrumentos de evaluación fue más frecuente entre los psiquiatras varones.

El 25%, 28% y 46% de los psiquiatras utilizaban fármacos antidemenciales con frecuencia, en ciertas oportunidades y casi nunca o nunca, respectivamente. Los motivos más frecuentes de ausencia de empleo de estas drogas incluyeron la falta de experiencia, la complejidad de los trámites burocráticos y la falta de acceso a la prescripción. La falta de eficacia fue señalada por el 6% de los psiquiatras como motivo para la ausencia de empleo de fármacos antidemenciales. No obstante, la mayoría de los psiquiatras tenía una opinión favorable sobre la utilidad de este tipo de sustancias. Además, hasta el 40% de los profesionales refirió que el empleo de dichas drogas aumentará en el futuro, en tanto que otro 40% consideró que la prescripción de antidemenciales no se modificaría.

La evaluación del nivel de formación de los psiquiatras en cuanto al abordaje de los pacientes con demencias indicó que el 58% de los profesionales había recibido algún tipo de formación durante el último año. El 81% de los psiquiatras consideró que ampliaría su formación, aunque dicha frecuencia disminuyó a medida que aumentó la edad de estos médicos. El interés de los psiquiatras tuvo lugar frente a diferentes aspectos formativos y los temas de mayor interés fueron, en orden decreciente de frecuencias, el tratamiento farmacológico, el diagnóstico diferencial, el diagnóstico y la psicopatología de los pacientes con demencias.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la participación de los psiquiatras en la atención de los pacientes con demencias es baja, a menos que el profesional se desempeñe en un servicio

de psicogeriatría o de internación prolongada. No obstante, los profesionales intervienen en los casos más complicados, con presencia de síntomas psicológicos o conductuales significativos, comorbilidades psiquiátricas o una dinámica familiar desfavorable. A pesar de lo antedicho, la mayoría de los psiquiatras refirieron un nivel aceptable de formación para el diagnóstico y el tratamiento de las personas con demencia, así como buena predisposición para aumentar dicho nivel mediante programas de formación adicionales.

Dadas las consecuencias de los síntomas psicopatológicos en términos de morbilidad y disfunción de los sujetos con demencia, el aumento del nivel de participación de los psiquiatras puede ser beneficioso. En consecuencia, es importante incrementar el nivel de formación y favorecer la atención conjunta entre los psiquiatras y el resto de los especialistas. Además, debe tenerse en cuenta que los resultados de diferentes estudios indicaron que en general se otorga menos importancia a los síntomas psicopatológicos que a los síntomas cognitivos que presentan los pacientes con demencia. Por el contrario, en las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los sujetos con enfermedad de Alzheimer elaboradas por la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS, por su sigla en inglés) se señala que ambos tipos de síntomas tienen el mismo nivel de importancia.

Según la información obtenida, en España no existe una estrategia nacional integrada para el abordaje de los pacientes con demencia, lo que aumenta la probabilidad de ausencia de tratamiento de los síntomas psicológicos así como de utilización inadecuada de los servicios sociales disponibles. Los resultados correspondientes a los profesionales que trabajaban en servicios de psicogeriatría fueron favorables, en comparación con lo observado en otros contextos de atención. Esto indica la importancia de aplicar una estrategia de atención integral para los pacientes ambulatorios.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores mencionan que los psiquiatras que participaron fueron aquellos accesibles a la visita médica. En consecuencia, los resultados no pueden generalizarse a los profesionales que se desempeñan en otros ámbitos. Además, los análisis sólo tienen valor exploratorio. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan corroborar los resultados obtenidos.

La participación de los psiquiatras en la atención de los pacientes con demencias residentes en España es baja. Esto se vincula con cuestiones organizativas, entre otros factores. Es importante que los neurólogos y los psiquiatras trabajen en forma integrada con el objetivo de lograr una atención apropiada de las personas con demencia. Con dicho fin podría ser útil evaluar el modelo de atención empleado en los servicios de psicogeriatría.



7 - Validez de la Versión en Español del *Neurologic Depressive Disorders Inventory in Epilepsy*

Thomson A, Calle A, Kanner A y colaboradores

Epilepsia 55(2):331-334, 2014

Se estima que la prevalencia de depresión en la población de pacientes epilépticos a lo largo de la vida varía entre el 30% y el 35%. La depresión mayor afecta la calidad de vida, aumenta el riesgo de suicidio, empeora la respuesta al tratamiento antiepiléptico e incrementa la carga de la enfermedad. A pesar de lo antedicho, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia no son satisfactorios. El empleo de instrumentos autoaplicados para la detección sistemática del trastorno depresivo mayor (TDM) en pacientes con epilepsia puede ser útil. El *Neurologic Depressive Disorders Inventory in Epilepsy* (NDDI-E) fue elaborado en Estados Unidos con el objetivo de identificar a los pacientes con epilepsia que presentan un TDM. Su aplicación se asocia con un nivel de sensibilidad y especificidad del 89% y 90%, respectivamente.

El presente estudio se llevó a cabo para evaluar la traducción y la validación del NDDI-E al español de Argentina.

Se incluyeron 155 pacientes ambulatorios con epilepsia generalizada primaria o focal atendidos en centros especializados de Buenos Aires, Argentina. Los resultados de la aplicación del NDDI-E se compararon con los de la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Los participantes debían recibir tratamiento con uno o dos fármacos antiepilépticos y haber completado al menos el nivel primario de escolarización. Los autores recabaron información sociodemográfica, clínica y diagnóstica. El diagnóstico de TDM se definió mediante la aplicación del módulo correspondiente de la MINI, la escala empleada como referencia para validar el NDDI-E. La traducción del NDDI-E al español fue llevada a cabo por un grupo de traductores oficiales. La primera versión en español fue traducida nuevamente al inglés por un grupo independiente. Esta última versión en inglés fue enviada a los autores de la escala original para su aprobación. Los pacientes incluidos tenían, en promedio, 47 ± 18 años y habían completado el nivel secundario de escolarización. El 38% era de sexo masculino. El tratamiento antidepresivo tuvo lugar en el 20.6% de los pacientes que no presentaban depresión y en el 32% de aquellos con la enfermedad. Todos los individuos que recibían antidepresivos tenían el antecedente de menos de un año de tratamiento. El 77% y el 21% de los pacientes presentaban epilepsia focal y generalizada, respectivamente, en tanto que el 83% recibía un fármaco antiepiléptico. No se observaron diferencias en cuanto a las características de la epilepsia entre los sujetos con TDM y aquellos que no presentaban la enfermedad.

La aplicación del NDDI-E tuvo un nivel aceptable de coherencia interna. Todos los ítems del cuestionario

se correlacionaron en forma positiva con el puntaje total obtenido. La consideración de un valor de corte mayor de 15 se asoció con un nivel de sensibilidad y especificidad del 80% y 90%, respectivamente. El valor predictivo positivo y el negativo fue del 60.6% y el 95.9%, en el mismo orden. El 16% de los participantes tenían TDM de acuerdo con los resultados de la MINI. El NDDI-E permitió identificar en forma correcta al 80% de dichos individuos. En cambio, el 8.4% de los pacientes obtuvieron un puntaje mayor de 15 en el NDDI-E pero no presentaban depresión según el resultado de la MINI. En coincidencia con lo esperado, los sujetos con TDM tuvieron un puntaje significativamente superior en el NDDI-E, en comparación con los pacientes sin depresión.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la versión en español del NDDI-E es válida para la detección sistemática del TDM en pacientes con epilepsia de habla hispana residentes en Argentina o Uruguay, ya que el lenguaje utilizado en ambos países es similar. Las características psicométricas de la versión en español del NDDI-E fueron similares a las observadas ante la aplicación de la versión original en inglés. Si bien existe una versión del NDDI-E en español elaborada en España, las diferencias del lenguaje hablado en Argentina implicaron la necesidad de contar con una nueva traducción.

La comparación entre las versiones en español elaboradas en Argentina y España indicó que esta última tiene un nivel inferior de especificidad, entre otras diferencias. Además, la versión elaborada en Argentina arrojó el mismo valor de corte frente a las versiones en inglés, portugués y japonés.

Los autores concluyen que la versión argentina del NDDI-E es una herramienta válida para la detección sistemática de TDM en pacientes epilépticos. Contar con una versión adaptada en forma específica a las características lingüísticas de cada país representa una ventaja para la práctica clínica y justifica la necesidad de elaborar diferentes versiones de una herramienta diagnóstica.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142660

8 - Prevalencia y Abordaje de los Trastornos del Control de los Impulsos en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Hack N, Akbar U, Okun M y colaboradores

Journal of Parkinson's Disease, Jul 2014

Los trastornos del control de los impulsos (TCI) son comunes en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y representan una causa importante de discapacidad y de pérdida de la independencia. Por el momento, el tratamiento óptimo para los TCI, el síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD) y el

síndrome de abstinencia de la dopamina (SAD), antes de la estimulación cerebral profunda (ECP) y después de ésta, no se ha establecido.

La ECP, señalan los autores, es una intervención quirúrgica habitualmente utilizada para el tratamiento de los síntomas motores de la EP; sin embargo, los trastornos no motores son efectos adversos comunes luego de la cirugía. Por el momento existen diversos interrogantes acerca de los abordajes terapéuticos posibles para estos trastornos específicos, antes de la ECP y después de ésta. El objetivo de la presente investigación fue recoger información de los centros del *Parkinson Study Group* (PSG), sobre el rastreo y el tratamiento de los TCI, el SAD y el SDD antes de la cirugía y determinar la incidencia de éstos, luego del procedimiento.

Cuarenta y ocho centros del *Functional Neurosurgical Working Group* (FNSWG) del PSG fueron entrevistados *online* para conocer las prácticas terapéuticas para cada uno de los trastornos mencionados. Para ello, los centros participantes completaron un cuestionario de 19 preguntas, divididas en dos secciones, la prequirúrgica y la posquirúrgica.

Los 48 centros del FNSWG del PSG completaron el cuestionario. Sin embargo, en dos de ellos no se practicaba ECP, de modo tal que fueron excluidos de los análisis. Casi todos los profesionales (81%) fueron neurólogos. El 81%, 10% y 9% de los centros eran académicos, mixtos (académicos y privados) y privados de derivación para ECP, respectivamente. El 67% refirió asistir a más de 500 pacientes con EP por año y en el 94% de practicaba ECP.

En el 96% de los centros se realiza el rastreo de SDD, SAD y TCI antes de la cirugía, mediante interrogatorio y una batería de pruebas neurológicas; en el 20% de los centros no participaron neurólogos o psiquiatras en el rastreo de estos trastornos.

En sólo el 33% de los centros, en la evaluación prequirúrgica de los TCI, SDD y SAD colaboraron psiquiatras. El 13% refirió utilizar siempre la misma batería de pruebas, en el 48% se utilizaron distintos procedimientos y el 24% refirió no haber aplicado una batería formal de pruebas para el rastreo de los síntomas, en ninguna ocasión.

Antes de la cirugía, los porcentajes promedio de pacientes con TCI, SAD y SDD fueron del $12\% \pm 8\%$, $5.2\% \pm 4\%$ y $21\% \pm 89\%$, respectivamente. En el mismo orden, los porcentajes de enfermos que presentaron estos trastornos luego de la intervención fueron del $4.6\% \pm 6\%$, $2.1\% \pm 2\%$ y $4.3\% \pm 5\%$.

En todos los centros, el 100% de los enfermos (46 de 46) recibía agonistas dopaminérgicos antes de la intervención; el 78% de los centros refirió que al menos el 50% de los pacientes era tratado con estos agentes, antes de la ECP. En el 83% de los centros que identificaron TCI antes de la ECP, el tratamiento de

los síntomas consistió en la reducción de la dosis de los agonistas dopaminérgicos; en el 72% de los centros se aplicó una estrategia específica de reducción de la L-dopa, en los pacientes con SDD. El 39% de los centros refirió utilizar quetiapina para el tratamiento de los TCI, en tanto que en el 13% se usaba clozapina. En el 44% y 37% de los centros, el abordaje incluyó la derivación de los enfermos a psiquiatras para el estudio de los TCI y del SDD, respectivamente. Se detectó una importante variabilidad entre los centros en términos de la selección de los enfermos para la ECP, en relación con los TCI, el SAD y el SDD.

Los TCI, el SDD y el SAD son frecuentes en los pacientes con EP, antes de la ECP; sin embargo, el rastreo de dichos trastornos no fue homogéneo en todos los centros; más aún, un porcentaje importante de éstos refirió utilizar instrumentos simples para su valoración y sólo en el 13% se aplicaron baterías estandarizadas. Los métodos implementados, no obstante, difirieron de un centro a otro.

La prevalencia elevada de estas anomalías no fue inesperada, si se tiene en cuenta que los pacientes más jóvenes con EP son los que presentan el riesgo más alto de presentarlas y, a su vez, son los que con mayor frecuencia son sometidos a ECP. Asimismo, muchos de los centros que participaron en el presente estudio fueron servicios especializados, de derivación.

Un fenómeno preocupante fue, sin embargo, la elevada incidencia de TCI, SDD y SAD en los 12 meses que siguieron a la ECP; no obstante, el número promedio de casos disminuyó luego de la cirugía. Cabe destacar que la presencia de TCI y de SDD antes de la cirugía representa un factor de riesgo para su aparición, luego de la ECP. Los hallazgos en conjunto ponen de manifiesto la necesidad del rastreo adecuado de dichas anomalías, antes de la cirugía y después de ésta. De lo contrario, los casos que se detectan luego de la ECP podrían ser incorrectamente vinculados con ésta. En los estudios futuros se deberán analizar las estrategias terapéuticas óptimas para el comportamiento compulsivo e impulsivo luego de la ECP.

La participación de especialistas en psiquiatría fue llamativamente baja en todos los centros; en opinión de los autores, estos profesionales, al igual que los neuropsicólogos, son los mejor entrenados en este sentido. En un estudio previo, un grupo sugirió la utilidad del *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*, como instrumento de rastreo de los trastornos del comportamiento.

Un porcentaje elevado de los centros que participaron en la investigación refirió indicar una reducción de la medicación dopaminérgica, como primera terapia para los pacientes con TCI y SDD; en unos pocos servicios también se utilizó el tratamiento con clozapina, quetiapina y estabilizantes del estado de ánimo. En un trabajo reciente se evaluó la eficacia de la amantadina, el ácido valproico, la clozapina y la terapia cognitivo-conductual para el tratamiento de los trastornos graves del comportamiento; sin embargo,



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

se requieren más ensayos para establecer conclusiones firmes en este sentido. El SAD puede aparecer antes de la ECP o después de ésta.

El blanco cerebral, en el contexto de la ECP en los pacientes con TCI y SDD, no fue uniforme en todos los centros. Sin duda, se requieren más estudios para determinar la región blanco más segura, en los enfermos con estas características.

Los autores concluyen estableciendo algunas recomendaciones puntuales. En primer lugar, hacen hincapié en la necesidad de utilizar baterías estandarizadas para el rastreo de los TCI, antes de la ECP y después de ésta. Además, los resultados demuestran la escasa participación de neurólogos y psiquiatras en el proceso, una situación que sin duda debe revertirse, ya que el abordaje óptimo requiere de un equipo multidisciplinario de trabajo.

En su opinión, la información obtenida en el presente trabajo podría ser de utilidad para establecer programas específicos de rastreo de los trastornos del comportamiento, antes de la ECP y después de ésta, en los pacientes con EP.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/143782

9 - Eficacia de la Memantina como Fármaco Adyuvante en el Tratamiento Intensivo Estándar del Trastorno Obsesivo-Compulsivo Grave

Stewart S, Jenike E, Jenike M y colaboradores

Journal of Clinical Psychopharmacology 30(1):34-39, Feb 2010

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es el cuarto trastorno psiquiátrico más frecuente en el mundo; entre el 1% y el 3% de la población lo padece. Los tratamientos de primera línea, que incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la terapia cognitiva (o una combinación de ambos), son eficaces en el 42% al 70% de los casos. Como las remisiones completas son poco frecuentes con las terapias de primera línea y los síntomas suelen persistir, muchas veces se hace necesario el cambio de medicación o el uso de tratamientos adyuvantes.

Los fármacos adyuvantes para el tratamiento del TOC que han sido investigados en ensayos controlados y aleatorizados incluyen antipsicóticos atípicos, como risperidona, quetiapina y olanzapina, que actúan sobre los sistemas serotoninérgico/dopaminérgico. En estudios abiertos, se ha informado el uso de trazodona, aripiprazol, topiramato y mirtazapina. También existen recientes estudios abiertos sobre el uso de agentes glutamatérgicos, como riluzol, n-acetilcisteína y memantina, pero aún no se cuenta con estudios controlados sobre estos fármacos.

La neurotransmisión glutamatérgica ha sido propuesta como probable factor etiológico del TOC. En este sentido, se han hallado niveles elevados de

glutamato en el líquido cefalorraquídeo, la corteza prefrontal y orbitofrontal, y el cuerpo estriado de pacientes con TOC, así como una disfunción en el circuito córtico-estriado-talámico. Además, se describieron asociaciones significativas entre el TOC y determinados genes que codifican estructuras involucradas en la vía glutamatérgica.

La memantina es un antagonista del receptor de glutamato. Los estudios sobre casos de pacientes con TOC resistente al tratamiento informaron que el fármaco parece aliviar los síntomas de la enfermedad. El presente trabajo se propuso evaluar la eficacia de la memantina como fármaco adyuvante en el tratamiento intensivo estándar de los pacientes con TOC grave.

El estudio incluyó 44 sujetos que participaron en un programa intensivo de tratamiento estándar del TOC entre mayo de 1999 y diciembre de 2007. Los criterios de admisión incluían la presencia de deterioro relacionado con el TOC y una inadecuada respuesta a la terapia implementada. El programa estaba integrado por los siguientes componentes: terapia cognitiva, tratamiento farmacológico y un entorno de orientación sobre TOC brindado por un equipo multidisciplinario en el que participaron psiquiatras, terapeutas conductuales, trabajadores sociales, enfermeras y demás profesionales, lo que constituye un programa altamente estructurado que permite vigilar, en forma permanente, el cumplimiento terapéutico.

Veintidós pacientes fueron medicados con memantina como fármaco adyuvante. A su vez, se seleccionaron otros 22 participantes para formar parte del grupo control, que fueron pareados con los primeros según el sexo, la función psicosocial, el momento de admisión y la gravedad inicial de la enfermedad.

Se utilizaron distintas escalas y métodos para medir el estado del TOC, la presencia de depresión y la función psicosocial, tanto en el momento de la admisión como mensualmente y al finalizar el programa. Entre ellos se incluye la *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS), el *Beck Depression Inventory* (BDI), la *Work and Social Adjustment* (WSA) y la *Clinical Global Impression* (CGI) Scale.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de cambio en los resultados de la escala Y-BOCS desde la admisión hasta la finalización del programa. Como criterios secundarios se evaluaron los cambios obtenidos en la escala de depresión (BDI), en la función psicosocial (WSA) y en el deterioro global (CGI). Una respuesta clínicamente significativa fue definida como una reducción en la escala Y-BOCS de al menos 25%, mientras que una reducción del 50% se consideró una respuesta de gran magnitud.

De acuerdo con los resultados del estudio, no se observaron diferencias significativas entre casos y controles en ninguno de los parámetros evaluados en el momento de la admisión en el programa (es decir, antes de la adición de memantina). Una vez implementado el tratamiento adyuvante, la reducción promedio en el puntaje de la escala Y-BOCS fue de

7.2 (6.4) para los casos y de 4.6 (5.9) para los controles. Estas cifras representan una mejoría clínicamente significativa para el grupo de casos (que alcanzaron una reducción del 27%), pero no para el de los controles (cuya reducción fue del 16.5%).

Entre los pacientes que respondieron de ambos grupos, los del grupo de casos obtuvo una probabilidad significativamente mayor de alcanzar un 50% de reducción en la gravedad del TOC, en comparación con los del grupo control. Según la escala CGI, todos los pacientes obtuvieron al menos una mejoría leve. Es más, el 35.3% de los participantes de ese grupo obtuvieron una "mejoría muy importante", en comparación con el 7.1% de los del grupo control. Al finalizar el programa, en ninguno de los pacientes del grupo de casos había empeorado la enfermedad, mientras que el 14.3% del grupo control empeoró o no obtuvo cambios significativos.

Los participantes fueron divididos en los que no respondieron, los que respondieron y los que tuvieron una alta respuesta. Estos últimos (que obtuvieron al menos un 50% de mejoría en el TOC) alcanzaron puntajes más elevados para las obsesiones intrusivas, en comparación con los que no obtuvieron una respuesta de gran magnitud.

No se observaron diferencias significativas entre casos y controles en relación con el estado de depresión, en la admisión ni en el momento de finalización del programa. No obstante, los puntajes de las escalas de depresión y de función psicosocial fueron significativamente más bajos en los pacientes que respondieron que en quienes no lo hicieron. Al examinar entre ambos grupos, los puntajes de la escala WSA mejoraron en los primeros, aunque la gravedad de la depresión no difirió de manera significativa.

El presente estudio, controlado y a simple ciego, demostró que la memantina es un fármaco adyuvante eficaz en el tratamiento intensivo estándar del TOC grave. De hecho, los pacientes del grupo de casos obtuvieron una mejoría en la gravedad de la enfermedad de al menos un 25% (clínicamente significativa), no así los del grupo control. Desde una perspectiva clínica, estos resultados sugieren un futuro prometedor para la memantina en el tratamiento del TOC. Este fármaco cuenta con algunas características positivas que cabe destacar: tiene un excelente perfil de tolerabilidad, carece de efectos adversos graves conocidos, no está asociado con tolerancia fisiológica y no es metabolizado por el sistema enzimático citocromo P450, lo que facilita su uso en combinación con otras sustancias.

Si bien no se hallaron diferencias significativas en el tipo de síntomas de TOC entre los participantes que respondieron y los que no, los pacientes con alta respuesta obtuvieron puntajes significativamente más elevados para las obsesiones intrusivas en comparación con el resto de los casos, principalmente, en las obsesiones de carácter sexual y en las compulsiones de verificación, que forman parte de

la dimensión de síntomas descrita como "sexuales/religiosos/agresivos/somáticos/de verificación".

Dados los beneficios cognitivos de la memantina en la enfermedad de Alzheimer, los autores proponen utilizarla preferentemente en pacientes con TOC y síntomas obsesivos cognitivos dentro de dicha dimensión, más que en pacientes con obsesiones físicas y rituales aislados. No obstante, esta hipótesis debe ser corroborada en futuros ensayos controlados.

El porcentaje de reducción de la gravedad de la depresión no varió significativamente entre casos y controles. Sin embargo, la mejoría en este aspecto fue significativamente mayor en los pacientes que respondieron (casos y controles combinados) que entre los que no respondieron. Este patrón también se observó en los que respondieron del grupo de casos al considerarlos en forma aislada, pero no en los que respondieron del grupo control. Al finalizar el programa, los puntajes de la escala que evaluó la función psicosocial eran más elevados en quienes respondieron, independientemente del estado de casos y controles.

El presente estudio evaluó la eficacia de la memantina como fármaco adyuvante en el tratamiento intensivo estándar de los pacientes con TOC grave y comorbilidades. Si bien los sujetos son atípicos en comparación con aquellos incluidos en ensayos controlados con placebo y a doble ciego, los autores señalan que el estudio brinda la posibilidad de generalizar los hallazgos a individuos con TOC grave que requieren tratamiento adyuvante.

Por último, desde la perspectiva investigativa, el estudio brinda información adicional que avala la participación de la vía glutamatérgica como blanco potencial en el tratamiento del TOC.

El presente estudio de casos y controles, a simple ciego, avala la eficacia de la memantina como fármaco adyuvante en el tratamiento intensivo estándar del TOC grave. Además, brinda información que apunta hacia un probable papel del glutamato en el TOC. No obstante, aún se requieren ensayos controlados y aleatorizados para confirmar estos hallazgos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/143845

10 - Efecto Protector de la L-Acetil-Carnitina en la Enfermedad de Alzheimer

Abdul H, Calabrese V, Calvani M, Butterfield A

Journal of Neuroscience Research 84(2):398-408, Ago 2006

Las denominadas placas seniles son características en presencia de enfermedad de Alzheimer (EA) y están compuestas principalmente por el péptido beta amiloide (Ab1-42). Este péptido induce la oxidación proteica y la peroxidación lipídica, procesos observados con una frecuencia elevada en pacientes con EA. En consecuencia, el Ab1-42 es considerado un agente

causal con un papel central en la fisiopatogenia de la EA.

El índice de consumo cerebral de oxígeno es elevado, al igual que el contenido lipídico. En cambio, la disponibilidad de enzimas antioxidantes en el tejido cerebral es relativamente baja. Esto genera un aumento de la vulnerabilidad cerebral al estrés oxidativo. Dichas características resultaron en la generación de redes cerebrales destinadas a controlar el estrés. Una de las respuestas disponibles ante el estrés está mediada por las proteínas del choque térmico (HSP), especialmente Hsp32 (HO1), Hsp60 y Hsp72, que funcionan como chaperonas moleculares.

En diferentes estudios se informó que el estrés oxidativo inducido por el Ab provoca la apoptosis neuronal. Dicho proceso puede ser inhibido por los antioxidantes. En el presente estudio se evaluó el efecto protector de la L-acetil-carnitina (ALCAR) ante el estrés oxidativo inducido por el Ab1-42 en cultivos de neuronas corticales. La ALCAR interviene en la síntesis de acetilcolina y se encuentra en concentraciones elevadas a nivel cerebral. El glutatión (GSH) es un antioxidante endógeno que actúa en presencia de estrés oxidativo y se observa en concentraciones milimolares a nivel cerebral. El Ab1-42 disminuiría los niveles de GSH en los astrocitos. Además, dicho nivel disminuye con la edad, lo cual se asocia con un aumento de la vulnerabilidad neuronal ante el daño oxidativo iniciado por el Ab1-42. Lo antedicho permite suponer que el aumento del nivel de GSH puede tener un efecto terapéutico en pacientes con EA. De acuerdo con la información disponible, la ALCAR aumenta el nivel de GSH al facilitar su transporte a través de la barrera hematoencefálica. Esto protege a las mitocondrias y los sinaptosomas del estrés oxidativo mediado por peroxinitritos.

En el presente estudio se evaluó el efecto de la ALCAR ubicada en las neuronas corticales en términos de protección ante el estrés oxidativo y la neurotoxicidad inducidos por el Ab1-42.

Los experimentos se llevaron a cabo en cultivos de neuronas provenientes de fetos de ratas Sprague-Dawley de 18 días de edad. Los químicos empleados tuvieron el nivel máximo de pureza e incluyeron el Ab1-42, la ALCAR, los anticuerpos anti-HO1, anti-Hsp72, anti-óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y anti-citocromo C. Además se empleó un reactivo para la detección de la peroxidación proteica y el 4-hidroxinonal (HNE). Los cultivos neuronales fueron incubados con Ab1-42, cuyo efecto fue evaluado luego de 24 horas de incubación. Los inhibidores de las proteínas HO1, Hsp72 e iNOS fueron incluidos en los cultivos una hora antes del agregado de ALCAR. Esta última se añadió 2 horas antes del agregado del péptido Ab1-42.

La viabilidad celular fue valorada según la función mitocondrial. Las neuronas corticales fueron tratadas con Ab durante 24 horas o pretratadas con ALCAR para luego añadir el Ab. Luego, los investigadores evaluaron la cantidad de células apoptóticas en el

cultivo control, tratado con Ab1-42 solo o pretratado con ALCAR. También se midieron los carbonilos de las proteínas y los niveles de 4-hidroxinonal, 3-nitrotirosina (3-NT) y GSH endógeno. Por último, se llevó a cabo un análisis mediante la técnica de *Western blot*. En este caso, los cultivos neuronales fueron incubados con Ab1-42 solo o ALCAR sola durante 24 horas, o pretratados con ALCAR durante 2 horas hasta el agregado de Ab1-42. Luego se estimó el contenido proteico de las células y se expusieron las proteínas a los anticuerpos de interés.

La información disponible permite indicar que en las regiones cerebrales vulnerables observadas en pacientes con EA y en el tejido cerebral tratado con Ab1-42 tiene lugar un aumento del nivel de carbonilos en las proteínas.

La formación de 3-NT se debe a la interacción de las especies reactivas del nitrógeno (RNS) con las proteínas y se observa en pacientes con EA. El agregado de ALCAR a las neuronas corticales tratadas con Ab1-42 se asoció con un aumento significativo del nivel de carbonilos, HNE o 3-NT. En este caso, el pretratamiento con ALCAR inhibió la oxidación proteica y la peroxidación lipídica de un modo dependiente de la dosis.

El Ab1-42 disminuyó la función mitocondrial. Esta disminución no se modificó ante el tratamiento con ALCAR. No obstante, el pretratamiento con ALCAR seguido por la administración de Ab1-42 protegió la función mitocondrial de un modo significativo y dependiente de la dosis. Además, el nivel de liberación de citocromo C aumentó 4 veces en las neuronas tratadas con Ab1-42 y disminuyó progresivamente a medida que aumentó la concentración de ALCAR. La ALCAR tuvo un efecto protector ante la apoptosis y la pérdida de redes neuronales inducidas por el Ab1-42. La evaluación mediante microscopia de contraste de fase permitió observar procesos vinculados con la muerte celular apoptótica en las neuronas expuestas al Ab1-42 durante 24 horas. En cambio, el pretratamiento con ALCAR durante 2 horas inhibió el proceso apoptótico.

La ALCAR aumentó los niveles endógenos de GSH. Dicho hallazgo tuvo lugar mediante la medición de los niveles totales de GSH. El agregado de Ab1-42 disminuyó significativamente dichos niveles, en tanto que el tratamiento con ALCAR generó un aumento significativo del nivel de GSH. Los autores concluyeron que el pretratamiento de las neuronas corticales con ALCAR tuvo un efecto protector ante la disminución del nivel de GSH provocada por el Ab1-42. Por último, las neuronas corticales tratadas con Ab1-42 presentaron un aumento significativo de los niveles de las proteínas HO1 y Hsp72 y de la iNOS. El pretratamiento con ALCAR resultó en un aumento aun mayor del nivel de HO1 y Hsp72, en tanto que se



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

asoció con una disminución significativa y dependiente de la dosis del nivel de iNOS.

Además de ser el componente principal de las placas seniles, el Ab tiene un papel importante respecto de la patogénesis de la EA. Es sabido que el Ab1-42 interviene en la formación de radicales libres y, en consecuencia, en el daño neuronal. En coincidencia, en el cerebro de los pacientes con EA se observa un nivel significativo de estrés oxidativo. Los resultados obtenidos en el presente estudio coinciden con lo antedicho. Concretamente, el tratamiento de los cultivos neuronales con Ab1-42 se asoció con un aumento significativo de la oxidación proteica, de la peroxidación lipídica y de la formación de 3-NT. No obstante, el pretratamiento de las neuronas con ALCAR disminuyó el estrés oxidativo inducido por el Ab1-42 en forma significativa.

La ALCAR es sintetizada en los tejidos cerebral, hepático y renal, mejora los procesos de aprendizaje, favorece la síntesis de acetilcolina y estimula los procesos vinculados con la energía y la reparación neuronal. Además, tiene un efecto neuroprotector ante el envejecimiento y la neurodegeneración, aunque no se conoce el mecanismo responsable. Finalmente, la ALCAR está implicada en el metabolismo mitocondrial y tiene propiedades antioxidantes indirectas. Los resultados obtenidos permiten indicar que la ALCAR protege a las neuronas ante el estrés oxidativo provocado por el Ab1-42. No obstante, el tratamiento con ALCAR se asoció con un aumento del nivel de marcadores de estrés oxidativo, posiblemente relacionado con el incremento del nivel de HO1.

Los niveles de iNOS y 3-NT aumentaron ante el tratamiento con Ab1-42, en tanto que el pretratamiento con ALCAR tuvo un efecto protector dependiente de la dosis ante dicho aumento. Además, el nivel elevado de Ab1-42 favorece la apoptosis, en tanto que la neurodegeneración se relacionaría con mecanismos apoptóticos. Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que el Ab1-42 favorece la pérdida de conexiones celulares y la muerte celular. En cambio, el pretratamiento con ALCAR tuvo un efecto protector.

El Ab1-42 disminuyó los niveles neuronales de GSH en forma significativa. Esto aumenta la vulnerabilidad neuronal ante la acción de las especies reactivas del oxígeno. En el presente estudio, el tratamiento con ALCAR indujo un aumento del nivel de GSH, con la consiguiente protección de las neuronas ante la oxidación y la neurotoxicidad. Otro hallazgo destacable fue el aumento significativo de la expresión de las proteínas de *shock* térmico HO1 y Hsp72 en las neuronas tratadas con Ab1-42. El agregado de ALCAR antes de la exposición al Ab1-42 aumentó la expresión de dichas proteínas, es decir, tuvo un efecto protector.

Puede concluirse que la ALCAR aumenta los niveles neuronales de GSH y de las proteínas de choque térmico. Este efecto puede disminuir el incremento del riesgo de disfunción mitocondrial, oxidación proteica y apoptosis inducido por el Ab1-42. Lo antedicho permite suponer que la ALCAR y otros agentes

similares brindan beneficios terapéuticos en presencia de enfermedades neurodegenerativas vinculadas con el estrés oxidativo como la EA. Por lo tanto, la administración de ALCAR podría constituir una opción terapéutica para considerar en los pacientes con EA de inicio reciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143904

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (2014) 29

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	La terapia de movimiento inducido por restricción...	• Dra. L. V. Gauthier. Department of Psychology, University of Alabama at Birmingham, AL 35294, Birmingham, Alabama, EE.UU.
B	Neuroimágenes de los linfomas primarios...	• Dra. C. Sobrido-Sampedro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, 2942, Vigo, España
1	Factores de Riesgo de Psicosis Secundaria...	• Dr. D. G. Fortune. Department of Psychology, University of Limerick, Limerick, Irlanda
2	Dolor Neuropático: Mecanismos y Consecuencias...	• Dr. S. P. Cohen. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, John Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EE.UU.
3	Cefaleas en Pacientes con Síndrome de Sjögren...	• Dr. A. B. Tjensovll. Department of Neurology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Noruega
4	Grandes Schwannomas Vestibulares e Hidrocefalia...	• Dr. R. N. Sahu. Department of Neurosurgery, Amrita Institute of Medical Sciences, 226014, Kochi, Kerala, India
5	Supresión del Mioclono por el Levetiracetam...	• Dr. J. H. Lee. Department of Neurology, Pusan National University, Busán, Corea del Sur
6	Características Particulares del Linfoma del Sistema...	• Dr. A. Arivazhagan. Department of Neurosurgery, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India
7	Deterioro Cognitivo y Patrón de Neurodegeneración...	• Dr. S. Evers. Department of Neurology, University of Münster, Münster, Alemania
8	Los Mecanismos Epigenéticos Constituyen Blancos...	• Dr. A. Fischer. European Neuroscience Institute, 37077, Göttingen, Alemania
9	Interacciones entre el Desempeño en las Actividades...	• Dr. B. J. Lawrence. Curtin Neuroscience Laboratory, School of Psychology and Speech Pathology, Curtin University, Perth, Australia
10	Efecto Protector de la L-Acetil-Carnitina...	• Dr. A. Butterfield. Department of Chemistry, Center of Membrane Sciences, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, EE.UU.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (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 la esclerosis múltiple, ¿el tratamiento con cuál de los siguientes fármacos se asocia con un nivel mayor de continuidad terapéutica?	A) Acetato de glatiramer. B) Interferón beta. C) Natalizumab. D) Todos los fármacos se asocian con el mismo índice de continuidad.
2	¿Para cuál de las siguientes enfermedades la estimulación cerebral es un tratamiento de elección?	A) Encefalopatía desmielinizante subaguda. B) Parálisis general progresiva. C) Secuelas motoras neuropáticas. D) Trastorno obsesivo-compulsivo.
3	¿Cuál de los siguientes es un síndrome convulsivo con tendencia a la remisión espontánea?	A) Epilepsia refleja por la lectura. B) Epilepsia rolándica benigna. C) Enfermedad de moya-moya. D) Epilepsia con ausencias.
4	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la depresión en los pacientes con enfermedad de Parkinson?	A) La depresión es muy infrecuente en estos enfermos. B) La depresión es frecuente. C) La prevalencia de depresión permanece alta a pesar del tratamiento. D) Los dos últimos enunciados son correctos.
5	¿Cuál de los siguientes factores podría funcionar como mediador de la asociación entre el deterioro cognitivo y la depresión?	A) La concentración sérica de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). B) La atrofia del lóbulo parietal derecho. C) La atrofia del lóbulo temporal medial derecho. D) A y C son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Natalizumab.	En la esclerosis múltiple, el tratamiento con natalizumab se asoció con una probabilidad superior de continuidad y con un riesgo inferior de interrupciones, en comparación con la administración superior de clásicos como el interferón beta y el acetato de glatiramer.	C
2	Trastorno obsesivo-compulsivo.	La estimulación cerebral es uno de los principales tratamientos de elección para los trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson y la distonía, y para algunas enfermedades neuropsiquiátricas, como el trastorno obsesivo-compulsivo.	D
3	Epilepsia rolándica benigna.	Algunos síndromes epilépticos en la infancia, como la epilepsia rolándica benigna, casi siempre remiten y los anticonvulsivos pueden ser retirados con éxito en la mayoría de los pacientes.	B
4	Los dos últimos enunciados son correctos.	Al analizar la información proporcionada por la amplia base de datos de la <i>National Parkinson's Foundation</i> se comprobó que la depresión es frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson y que la prevalencia permanece alta a pesar de su detección y tratamiento.	D
5	A y C son correctas.	La concentración sérica de BDNF y la atrofia del lóbulo temporal medial derecho podrían funcionar como mediadores de la asociación entre el deterioro cognitivo y la depresión.	D