

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurología

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

Volumen 4, Número 1, Agosto 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - La terapia de movimiento inducido por restricción fomenta la neuroplasticidad luego del accidente cerebrovascular**
Lynne V. Gauthier, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Factores de Riesgo de Psicosis Secundaria a la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Una Revisión Sistemática**
Irwin L. Fortune D
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 26(1):5-23, 2014 10

- 2 - Dolor Neuropático: Mecanismos y Consecuencias Clínicas**
Cohen S, Mao J
BMJ (348):1-12, 2014 12

- 3 - Cefaleas en Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario: Estudio de Cohortes, Retrospectivo y Poblacional**
Tjensvoll A, Harboe E, Omdal R y col.
European Journal of Neurology 20(3):558-563, Mar 2013 14

- 4 - Grandes Schwannomas Vestibulares e Hidrocefalia: Experiencia de un Centro**
Nair P, Singh D, Srivastava A y col.
Indian Journal of Neurosurgery 3(1):19-24, Ene 2014 15

- 5 - Supresión del Mioclono por el Levetiracetam en la Degeneración Corticobasal**
Cho J, Lee J
Journal of Movement Disorders 7(1):28-30, 2014 19

Novidades seleccionadas

- 6 - Características Particulares del Linfoma del Sistema Nervioso**
Manoj N, Arivazhagan A, Chandramouli B y col.
Neurology India 62(1):19-25, Ene 2014 21

- 7 - Deterioro Cognitivo y Patrón de Neurodegeneración en Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana**
Steinbrink F, Evers S, Husstedt I y col.
European Journal of Neurology 20(3):420-428, Mar 2013 22

- 8 - Los Mecanismos Epigenéticos Constituyen Blancos Terapéuticos Potenciales para Diferentes Enfermedades**
Bahari-Javan S, Sananbenesi F, Fischer A
Frontiers in Neuroscience 8(1):1-7, Jun 2014 24

- 9 - Interacciones entre el Desempeño en las Actividades Cotidianas, la Depresión y la Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson**
Lawrence B, Gasson N, Loftus A y col.
PLoS One 9(7), Jul 2014 26

Contacto directo 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas

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

| Especialidades | Artículos, números |
|--------------------------------|--------------------|
| Anatomía Patológica | A, 4, 7 |
| Anestesiología | 2 |
| Atención Primaria | A |
| Bioquímica | 7 |
| Diagnóstico por Imágenes | A, 4, 5, 7 |
| Diagnóstico por Laboratorio | 7 |
| Epidemiología | 4, 6, 7 |
| Fisiología | A |
| Farmacología | 5, 7 |
| Genética Humana | 8 |
| Geriatría | A, 4, 5, 7, 9 |
| Gerontopsiquiatría | 7, 9 |
| Infectología | 7 |
| Medicina Familiar | 9 |
| Medicina Farmacéutica | 5, 7 |
| Medicina Interna | A, 2, 4, 5, 7, 9 |
| Neurocirugía | 6 |
| Oftalmología | 4 |
| Oncología | 6 |
| Otorrinolaringología | 4 |
| Psiquiatría Clínica de Adultos | 1, 7-9 |
| Reumatología | 3 |
| Salud Mental | A, 1, 7-9 |





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 Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Director científico
Roberto Rey

Fuentes científicas

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

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

A - La terapia de movimiento inducido por restricción fomenta la neuroplasticidad luego del accidente cerebrovascular

Constraint-induced movement therapy promotes neuroplasticity after stroke

Lynne V. Gauthier
MA, Department of Psychology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

Taub Edward, PhD, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Lynne V. Gauthier,
University of Alabama at Birmingham, AL
35294, Birmingham, EE.UU.
lynnevg@uab.edu

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

Abstract

An increasing body of evidence suggests that not only does the brain control and interpret experience, but that the experiences of the individual can have an equally profound reciprocal effect on the brain's structure and function. These effects have been observed both macroscopically in humans (using structural magnetic resonance imaging) and at the level of the synapse in rodents. This study will review the impact that experience can have on brain structure and suggest how neuroplasticity may be harnessed through rehabilitation paradigms to promote better recovery of function after neurological damage.

Key words: CI therapy, neuroplasticity, rehabilitation, voxel-based morphometry, structural brain change

Resumen

Existe cada vez más información que permite sugerir que no es únicamente el cerebro el que controla e interpreta las experiencias. En cambio, las experiencias individuales pueden tener un efecto recíproco sobre la estructura y el funcionamiento cerebral. Dicho efecto fue observado en seres humanos a nivel macroscópico mediante resonancia magnética funcional y, a nivel sináptico, en roedores. En el presente estudio se evaluó el efecto de las experiencias sobre la estructura cerebral y el modo de obtención de neuroplasticidad mediante paradigmas de rehabilitación con el objetivo de fomentar una recuperación funcional más adecuada luego del daño neuronal.

Palabras clave: terapia de movimiento inducido por restricción, neuroplasticidad, rehabilitación, morfometría basada en vóxeles, cambio estructural cerebral

La mayor parte de la información sobre los efectos de la experiencia en individuos normales y la intervención terapéutica en seres humanos con antecedentes de daño cerebral se obtuvo mediante técnicas de neuroimágenes funcionales. Dichas técnicas de evaluación arrojaron resultados muy heterogéneos sujetos a efectos poco claros que resultaron en hallazgos conflictivos. No obstante, durante los últimos 10 a 15 años se crearon técnicas nuevas que permiten demostrar el efecto del aprendizaje y la experiencia sobre la estructura cerebral. Estas técnicas incluyen la morfometría (por ejemplo, la morfometría basada en vóxeles y la morfometría basada en deformación) y las imágenes con tensor de difusión.

En diferentes estudios efectuados mediante dicho instrumentos se mostró que la neuroplasticidad que depende de la experiencia modifica la estructura cerebral de los individuos sanos. Por ejemplo, Draganski y col. demostraron un aumento focal de la sustancia gris, en regiones cerebrales involucradas en la percepción y la integración visuomotoras, en forma simultánea al desempeño de individuos que aprendían a hacer malabarismo.¹ El estudio intensivo también permitió demostrar el aumento de la

sustancia gris en la corteza parietal lateral posterior y en el hipocampo posterior.² Además, se observaron cambios de la estructura cerebral en sujetos cuyas profesiones requieren un entrenamiento intensivo en un dominio en especial. Por ejemplo, los taxistas de la ciudad de Londres requieren un aprendizaje espacial intensivo y poseen un volumen hipocámpico posterior superior que se correlaciona con el tiempo de conducción.³ De igual modo, los pianistas presentan un aumento de la densidad de la sustancia gris y de la integridad de la sustancia blanca en regiones cerebrales involucradas en la ejecución y la coordinación bimanual de los movimientos.^{4,5}

La terapia de movimiento inducido por restricción (TMIR) provoca cambios neuroplásticos luego del daño neurológico. Dicha terapia brinda un paradigma valioso para el estudio de la plasticidad inducida por rehabilitación en los seres humanos ya que es una de las pocas terapias de rehabilitación cuya eficacia tiene validación empírica. Su aplicación tiene lugar principalmente durante la fase crónica del daño, cuando la reorganización espontánea errónea es menos probable. Además, tiene un nivel elevado de estandarización y provoca efectos terapéuticos signifi-

ficativos.⁶⁻¹² La TMIR incluye tres elementos principales. Uno de los componentes es el entrenamiento intensivo del brazo más afectado. Dicho entrenamiento consiste en la modelación de movimientos durante una tarea repetitiva indicada por un terapeuta físico u ocupacional entrenado. La modelación es un procedimiento conductual que consiste en el aumento paulatino de la dificultad de la tarea a medida que se logran mejoras progresivas del movimiento. En cierta medida, el entrenamiento es similar al ejecutado en la terapia física tradicional pero tiene una intensidad muy superior; los pacientes reciben tres horas diarias de terapia durante diez días consecutivos a un ritmo de respuesta (es decir, intensidad) específico. El segundo componente de la terapia es la restricción prolongada del movimiento del brazo menos afectado durante el 90% del tiempo de vigilia para estimular el empleo del brazo más afectado. El tercer componente es la transferencia de las técnicas conductuales diseñada para facilitar el pasaje de los logros terapéuticos a las actividades cotidianas. La transferencia incluye un contrato conductual según el cual el paciente acuerda restringir el empleo del brazo no afectado durante el 90% del tiempo de vigilia y emplear el brazo afectado para realizar actividades específicas. También incluye la monitorización de la vitalidad del brazo mediante la aplicación diaria de una entrevista estructurada (*Motor Activity Log*) sobre la cantidad y la calidad de realización de 30 actividades cotidianas. Por último, incluye la resolución de problemas con ayuda del terapeuta para superar las barreras percibidas mediante el empleo de la extremidad afectada en la vida cotidiana. La transferencia de los logros es fundamental para obtener resultados terapéuticos y aumenta la eficacia del tratamiento al fomentar el uso del brazo en el ambiente cotidiano unas tres veces más en comparación con la ejercitación intensiva aislada.^{9,10,13} La TMIR demostró eficacia para el tratamiento de los pacientes con déficit motor asociado con diferentes entidades neurológicas, como daño cerebral traumático,¹⁴ esclerosis múltiple,¹⁵ parálisis cerebral¹⁶ y hemisferectomía juvenil.¹⁶

La eficacia de la TMIR puede ser atribuida, en parte, a la neuroplasticidad.⁹ Mediante estimulación magnética transcranial se demostró que la TMIR aumenta las representaciones corticales de los músculos de la extremidad superior afectada en la corteza motora primaria ipsilesional en pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular.¹⁷⁻¹⁹ Además, el aumento del reclutamiento de la corteza motora fue paralelo a la mejoría y a la cantidad de tiempo de uso del brazo durante el día.¹⁸ Se demostró que la TMIR produce cambios funcionales de la excitabilidad, el índice metabólico o el flujo sanguíneo cerebral de las regiones cerebrales ipsilesionales asociadas con el brazo afectado.^{20,21} Otros investigadores demostraron que la TMIR induce reorganizaciones funcionales en regiones cerebrales contralesionales.^{22,23} Esto podría reflejar una reorganización de la función del hemisferio menos afectado. Una limitación de dichos estudios es que se realizaron mediante técnicas de diagnóstico por imágenes, como la estimulación magnética transcranial,¹⁷⁻²¹ la tomografía por emisión de positrones²⁰ y la resonancia magnética funcional (RMnf),²¹ que permiten registrar alteraciones de la excitabilidad, del índice metabólico o del flujo sanguíneo cerebral. Dichos parámetros pueden fluctuar de un momento a otro.

Gauthier y col. fueron los primeros en demostrar un cambio estructural cerebral luego de dos semanas de TMIR mediante morfometría basada en vóxeles. Los pa-

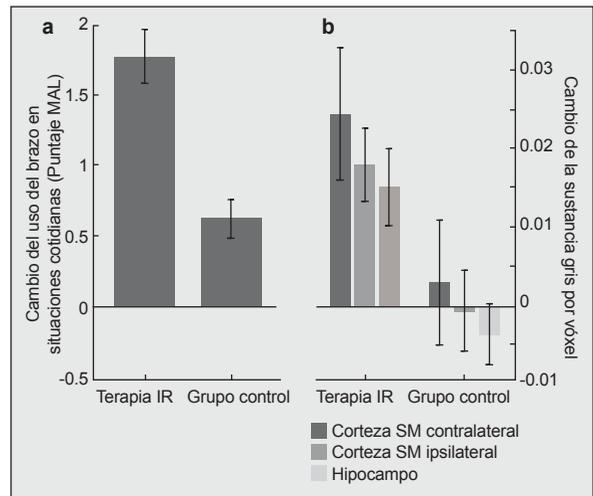


Figura 1. Cambios estructurales cerebrales paralelos a los cambios del uso del brazo en la vida cotidiana. **a.** El cambio del uso del brazo en situaciones cotidianas medido mediante la escala de calidad de movimientos del cuestionario *Motor Activity Log* fue significativamente superior en el grupo que recibió terapia de movimiento inducido por restricción (TMIR), en comparación con el grupo restante ($F_{(1,32)} = 26.0$, $p < 0.0001$). Los datos mostrados representan los cambios promedio para el grupo que recibió TMIR ($n = 16$) y el grupo control ($n = 20$), con la inclusión de las barras correspondientes a los errores estándar. **b.** De igual modo, el grupo que recibió TMIR presentó un aumento superior de la sustancia gris en las áreas de la corteza sensorimotora (SM) contralateral ($p < 0.002$) e ipsilateral ($p = 0.023$) y en el hipocampo bilateral ($p_{\text{ipsilateral}} = 0.033$ y $p_{\text{contralateral}} < 0.005$). Los datos coinciden con los cambios promedio de cada región de interés, con la inclusión de las barras correspondientes a los errores estándar.

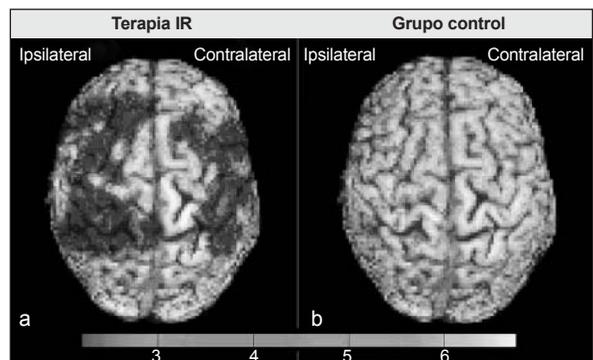


Figura 2. Imágenes del cambio de la sustancia gris en la superficie cortical. Aumento de la sustancia gris en un cerebro estándar para (a) el grupo que recibió la terapia IR y (b) el grupo control. La imagen de la superficie fue creada con una profundidad de 20 mm. Los valores en las barras grisadas indican el valor estadístico t que varía entre 2.2 y 6.7.

cientes con accidente cerebrovascular crónico que recibían TMIR para el miembro superior presentaron cambios significativos en la sustancia gris de áreas sensitivas y motoras en ambos hemisferios cerebrales y en el hipocampo. Dichos cambios estuvieron acompañados por una mejoría significativa de la función espontánea del miembro superior.¹³ En un grupo control integrado por pacientes que recibieron solamente el componente de entrenamiento motor de la TMIR en el laboratorio se observaron mejoras muy inferiores del uso del brazo para realizar tareas cotidianas. Además, los integrantes del grupo control no presentaron un cambio estructural cerebral significativo (Figuras 1 y 2). Más aún, la magnitud del incremento de la sustancia gris en cada una de las cortezas sensitivo-motoras y en el hipocampo se correlacionó significativamente con la cantidad y la calidad del uso del brazo más afectado para realizar las actividades cotidianas (Figura 3).

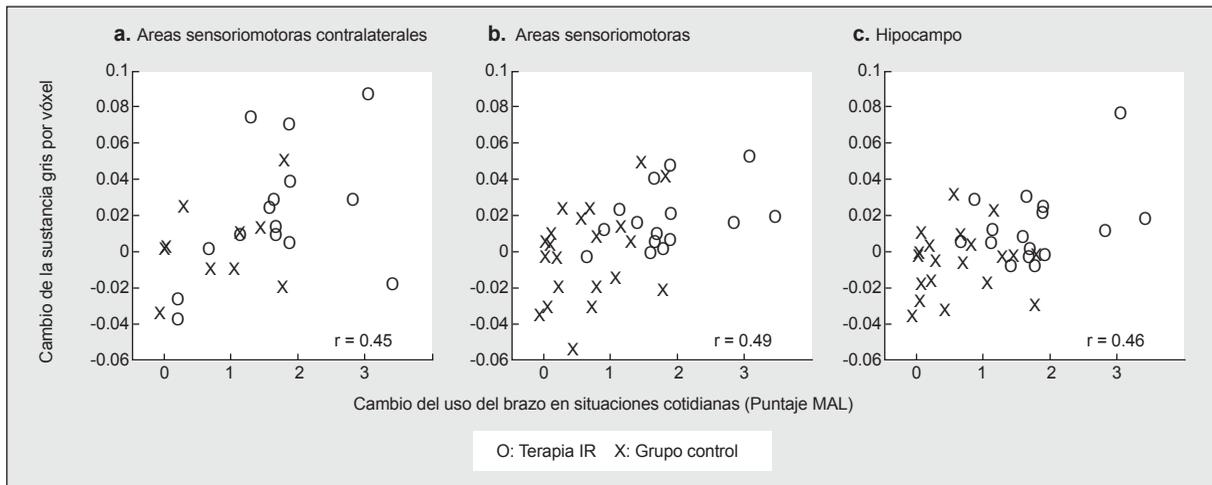


Figura 3. Relación entre la magnitud de aumento de la sustancia gris y de cambio del uso del brazo en la vida cotidiana. El aumento de la sustancia gris en las (a) regiones sensorial y motora contralaterales e (b) ipsilaterales y (c) el hipocampo se correlaciona significativamente con la mejoría del resultado de la escala QOM del MAL ($r \geq 0.45$, $p \leq 0.024$). Los pacientes que recibieron terapia IR están representados con 'O' ($n = 12$, 15 y 16, respectivamente) y los pacientes del grupo control con 'X' ($n = 13$, 20 y 20, respectivamente).

La ausencia de cambios observables de la sustancia gris entre los pacientes que recibieron la terapia menos intensiva (es decir, la ejercitación motora exclusivamente en el laboratorio) fue en cierta medida sorpresiva para los autores. Dicho hallazgo tiene al menos tres explicaciones posibles. La hipótesis más interesante enuncia que los cambios neuroplásticos son sensibles a la importancia conductual de la actividad motora. Dicha actividad puede consistir en el uso del brazo más afectado para realizar actividades cotidianas en el hogar, estimulado mediante la transferencia. Jenkins y col. demostraron un fenómeno similar en el sistema sensorial de los monos. En sus estudios se demostró que la estimulación sensorial repetitiva relevante desde el punto de vista conductual resulta en una expansión plástica de las representaciones corticales de los dedos estimulados, mientras que la estimulación sensorial no relevante desde el punto de vista conductual no afectó significativamente dichas regiones.²⁴ La relevancia conductual fue asegurada al solicitar al mono que realizara una discriminación precisa ante diferencias en la estimulación táctil con el fin de obtener alimentos o líquidos como recompensa.

Otra explicación posible es que la neuroplasticidad dependa de la complejidad de los movimientos motores. Las conductas motoras cotidianas son más complejas que las tareas estructuradas utilizadas para el entrenamiento motor en el laboratorio e involucran la coordinación simultánea de más grupos musculares. La hipótesis que enuncia que la neuroplasticidad depende al menos parcialmente de la complejidad de los actos motores deriva de información obtenida en animales de experimentación. Los monos entrenados para realizar una tarea compleja (recuperar píldoras de contenedores de alimento de diámetro pequeño) presentaron una expansión de las representaciones de los dedos en la corteza motora primaria.²⁵ En cambio, no se observaron modificaciones de las representaciones corticales de los monos que realizaron movimientos repetitivos simples (recuperar píldoras de contenedores de alimento de diámetro grande).²⁶ Asimismo, las ratas entrenadas para realizar tareas complejas presentaron una expansión de las representaciones corticales de los dedos y de las muñecas de las patas delanteras y una organización más compleja de los mapas motores en comparación con las ratas asignadas a realizar tareas menos complicadas. También

se demostró un aumento del volumen del neuropilo en la capa V neuronal y un engrosamiento significativo de las cortezas motoras en el primer grupo.²⁷ La relación mencionada fue igualmente demostrada al comparar ratas que recibían ejercitación regular con ratas entrenadas para realizar movimientos acrobáticos más complejos. Las ratas que recibieron un entrenamiento acrobático (que incluía patrones de movimiento nuevos y complejos) presentaron un aumento de la cantidad de sinapsis del lóbulo paramediano del cerebelo, en tanto que las ratas que realizaron una cantidad elevada de ejercicios no complejos no presentaron dicho incremento.^{28,29} El entrenamiento acrobático también evitó la pérdida de volumen de la corteza sensitivo-motora adyacente al infarto luego de la isquemia focal, en comparación con la ejercitación no compleja.³⁰

La tercera posibilidad es que la TMIR promueva un cambio conductual generalizado en los pacientes en situaciones reales. La TMIR enseña a los sujetos a superar la falta de uso aprendida (es decir que son capaces de utilizar el brazo afectado para realizar las actividades cotidianas pero fracasan al hacerlo debido al aprendizaje que tuvo lugar durante el período posterior al daño).^{11,31} Antes de recibir la TMIR, muchos pacientes capaces de utilizar el brazo más afectado no lo usan para realizar la mayoría de las actividades cotidianas. En cambio, emplean el brazo sano para realizar el trabajo de ambas extremidades. La TMIR refuerza significativamente el intento por realizar actividades de manera independiente con el brazo más afectado. Muchos enfermos crónicos con antecedentes de accidente cerebrovascular tienen estilos de vida significativamente sedentarios antes de recibir la TMIR. En consecuencia, la mejora del desempeño relacionado con las actividades cotidianas amplía considerablemente la experiencia cotidiana de los pacientes. Como ya se mencionó, la experiencia personal influye sobre la estructura y la función del cerebro humano. Los animales también presentan un incremento de la neuroplasticidad (aumento de la angiogénesis,³² neurogénesis,³³ sinaptogénesis³⁴ y gliosis³⁵) cuando son expuestos a ambientes enriquecidos.

Si bien el estudio realizado por Gauthier y col. es una demostración clara de la plasticidad estructural provocada por la rehabilitación motora eficaz, son necesarias investigaciones adicionales para esclarecer los mecanis-

mos celulares y moleculares subyacentes a la respuesta neuroplástica ocasionada por la TMIR. Entre los mecanismos posibles se incluye la sinaptogénesis, la gliosis, la angiogénesis y la neurogénesis, procesos posibles durante las dos semanas de duración de la TMIR. Los modelos de entrenamiento motor efectuados en animales de experimentación pueden permitir la comprensión de los mecanismos celulares subyacentes al aumento de la sustancia gris inducido por la rehabilitación.

En muchos estudios realizados en animales se informó un aumento considerable de la sinaptogénesis en el cerebelo^{28,29} y la corteza sensitivo-motora^{27,36} luego del entrenamiento motor. Como se mencionó, dicho aumento de la cantidad de sinapsis sólo tiene lugar en presencia de aprendizaje de conductas motoras significativas, complejas, o ambas, y no ante el aumento aislado del empleo de los miembros. Los cambios de la estructura sináptica también se observaron espontáneamente luego del daño neuronal de la región de la corteza motora correspondiente a las patas delanteras.^{30,36,37} Los resultados mencionados sugieren que luego del entrenamiento o el daño neurológico se producen cambios difusos de la conectividad sináptica. En algunos estudios se sugirió que la combinación del entrenamiento motor con el daño neurológico se asocia con cambios de la estructura sináptica más significativos en comparación con lo observado ante el entrenamiento o el daño neurológico aislados.^{30,36,38,39} Luego del entrenamiento en acrobacias complejas, los animales con antecedentes de infarto demostraron un aumento leve pero significativo del volumen del neuropilo y de las dendritas por neurona en las capas II/III y del volumen cortical general en la corteza motora heterotópica contralateral a la lesión.³⁰ Dichos efectos no se observaron luego del entrenamiento o el infarto aislado.³⁶ Este efecto potenciado se relacionaría con el aumento de las sinapsis únicas y de los botones sinápticos múltiples (en tanto que el aumento aislado de los botones sinápticos múltiples da cuenta del incremento de la cantidad de sinapsis en animales con lesiones o con entrenamiento aislado). Esto sugiere que no sólo el cerebro dañado tendría más potencial de plasticidad sino que el entrenamiento crearía una reorganización intrínsecamente diferente a la observada ante un entrenamiento equivalente en el cerebro no dañado. Según dicho hallazgo, el entrenamiento potencia aun más la respuesta neuroplástica natural posterior al daño del sistema nervioso central de los mamíferos. El entrenamiento acrobático también demostró utilidad para prevenir la pérdida del neuropilo de la corteza sensitivo-motora adyacente a la lesión.³⁰ No queda claro si esto refleja un efecto neuroprotector o la creación de sinapsis nuevas⁴⁰ en reemplazo de las pérdidas ocasionadas por el episodio isquémico. No obstante, es evidente que la sinaptogénesis generalizada se produce luego del entrenamiento motor complejo en el hemisferio ipsilateral a la lesión y contralateral a la lesión del cerebro del mamífero. Por lo tanto, la sinaptogénesis es un mecanismo probablemente responsable del aumento bilateral de la sustancia gris en la corteza sensitivo-motora y el hipocampo de los pacientes que reciben TMIR.

La angiogénesis es otro mecanismo que puede dar cuenta de aumento de la sustancia gris. La información obtenida en animales de experimentación demuestra sistemáticamente que la angiogénesis aumenta en animales sometidos a ejercitación cardiovascular intensiva.^{29,32} La angiogénesis en el hipocampo y la corteza prefrontal también se estimula en ratas ubicadas en ambientes

enriquecidos.³² Esto sugiere que el aumento de la estimulación y el aprendizaje también favorecen la angiogénesis. Ambos mecanismos podrían operar para favorecer la angiogénesis durante el proceso de rehabilitación. El entrenamiento motor intensivo brinda a los pacientes una cantidad significativa de ejercicio. Además, los pacientes interactúan con los terapeutas y concurren en forma regular al laboratorio.

Esto representa un cambio ambiental significativo para muchos pacientes que se encuentran aislados en sus hogares antes de iniciar el tratamiento. Por lo tanto, es posible que la angiogénesis tenga lugar en el cerebro de los pacientes que reciben TMIR o terapia motora. Dado que los cambios estructurales significativos sólo se observaron en los pacientes que recibieron TMIR, es improbable que la angiogénesis de cuentas de la mayor parte del cambio observado en la sustancia gris luego de la TMIR. Sin embargo, esto no excluye el papel importante de la angiogénesis respecto de la recuperación funcional posterior al daño neurológico. La angiogénesis favorecería la adquisición de habilidades motoras al permitir que los vasos sanguíneos respondan de manera más apropiada a los cambios de la demanda metabólica (las células endoteliales viejas tienen una capacidad disminuida de dilatación⁴¹). La angiogénesis también se asoció significativamente con otros procesos neuroplásticos como la neurogénesis^{42,44,45} y la sinaptogénesis.⁴³ En consecuencia, la angiogénesis tiene un papel importante al facilitar los procesos neuroplásticos y sería importante para la neuroplasticidad inducida por la rehabilitación.

Otro mecanismo que permitiría explicar el aumento de la sustancia gris asociado con la TMIR es la gliosis. Los astrocitos son un tipo de célula de la glía que tendría un papel especialmente importante en la neuroplasticidad estructural. Dichas células se encuentran involucradas en la provisión de energía a las neuronas, la captación y liberación de transmisores, la modulación de la transmisión sináptica, la vasomodulación y la promoción de la actividad remielinizante de los oligodendrocitos.⁴⁶⁻⁴⁹ En consecuencia, tienen un papel importante en la serie de procesos neuroplásticos comentada con anterioridad.

La proliferación astrocítica se observó luego del entrenamiento de rehabilitación en un ambiente enriquecido en ratas lesionadas, en comparación con controles lesionados, y se asoció con un nivel superior de recuperación conductual.³⁵ Kleim y col. también demostraron que el volumen de los astrocitos aumenta luego del entrenamiento motor complejo. Dicho incremento disminuye durante un intervalo de 4 semanas una vez interrumpido el entrenamiento. Por lo tanto, los autores concluyeron que es probable que la proliferación glial refleje la magnitud de uso de las sinapsis nuevas.⁵⁰ Dado que los pacientes que recibieron TMIR refirieron una utilización mayor del brazo más afectado en comparación con los que recibieron la terapia clásica, el aumento diferencial de la proliferación de los astrocitos podría dar cuenta del aumento estructural superior de la sustancia gris en pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular que reciben TMIR.

La neurogénesis representa otro mecanismo que podría ser responsable del aumento de la sustancia gris. Si bien siempre se creyó que la formación de neuronas nuevas no podía tener lugar en la adultez, en estudios realizados en seres humanos y en animales de experimentación se demostró que la neurogénesis adulta tiene lugar continuamente en determinadas regiones cerebrales, como la

zona subventricular⁵¹ y el giro dentado,^{52,53} y que las neuronas nuevas tienen la capacidad de migrar hacia otras regiones de la corteza.⁵⁴ Además, existe información reciente que indica que los progenitores neuronales están presentes en la corteza del sistema nervioso maduro de los mamíferos⁵⁵ pero típicamente se mantienen inhibidos.⁵⁶ Más aun, los precursores astrocíticos poseen la capacidad para generar neuronas en presencia del factor de crecimiento adecuado.^{57,58} Si bien la neurogénesis adulta típicamente tiene lugar en el hipocampo y en el giro dentado de los mamíferos, las lesiones neurológicas podrían crear un ambiente conveniente para la neurogénesis en áreas dañadas del cerebro o para la migración de neuronas nuevas hacia áreas dañadas del tejido. En modelos de accidente cerebrovascular efectuados en animales de experimentación se halló que las neuronas nuevas migran hacia el tejido cerebral dañado y adoptan las características de las neuronas maduras.⁵⁹⁻⁶¹ Este efecto neurogénico podría ser estimulado aun más mediante el entrenamiento. Wurm y col. mostraron que los roedores sometidos a entrenamiento diario enriquecido luego de un accidente cerebrovascular tuvieron un aumento significativo de la neurogénesis en el giro dentado en comparación con los animales infartados que no recibieron entrenamiento.⁶² El entrenamiento intensivo asociado con la TMIR fomentaría un ambiente donde las neuronas nuevas pueden sobrevivir e integrarse en circuitos existentes.

Los mecanismos de neuroplasticidad inducida por la rehabilitación también operarían fuera de los hemisferios. En modelos de TMIR efectuados en animales de experimentación se observaron cambios estructurales en la médula espinal. En ratas sometidas a piramidotomía unilateral medular, el empleo forzado del miembro afectado aumentó el número de fibras que cruzaron la línea media y se arborizaron dentro de la sustancia gris desnervada. Los botones glutamatérgicos presinápticos también aumentaron en cantidad al igual que los genes relacionados con el crecimiento, la formación de sinapsis y la adherencia dentro de la médula espinal.⁶³ En consecuencia, los efectos de la lesión de una porción del sistema nervioso

central influyen sobre la plasticidad estructural en regiones alejadas de dicho sistema luego de la aplicación de la TMIR en animales de experimentación.

El sistema motor es una red compleja donde las neuronas, la glía y la vasculatura operan de manera sincrónica. Si bien los estudios realizados en animales de experimentación permiten comprender el sistema motor humano en forma parcial, una cuestión común derivada de dichas investigaciones es la interconectividad de numerosos mecanismos neurales involucrados en la plasticidad estructural. Por lo tanto, es probable que las modificaciones de un componente estructural de dicha red (por ejemplo, las neuronas) sean favorecidas por los cambios estructurales de otros elementos e influyan sobre éstos. Es decir, existen diferentes mecanismos celulares interconectados probablemente involucrados en la plasticidad estructural subyacente a las mejorías del uso del miembro superior relacionadas con la TMIR.

Los estudios realizados por Gauthier y col. son el primer paso de la comprensión del potencial del cerebro adulto para la reparación inducida por la rehabilitación cuando se aplica una terapia eficaz. Sin embargo, son necesarias investigaciones adicionales para distinguir entre los numerosos mecanismos celulares y moleculares que podrían subyacer a los cambios estructurales observados. La TMIR brinda un modelo ideal para el estudio de dichos efectos. Esto se debe a que se ha logrado una validación empírica considerable de su eficacia y a que se realiza principalmente en la fase crónica del daño, cuando es improbable que se produzca la reorganización espontánea que puede generar confusión. Además, la TMIR es muy estandarizada y provoca efectos terapéuticos considerables. Mediante el empleo de la TMIR como modelo podría ser posible comprender en gran medida la neuroplasticidad que depende de la experiencia, ya que se relaciona con la reparación de los diferentes tipos de efectos del daño cerebral. Dicho conocimiento podría ser informativo y favorecer tratamientos farmacológicos y conductuales para los pacientes que presentan cuadros neurológicos de difícil curación.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Cómo citar este artículo

Gauthier LV, Edward T. La terapia de movimiento inducido por restricción fomenta la neuroplasticidad luego del accidente cerebrovascular. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(1):4-9, Ago 2014.

How to cite this article

Gauthier LV, Edward T. Constraint-induced movement therapy promotes neuroplasticity after stroke. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(1): 4-9, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

La terapia de movimiento inducido por restricción permite aprovechar la capacidad de neuroplasticidad para asegurar la rehabilitación en sujetos con diversas secuelas neurológicas.

¿Cuál de estas afecciones podría constituir una indicación de terapia de movimiento inducido por restricción?

A, El daño cerebral traumático; B, La parálisis cerebral; C, La esclerosis múltiple; D, Hemisferectomía juvenil; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/103287

Bibliografía

1. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311-312, 2004.
2. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Buchel C, May A. Temporal and

- spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 26:6314-6317, 2006.
3. Maguire SS, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:4414-4416, 2000.

4. Bengtsson S, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 8:1148-1150, 2005.
5. Han Y, Yang H, Lv Y, Zhu C, He Y, Tang H, Gong Q, Luo Y, Zang Y, Dong Q. Gray matter density and white matter integrity in pianists' brain: A combined

- structural and diffusion tensor MRI study. *Neurosci Lett* (Epub ahead of print), 2008.
6. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW III, Fleming WC, Nempuceno CS, Connell JS, Crago JE. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74:347-354, 1993.
 7. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the excite randomized clinical trial. *JAMA* 296:2095-2104, 2006.
 8. Taub E, Uswatte G, King DK, Morris D, Crago JE, Chatterjee A. A placebo controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke* 37:1045-1049, 2006.
 9. Taub E. Harnessing brain plasticity through behavioral techniques to produce new treatments in neurorehabilitation. *Am Psychol* 59:692-704, 2004.
 10. Morris DM, Taub E, Mark VW. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys* 42:257-268, 2006.
 11. Taub E. Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: LP Ince, ed., *Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications*, New York, Williams & Wilkins, pp. 371-401, 1980.
 12. Morris DM, Crago JE, DeLuca SC, Pidikiti RD, Taub E. Constraint-induced (CI) movement therapy for motor recovery after stroke. *NeuroRehabilitation* 9:29-43, 1997.
 13. Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke* 39:1520-1525, 2008.
 14. Shaw SE, Morris DM, Uswatte G, McKay S, Meythaler JM, Taub E. Constraint-induced movement therapy for recovery of upper-limb function following traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev* 42:769-778, 2005.
 15. Mark VW, Taub E, Bashir K, Uswatte G, Delgado A, Bowman MH, Bryson CC, McKay S, Cutter GR. Constraint-induced movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings. *Mult Scler* 14:992-994, 2008.
 16. Taub E, Griffin A, Nick J, Gammons K, Uswatte G, Law CR. Pediatric CI therapy for stroke-induced hemiparesis in young children. *Dev Neurorehabil* 10:3-18, 2007.
 17. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 250:5-8, 1998.
 18. Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31:1210-1216, 2000.
 19. Boake C, Noser EA, Ro T, Baraniuk S, Gaber M, Johnson R, Salmeron ET, Tran TM, Lai JM, Taub E, Moye LA, Grotta JC, Levin HS. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 21:14-24, 2007.
 20. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, Bushara KO, Taub E, Gerber LH, Hallett M, Cohen LG. Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. *Neurorehabil Neural Repair* 17:48-57, 2003.
 21. Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 31:710-720, 2006.
 22. Kopp B, Kunkel A, Mühlnickel W, Villringer K, Taub E, Flor H. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport* 10:807-810, 1999.
 23. Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, Dijkhuizen RM, Benner T, Finklestein S, Rosen BR, Cramer SC. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 16:326-338, 2002.
 24. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63:82-104, 1990.
 25. Nudo R, Milliken G, Jenkins W, Merzenich M. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16:785-807, 1996.
 26. Plautz E, Milliken G, Nudo R. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: Role of use versus learning. *Neurobiol Learn and Mem* 74:27-55, 2000.
 27. Kleim J, Barbay S, Cooper NR, Hogg T, Reidel CN, Remple MS, Nudo RJ. Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol Learn and Mem* 77:63-77, 2002.
 28. Kleim J, Swain R, Armstrong K, Napper R, Jones T, Greenough W. Selective synaptic plasticity within the cerebellar cortex following complex motor skill learning. *Neurobiol Learn and Mem* 69:274-289, 1998.
 29. Black J, Isaacs K, Anderson B, Alcantara A, Greenough W. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5568-5572, 1990.
 30. Chu CJ, Jones TA. Experience-dependent structural plasticity in cortex heterotopic to focal sensorimotor cortical damage. *Exp Neurol* 166:403-414, 2000.
 31. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys* 42:241-256, 2006.
 32. Ekstrand J, Hellsten J, Tingström A. Environmental enrichment, exercise and corticosterone affect endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus and prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 442:203-207, 2008.
 33. Olson A, Eadie B, Ernst C, Christie B. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus* 16:250-260, 2006.
 34. Kolb B, Gibb R. Environmental enrichment and cortical injury: behavioral and anatomical consequences of frontal cortex lesions. *Cereb Cortex* 1:189-198, 1991.
 35. Briones T, Woods J, Wadowska M, Rogozinska M, Nguyen M. Astrocytic changes in the hippocampus and functional recovery after cerebral ischemia are facilitated by rehabilitation training. *Behav Brain Res* 171:17-25, 2006.
 36. Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J Neurosci* 19:10153-10163, 1999.
 37. Jones T. Multiple synapse formation in the motor cortex opposite unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats. *J Comp Neurol* 414:57-86, 1999.
 38. Allred P, Jones T. Unilateral ischemic sensorimotor cortical damage in female rats: forelimb behavioral effects and dendritic structural plasticity in the contralateral homotopic cortex. *Exp Neurol* 190:433-445, 2004.
 39. DeBow S, Davies M, Clarke H, Colbourne F. Constraint-induced movement therapy and rehabilitation exercises lessen motor deficits and volume of brain injury after striatal hemorrhagic stroke in rats. *Stroke* 34:1021-1026, 2004.
 40. Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina EV, Stowe AM, Nudo RJ. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci* 25:10167-10179, 2005.
 41. Barton M, Cosentino F, Brandes R, Moreau P, Shaw S, Lüscher T. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. *Hypertension* 30:817-824, 1997.
 42. Palmer T, Willhoite A, Gage F. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 425:479-494, 2000.
 43. Black J, Polinsky M, Greenough W. Progressive failure of cerebral angiogenesis supporting neural plasticity in aging rats. *Neurobiol Aging* 10:353-358, 1989.
 44. Pereira A, Huddleston D, Brickman A, Sosunov A, Hen R, McKhann G, Sloan R, Gage F, Brown T, Small S. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:5638-5643, 2007.
 45. Hattiangady B, Shetty A. Aging does not alter the number or phenotype of putative stem/progenitor cells in the neurogenic region of the hippocampus. *Neurobiol Aging* 29:129-147, 2006.
 46. Piet R, Vargová L, Syková E, Poulain D, Oliet S. Physiological contribution of the astrocytic environment of neurons to intersynaptic crosstalk. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2151-2155, 2004.
 47. Ishibashi T, Dakin K, Stevens B, Lee P, Kozlov S, Stewart C, Fields R. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron* 49:823-832, 2006.
 48. Parri R, Crunelli V. An astrocyte bridge from synapse to blood flow. *Nat Neurosci* 6:5-6, 2003.
 49. Vernadakis A. Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 49:185-214, 1996.
 50. Kleim J, Markham J, Vij K, Freese J, Ballard D, Greenough W. Motor learning induces astrocytic hypertrophy in the cerebellar cortex. *Behav Brain Res* 178:244-249, 2007.
 51. Kuhn H, Palmer T, Fuchs E. Adult neurogenesis: a compensatory mechanism for neuronal damage. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251:152-158, 2001.
 52. Christie B, Cameron H. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Hippocampus* 16:199-207, 2006.
 53. Eriksson P, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A, Nordborg C, Peterson D, Gage F. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4:1313-1317, 1998.
 54. Curtis M, Kam M, Nannmark U, Anderson M, Axell M, Wikkelsö C, Holtås S, Van Roon-Mom W, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull R, Eriksson P. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315:1243-1249, 2007.
 55. Gould E, Reeves A, Graziano M, Gross C. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286:548-551, 1999.
 56. Jiao J, Feldheim D, Chen D. Ephrins as negative regulators of adult neurogenesis in diverse regions of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:8778-8783, 2007.
 57. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotent CNS stem cells. *Science* 289:1754-1757, 2000.
 58. Palmer T, Markakis E, Willhoite A, Safar F, Gage F. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J Neurosci* 19:8487-8497, 1999.
 59. Magavi EA, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 405:951-955, 2000.
 60. Kolb B, Morshead C, Gonzalez C, Kim M, Gregg C, Shingo T. Growth factor-stimulated generation of new cortical tissue and functional recovery after stroke damage to the motor cortex of rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:983-997, 2007.
 61. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 8:963-970, 2002.
 62. Wurm F, Keiner S, Kunze A, Witte OW, Redeker C. Effects of skilled forelimb training on hippocampal neurogenesis and spatial learning after focal cortical infarcts in the adult rat brain. *Stroke* 38:2833-2840, 2007.
 63. Maier I, Baumann K, Thallmair M, Weinmann O, Scholl J, Schwab M. Constraint-induced movement therapy in the adult rat after unilateral corticospinal tract injury. *J Neurosci* 28:386-9403, 2008.

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

1 - Factores de Riesgo de Psicosis Secundaria a la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Una Revisión Sistemática

Irwin L, Fortune D

University of Limerick, Limerick, Irlanda

[Risk Factors for Psychosis Secondary to temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review]

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
26(1):5-23, 2014

Las psicosis se incluyen entre las comorbilidades psiquiátricas asociadas con la epilepsia. De hecho, la prevalencia de síndromes psicóticos es significativamente superior entre los pacientes con epilepsia en comparación con lo observado en la población general, especialmente en presencia de epilepsia del lóbulo temporal.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes y puede asociarse con comorbilidades psiquiátricas. De hecho, la prevalencia de síndromes psicóticos es hasta 15 veces mayor entre los pacientes con epilepsia en comparación con lo observado en la población general. Dicha prevalencia aumenta aún más en presencia de epilepsia del lóbulo temporal. Típicamente, la psicosis epiléptica se clasifica como ictal, posictal e interictal.

La psicosis ictal aparece junto con las crisis epilépticas y generalmente es una manifestación de un estado de mal epiléptico no convulsivo. En estos casos, el cuadro clínico más frecuente consiste en pensamientos y conductas anormales y tiene una duración de horas. El diagnóstico de psicosis ictal es omitido en muchos casos ya que las crisis sólo son detectadas mediante un electroencefalograma (EEG). Por este motivo, no se cuenta con información suficiente sobre la psicosis ictal.

La psicosis posictal tiene lugar luego de una crisis epiléptica, generalmente precedida de un período de lucidez de hasta 72 horas. En la mayoría de los casos, la psicosis posictal aparece en pacientes que presentaron crisis numerosas o un aumento de la frecuencia de las crisis. El cuadro clínico comienza con ansiedad, insomnio y sentimientos de opresión. Luego, pueden aparecer delirios, alucinaciones, catatonía, manía o depresión. En general dura unos días pero puede persistir durante un mes. Los episodios psicóticos pueden recurrir y en una minoría de pacientes se observa la cronificación de la psicosis.

La psicosis interictal no guarda una relación temporal con las crisis epilépticas. En cambio, puede observarse en presencia de crisis epilépticas infrecuentes o controladas. Este cuadro dura varios días a semanas y se caracteriza por síntomas afectivos, delirios paranoides, alucinaciones auditivas y experiencias místicas. En el momento previo al inicio de la psicosis puede aparecer ansiedad o insomnio, entre otros síntomas. Si bien las psicosis mencionadas tienen características particulares, el diagnóstico neuropsiquiátrico dista de ser satisfactorio.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre los factores de riesgo de psicosis ictal, posictal e interictal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda de estudios sobre la presencia de psicosis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, publicados durante los últimos 20 años. La búsqueda fue realizada en las bases de datos electrónicas PsycINFO, The Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed y UK PubMed. Además, se consultó la bibliografía de los trabajos seleccionados y se contactó a los investigadores con el objetivo de obtener información adicional. La búsqueda resultó en la selección de 27 estudios. Todos ellos fueron de casos y controles o transversales y se llevaron a cabo en pacientes atendidos en servicios de neurología.

Resultados

Si bien se sugirió que el sexo femenino es un factor de riesgo de psicosis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, los resultados de los estudios evaluados no permiten corroborar dicha hipótesis. Los pacientes epilépticos tienen una predominancia manual atípica más frecuentemente que los individuos sin epilepsia. No obstante, esta característica no se correlacionó con la presencia de síntomas psicóticos.

La epilepsia de inicio temprano, es decir antes de los 10 años de edad, se asociaría con un aumento del riesgo de psicosis. Sin embargo, la aparición de psicosis generalmente tiene lugar una vez transcurridos unos 21 años de evolución. La relación mencionada podría vincularse con el daño cerebral provocado por la enfermedad. De todos modos, la información disponible al respecto es heterogénea.

El antecedente de convulsiones febriles durante la infancia se vinculó con un aumento del riesgo de epilepsia y otras enfermedades cerebrales. Según lo informado en un estudio, dicho antecedente



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

se relaciona en forma inversa con la psicosis epiléptica. Esto se debería a que las convulsiones febriles provocan daño hipocampal y los delirios resultarían de la hiperactividad de dicha región cerebral. En consecuencia, la pérdida de neuronas hipocampales protegería ante la hiperactividad y la aparición de síntomas psicóticos. En cambio, otros autores informaron una asociación positiva entre las convulsiones febriles prolongadas y la psicosis interictal. Esto sería consecuencia de la evaluación de pacientes con psicosis interictal, ya que en el estudio mencionado con anterioridad se consideraron sujetos con psicosis posictal. Es posible que las convulsiones febriles aumenten el riesgo de psicosis interictal y no posictal.

El antecedente de estado de mal epiléptico se asoció con un aumento del riesgo de psicosis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Esta correlación se debería al daño cerebral bilateral generado por las crisis prolongadas. También se describió la presencia de síntomas psicóticos durante el estado epiléptico en sujetos con crisis no convulsivas. Como ya se mencionó, este cuadro es denominado psicosis ictal. La lateralidad del foco epileptógeno se asoció con la psicosis epiléptica. Concretamente, la presencia de psicosis se vinculó con la epilepsia del lóbulo temporal del hemisferio dominante. Si bien la frecuencia de las crisis fue sugerida como un factor de riesgo de psicosis, los resultados de los estudios evaluados no permiten corroborar dicho hallazgo.

La epilepsia del lóbulo temporal también es denominada epilepsia límbica. Esto se debe a que el sistema límbico se encuentra en los lóbulos temporales. A su vez, las anomalías de las estructuras del sistema límbico son observadas frecuentemente en pacientes con psicosis. De acuerdo con los resultados disponibles, el volumen hipocampal no difiere significativamente según la presencia o la ausencia de psicosis epiléptica. No obstante, se halló una disminución significativa de la sustancia blanca hipocampal bilateral y de la sustancia gris hipocampal izquierda en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis, en comparación con los individuos no psicóticos. Otros autores informaron que la esclerosis hipocampal bilateral se relaciona con un aumento del riesgo de psicosis, aunque también se informó que sólo la esclerosis hipocampal izquierda se asocia con la presencia de psicosis.

El aminoácido N-acetil aspartato (NAA) se encuentra en las neuronas y es un indicador de actividad sináptica y daño cerebral. Según lo hallado, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis tienen una disminución bilateral del nivel de NAA que coincide con la pérdida de células hipocampales. También se informó que los sujetos con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis interictal presentan un aumento significativo de la actividad de la fosfolipasa A2 hipocampal, en comparación con los pacientes sin cuadros de psicosis. Los niveles de dicha enzima también se encuentran elevados en caso de esquizofrenia. En una investigación se verificó un aumento del flujo sanguíneo regional

cerebral en la corteza cingulada posterior derecha de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis. Finalmente, la presencia de psicosis en sujetos con epilepsia del lóbulo temporal se asoció con un agrandamiento bilateral de la amígdala.

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis posictal se observó un aumento de las malformaciones displásicas en la neocorteza temporal, en comparación con lo registrado en individuos epilépticos sin psicosis. También se halló una asociación entre la psicosis posictal y la atrofia de la neocorteza temporal, así como la pérdida de axones en los lóbulos frontal y temporal. Otros autores informaron una disminución de la anisotropía fraccional en presencia de epilepsia del lóbulo temporal y psicosis interictal, en comparación con la ausencia de psicosis, lo cual indica una pérdida axonal. La psicosis interictal provoca una disminución del espesor cortical en el giro frontal, en tanto que no se hallaron diferencias entre los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que presentaban o no psicosis, al evaluar el volumen cerebral. Sin embargo, se observó una disminución de la cantidad de sustancia gris y blanca en diferentes regiones cerebrales, lo cual indica que la psicosis epiléptica puede ser la consecuencia de un daño cerebral generalizado.

La evaluación del funcionamiento cognitivo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y psicosis indicó la afectación del funcionamiento ejecutivo, de la memoria de trabajo y de la fluidez verbal, así como la disminución del cociente intelectual. No obstante, la información disponible al respecto es heterogénea. Es posible que los sujetos con epilepsia que presentan cuadros psicóticos tengan disfunción laboral. La mayor duración de la epilepsia se correlaciona con índices más elevados de desempleo. Finalmente, se sugirió que la falta de trabajo puede predisponer a la aparición de psicosis o ser el resultado de la presencia de síntomas psicóticos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar la presencia de factores asociados con la aparición de psicosis secundaria a la epilepsia. Dichos factores incluyen el inicio de la epilepsia antes de los 10 años de edad, las convulsiones febriles durante la infancia y el antecedente de estado de mal epiléptico. Otros factores relacionados con la aparición de psicosis fueron la esclerosis hipocampal, las anomalías del hipocampo izquierdo, la pérdida de células hipocampales, la disminución de cociente intelectual y la afectación de la memoria verbal. Además, ciertos factores se vincularon en mayor medida con la psicosis interictal que con la psicosis posictal.

Según propusieron algunos autores, la psicosis interictal representa un estadio más avanzado en comparación con la psicosis posictal. No obstante, ambos cuadros formarían parte de un mismo espectro clínico. Puede sugerirse que la psicosis interictal se asocia con un daño cerebral más acentuado en comparación con la psicosis posictal. De todos modos,

es necesario contar con más estudios que permitan esclarecer las características de ambos cuadros clínicos.

Entre las limitaciones de la presente revisión los autores mencionan la posible omisión de artículos de interés debido a la aplicación de criterios de búsqueda predefinidos. Además, las investigaciones evaluadas tuvieron limitaciones vinculadas con el diagnóstico de las psicosis epilépticas. La mayoría de los estudios fue de casos y controles o tuvo un diseño transversal o retrospectivo. Es necesario contar con ensayos adicionales, longitudinales, en los que se apliquen métodos de investigación y criterios diagnósticos precisos y sistemáticos. Esto permitirá comprender mejor la presencia de psicosis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y elaborar estrategias terapéuticas más eficaces para los individuos con este cuadro clínico.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142658

2 - Dolor Neuropático: Mecanismos y Consecuencias Clínicas

Cohen S, Mao J

Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

[*Neuropathic Pain: Mechanisms and Their Clinical Implications*]

BMJ (348):1-12, 2014

El dolor neuropático es la causa de una proporción considerable de casos de dolor crónico y su prevalencia elevada se vincula con la ausencia de tratamientos eficaces. Esto se debe a que los mecanismos responsables de su aparición son complejos, entre otros motivos.

El dolor crónico es un cuadro frecuente y, según lo estimado, la quinta parte de los pacientes que lo sufren presenta dolor neuropático. La ausencia de tratamientos eficaces es un factor que contribuye con la prevalencia elevada de dolor crónico y neuropático. La administración de tratamientos que actúan sobre los mecanismos responsables del dolor es más eficaz en comparación con la administración de tratamientos dirigidos a una enfermedad determinada. No obstante, conocer los mecanismos responsables de los síntomas neuropáticos no resulta sencillo.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los mecanismos responsables de la aparición de dolor neuropático y sus consecuencias clínicas.

Fisiología y clasificación

Existen diferentes tipos de dolor vinculados con mecanismos neurobiológicos y fisiopatológicos específicos. El dolor puede dividirse en neuropático y nociceptivo. A su vez, el dolor nociceptivo puede clasificarse como somático o visceral. El dolor somático crónico en general se encuentra bien localizado y

resulta de procesos degenerativos. Esto se debe a que la concentración de nociceptores en los tejidos somáticos es elevada. En cambio, los órganos internos responden a estímulos diferentes como la isquemia, la inflamación o la oclusión del flujo y la consiguiente distensión capsular. En este caso, el dolor no puede localizarse con precisión y genera cuadros como la angina de pecho.

El dolor neuropático resulta del daño o la disfunción del sistema somatosensorial. Este tipo de dolor puede ser central, por ejemplo en presencia de daño de la médula espinal. De acuerdo con la información disponible, la prevalencia estimada de dolor neuropático aumentó significativamente durante la última década. Su presencia tiene consecuencias negativas significativas y más desfavorables sobre la calidad de vida en comparación con el dolor nociceptivo. De todos modos, debe considerarse que el dolor es un cuadro que resulta de diferentes procesos neuropsicológicos, contextuales, psicológicos y socioculturales. Dado que el dolor es una experiencia multidimensional, los factores psicosociales pueden predecir su cronificación luego de un episodio agudo. Además, debe considerarse que el contexto en el cual aparece el estímulo doloroso influye sobre la percepción del dolor y la respuesta al tratamiento.

Mecanismos periféricos

La sensibilización periférica es un estado de hiperexcitabilidad generado por la inflamación y los procesos de reparación posteriores a una lesión. Cuando persiste la nocicepción, se observan cambios neuronales duraderos en los aferentes primarios. La sensibilización periférica es favorecida por la acción de los mediadores inflamatorios, como la sustancia P, liberados en los terminales nociceptivos. Estos mediadores generan un aumento de la permeabilidad vascular, edema localizado y liberación de citoquinas y otros factores que sensibilizan y excitan a los nociceptores. Dada la existencia de numerosas sustancias que pueden sensibilizar a los nociceptores, no existe un tratamiento farmacológico eficaz universal para los pacientes con dolor generado por estos mecanismos.

El dolor espontáneo puede ser provocado por descargas ectópicas originadas en los ganglios de la raíz dorsal, en el nervio dañado o en fibras nerviosas sanas adyacentes. En este último caso tiene lugar un mecanismo de transmisión efáptica. La alodinia, es decir el dolor generado por estímulos que no lo provocarían en condiciones normales, puede deberse a la disminución del umbral de estimulación nerviosa y se clasifica como mecánica o térmica. En cambio, la hiperalgesia se define como una percepción dolorosa exagerada resultante del daño de los nervios periféricos y puede ser primaria o secundaria. La hiperalgesia primaria tiene lugar ante la sensibilización de los nociceptores periféricos ubicados en un tejido dañado, en tanto que la hiperalgesia secundaria resulta de la sensibilización central y se observa en tejidos adyacentes no dañados.

La descarga espontánea de las fibras nerviosas dañadas puede asociarse con un aumento de la



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

expresión de los canales de sodio en los ganglios de la raíz dorsal y en la región adyacente al sitio axonal dañado. La proliferación de los canales de sodio heterotópicos puede disminuir el umbral de estimulación y generar descargas ectópicas y dolor espontáneo. Además, este mecanismo puede favorecer la sensibilización central y generar alodinia. De hecho, la carbamazepina y otros fármacos empleados como complemento del tratamiento de los pacientes con dolor bloquean los canales de sodio, aunque la falta de selectividad por el subtipo de canal implicado en el dolor se asocia con índices terapéuticos bajos y efectos adversos considerables. También se destaca la participación de ciertos canales de calcio y potasio en la aparición de dolor neuropático. En coincidencia, los gabapentinoides son drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático, que actúan sobre los canales de calcio dependientes del voltaje.

El daño nervioso genera la expresión de determinados genes que modifican la función nerviosa y pueden afectar la excitabilidad y las características celulares. En consecuencia, se observa una modificación fenotípica que podría generar dolor ante la exposición a estímulos típicamente inocuos. Finalmente, el daño de un nervio sensitivo produce cambios atróficos que pueden resultar en la disminución del tamaño y la muerte celular. Así, se observa una reducción de la densidad de los nociceptores intraepidérmicos, lo cual puede generar una disminución o un aumento de la sensación de dolor, con la consiguiente hiperalgesia. Este cuadro se denomina dolor por desaferentación.

El dolor puede ser mantenido o acentuado debido a la presencia de anomalías en el sistema nervioso simpático. Esto implica una interacción entre los sistemas autonómico y somatosensorial, que incluye la expresión de receptores alfa adrenérgicos en las fibras sensitivas aferentes primarias y la afectación de la oxigenación y la nutrición vinculada con la vasoconstricción, entre otros mecanismos. Desde el punto de vista clínico, el dolor mantenido por mecanismos simpáticos puede manifestarse con cambios de temperatura o coloración de una extremidad, sudoración y atrofia.

Mecanismos espinales

La plasticidad sináptica manifestada como sumatoria espacial y temporal es un componente espinal importante del dolor neuropático. Los campos receptivos expandidos, las neuronas de segundo orden y el aumento de la excitabilidad neuronal de las vías nociceptivas ascendentes también intervienen en la aparición de este tipo de dolor. Los cambios neuroplásticos mencionados tienen lugar en las vías nociceptivas espinales y cerebrales. La inhibición y la facilitación descendentes convergen en las neuronas del asta dorsal y modulan las señales nociceptivas generadas por el daño nervioso. A nivel celular, la transmisión de las señales nociceptivas es modulada por elementos intracelulares y extracelulares, como

los canales iónicos, los receptores ionotrópicos y metabotrópicos, los factores de crecimiento, los moduladores intracelulares, los factores transcripcionales y las citoquinas inflamatorias liberadas por las células gliales activadas.

El daño de los nervios periféricos aumenta la excitabilidad neuronal espinal mediante la activación de los receptores glutamatérgicos e induce una disminución de los transportadores espinales de glutamato implicados en el mantenimiento de la homeostasis del neurotransmisor. Esto resulta en el aumento de la disponibilidad regional de glutamato y en la activación de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos, con la consiguiente reducción del umbral de activación y el aumento de la excitabilidad neuronal y de la neurotoxicidad.

En cuanto al papel de la activación glial y las citoquinas en presencia de dolor neuropático, es sabido que el daño nervioso aumenta la síntesis periférica y central de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina 1 beta, la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Las citoquinas intervienen tanto en la respuesta inflamatoria asociada con el daño nervioso como en la sensibilización central, la aparición de alodinia e hiperalgesia y la formación del neuroma. Los procesos mencionados se vinculan con la proliferación de las células gliales en el ganglio de la raíz dorsal y la medula espinal luego del daño nervioso.

Mecanismos supraespinales

Los pacientes con dolor crónico presentan características cerebrales particulares vinculadas con el metabolismo y la concentración de neurotransmisores en regiones como el tálamo y la corteza cingulada. El tipo de dolor influye sobre dichas características. En caso de dolor neuropático, el daño se asocia y se correlaciona con la reorganización cortical. Según lo hallado en estudios preclínicos, el daño nervioso genera una modificación de la expresión genética. Esto permite observar la contribución de los cambios de la transducción de señales y de la neuroprotección y la apoptosis con la aparición de dolor neuropático. Además, los cambios supraespinales observados en caso de dolor neuropático permitirían explicar la aparición de trastornos del estado de ánimo de estos pacientes. Finalmente, se verificó que los individuos con dolor crónico tienen un volumen menor de sustancia gris con los sujetos sin dolor. Esto puede modificarse en cierta medida mediante el tratamiento analgésico apropiado.

Desinhibición

La transmisión de un estímulo nociceptivo a los centros corticales superiores es seguida por la activación de las neuronas inhibitorias que disminuyen el dolor. Esto se asocia con un aumento de la liberación de los neurotransmisores GABA y glicina a nivel espinal. La lesión resulta en la pérdida de los mecanismos inhibitorios mencionados. Esto provoca alodinia e hiperalgesia. Además, la lesión nerviosa causa una disminución de la expresión de receptores opioides tipo mu en los ganglios de la raíz dorsal y una reducción de

la respuesta de las neuronas espinales a los opioides. Por el contrario, la inflamación nerviosa puede aumentar la cantidad y la afinidad de los receptores opioides y la eficacia analgésica de los opioides. Por este motivo, los pacientes con dolor neuropático crónico requieren dosis más elevadas de estas sustancias que aquellos con dolor nociceptivo.

La inhibición descendente es uno de los factores determinantes del modo de experimentación del dolor. La modulación descendente puede ser inhibidora o facilitadora y el equilibrio entre ambos mecanismos depende del contexto, las emociones, la conducta y la enfermedad que presenta el paciente, entre otros factores. Este hallazgo coincide con lo informado en otros estudios y permite explicar la asociación entre las expectativas positivas y los resultados terapéuticos favorables en sujetos con dolor.

La modulación descendente de las señales nociceptivas es ejercida por vías que se originan en la sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus*, el giro cingulado anterior, la amígdala y el hipotálamo. La lesión nerviosa disminuye la inhibición normal del dolor al reducir el tono noradrenérgico y facilitar la modulación serotoninérgica descendente. Además, dichas vías afectan tanto el dolor como el estado de ánimo y el sueño. Esto coincide con la comorbilidad significativa entre el dolor, la depresión, la ansiedad y las alteraciones del sueño y con los beneficios de los antidepressivos tricíclicos para mejorar tanto el dolor como el estado anímico.

Dolor neuropático y dolor nociceptivo

La aparición de dolor nociceptivo requiere la conversión de una señal no eléctrica en una señal electroquímica, en tanto que el dolor neuropático se asocia con la estimulación directa de un nervio. El pronóstico de ambos tipos de dolor es diferente ya que los pacientes con dolor nociceptivo generalmente logran recuperarse. En cambio, los individuos con una lesión nerviosa grave frecuentemente presentan dolor persistente. A pesar de las diferencias mencionadas, algunos expertos consideran que ambos tipos de dolor forman parte de un continuo. En coincidencia, se informó que existen formas de dolor neuropático que no se asocian con daño nervioso. Ambos tipos de dolor coinciden en cuanto a los neurotransmisores, los neuropéptidos, las citoquinas y las enzimas implicados en su aparición y pueden mejorar ante la administración del mismo tipo de fármacos. Lo antedicho permite sugerir que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático forman parte de un mismo continuo.

Conclusión

El dolor neuropático puede resultar del daño del sistema nervioso central o periférico y de los cambios maladaptativos de las neuronas que integran la vía de la nocicepción. La aparición de dolor neuropático se vincula con mecanismos que coinciden, en cierta medida, con los implicados en la aparición de dolor no neuropático y otras enfermedades neurológicas. Tanto los mecanismos que intervienen en la aparición de

dolor como el componente afectivo motivacional del dolor crónico aumentan la resistencia al tratamiento. En consecuencia, es necesario efectuar estudios adicionales con el fin de implementar estrategias terapéuticas alternativas y contar con fundamentos para la práctica clínica.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/142659

3 - Cefaleas en Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario: Estudio de Cohortes, Retrospectivo y Poblacional

Tjensvoll A, Harboe E, Omdal R y colaboradores

Stavanger University Hospital, Stavanger, Noruega

[Headache in Primary Sjögren's Syndrome: A Population Based Retrospective Cohort Study]

European Journal of Neurology 20(3):558-563, Mar 2013

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la inflamación de las glándulas exocrinas, que puede asociarse con afección del sistema nervioso central y periférico y con cuadros como las cefaleas tensionales crónicas.

El síndrome de Sjögren primario (SSP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación de las glándulas exocrinas. Esto genera xeroftalmia, xerostomía, dolores musculares y articulares y fatiga crónica. También puede observarse la afección del sistema nervioso central y periférico, con la consiguiente aparición de neuropatías, lesiones cerebrales y disfunción cognitiva. La información disponible hasta el momento sobre las características y la prevalencia de las manifestaciones neurológicas observadas en pacientes con SSP es limitada.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características de las cefaleas observadas en pacientes con SSP.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 71 pacientes con SSP diagnosticados en el *Stavanger University Hospital* de Rogaland, Noruega. La mayoría era de sexo femenino y la media de edad fue de 57.5 ± 12.9 años. La enfermedad tuvo una duración media de 6.9 ± 4.9 años y el 49.3% de los pacientes recibía tratamiento farmacológico en el momento del estudio. El grupo control estuvo integrado por 71 individuos sanos de edad similar a la de los pacientes. Con el fin de realizar el estudio, los pacientes permanecieron internados durante un período de dos días.

Todos los participantes fueron evaluados por especialistas con el objetivo de clasificar las cefaleas según los criterios incluidos en la *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-II). La presencia de depresión fue evaluada mediante el *Beck Depression Inventory* (BDI), en tanto que la fatiga se evaluó mediante la *Fatigue Severity Scale* (FSS). Además,

se llevaron a cabo análisis hematológicos, bioquímicos e inmunológicos en muestras de líquido cefalorraquídeo. Por último, los participantes fueron explorados mediante resonancia magnética nuclear (RMN) con el fin de evaluar la presencia y las características de las lesiones del sistema nervioso central.

Resultados

El 71.8% de los pacientes con SSP refirieron el antecedente de uno o más episodios de cefaleas durante los últimos 12 meses. El 53.5% de los casos se correspondieron con la presencia de cefalea tensional. A su vez, los episodios de cefalea tensional fueron episódicos, frecuentes o infrecuentes. El 11.3% de los pacientes refirieron cefaleas tensionales crónicas. No se registraron casos de migrañas crónicas. El 59.2% de los sujetos manifestaron haber sufrido cefaleas primarias durante los últimos 12 meses. No se observaron diferencias entre los pacientes y el grupo control en cuanto a la frecuencia de las migrañas. La cefalea tensional tuvo lugar en sujetos más jóvenes, en comparación con lo observado en ausencia de cefalea tensional. Asimismo, los pacientes con cefalea tensional crónica fueron más jóvenes en comparación con los individuos sin dicho cuadro.

La cefalea tensional crónica en pacientes con SSP se asoció con un nivel menor de positividad ante la detección de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB. En cuanto a los enfermos que habían sido estudiados mediante biopsia, no se hallaron diferencias según el resultado positivo o negativo de las biopsias al evaluar la presencia y el tipo de cefaleas. Un total de 54 individuos fueron evaluados mediante punción lumbar. De ellos, sólo tres pacientes presentaron niveles detectables de interleuquina (IL) 1 beta en el líquido cefalorraquídeo, dos refirieron cefalea tensional, y uno, migrañas con aura. La IL-6 se detectó en 43 de los 54 enfermos, sin diferencias significativas según la presencia o el tipo de cefaleas. En total, tres pacientes presentaron una alteración de la barrera hematoencefálica en presencia de cefalea tensional. No se hallaron diferencias entre los sujetos con cefalea tensional y los individuos sin dicho cuadro en cuanto al aumento del índice de IgG.

Un total de dos pacientes con SSP y dos integrantes del grupo control presentaron infartos cerebrales ante la exploración mediante RMN. En la mayoría de los casos, los infartos fueron lacunares. No se observaron diferencias entre los pacientes y los individuos sanos al evaluar la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca. El puntaje de la FSS y del BDI fue más elevado entre los pacientes con SSP en comparación con el grupo control, aunque dicho puntaje no se modificó según la presencia o la ausencia de cefaleas.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los pacientes con SSP presentan una prevalencia mayor de cefaleas tensionales crónicas, en comparación con los individuos sanos. No obstante, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar

la prevalencia general y de los diferentes subtipos de cefaleas. A diferencia de lo observado en estudios anteriores, la prevalencia de migrañas no difirió significativamente entre los pacientes con SSP y el grupo control.

La mayor frecuencia de cefaleas tensionales crónicas en pacientes con SSP, en comparación con el grupo control, podría deberse a que los primeros presentaron un puntaje más elevado al evaluar la depresión y la fatiga. No obstante, no se halló una asociación entre la depresión y la fatiga y la presencia de cefalea tensional crónica. Según lo informado en estudios anteriores, los síntomas musculoesqueléticos son más frecuentes en los pacientes con SSP. A su vez, dichos síntomas se relacionaron con las cefaleas crónicas. También es posible que las cefaleas crónicas se deban a las drogas empleadas para el tratamiento de los sujetos con SSP. Dadas las consecuencias negativas de las cefaleas crónicas, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar sus características en pacientes con SSP.

Entre las limitaciones de la presente investigación los autores mencionan la inclusión de una cantidad reducida de pacientes. Además, las cefaleas se evaluaron en forma retrospectiva. De todos modos, es posible concluir que, en general, los pacientes con SSP no presentan una frecuencia superior de migraña o cefaleas, en comparación con los individuos sanos. No obstante, las cefaleas tensionales crónicas fueron más frecuentes en presencia de SSP. Asimismo, el puntaje de las escalas de evaluación de la depresión y la fatiga fue mayor en los pacientes con SSP. Por último, no se observó una asociación entre la cefalea tensional crónica y la presencia de autoanticuerpos relacionados con el SSP, fatiga, depresión y anomalías en la RMN o en el análisis del líquido cefalorraquídeo.



+ Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/142691

4 - Grandes Schwannomas Vestibulares e Hidrocefalia: Experiencia de un Centro

Nair P, Singh D, Srivastava A y colaboradores

Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi, India

[Large Vestibular Schwannomas and Hydrocephalus: Lessons Learnt from a Single Centre Experience]

Indian Journal of Neurosurgery 3(1):19-24, Ene 2014

La hidrocefalia es una complicación frecuente en los enfermos con schwannomas vestibulares de gran tamaño; la presencia de hidrocefalia, sin embargo, no se asocia con índices significativamente más altos de complicaciones posquirúrgicas.

En la India, los schwannomas vestibulares (SV), los tumores más frecuentes del ángulo pontocerebeloso, a menudo se diagnostican en estadios avanzados, en asociación con trastornos neurológicos no auditivos. De hecho, los SV de gran tamaño ocasionan

compresión del tronco encefálico e hidrocefalia, vinculados, a su vez, con deficiencias visuales, ataxia e incontinencia urinaria. Asimismo, estos tumores a menudo se asocian con agravamiento neurológico agudo antes de la cirugía. El edema y la retracción del cerebelo, como resultado de la hidrocefalia, complican el abordaje neuroquirúrgico y se vinculan con un incremento de la morbilidad y con mayor riesgo de formación de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR). En el presente artículo, los autores refirieron los resultados del tratamiento de 169 enfermos con SV, con especial atención a la hidrocefalia obstructiva como factor predictivo de la evolución posquirúrgica.

Pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas de todos los enfermos con SV, internados en un centro de atención terciaria, entre 2005 y 2010. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen neurológico completo y a estudios por imágenes: tomografía computarizada (TC) sin contraste, TC con contraste o resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste (gadolinio). Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, las manifestaciones clínicas, la duración de los signos y los síntomas, los hallazgos radiológicos, el tipo de intervención, la magnitud de la resección, las complicaciones posquirúrgicas y la evolución. Antes de la cirugía y después de ésta, la parálisis del nervio facial se valoró mediante la escala de House-Brackmann. El estudio auditivo incluyó audiometría de tonos puros (ATP); los resultados se analizaron con la clasificación de Norstadt: buena audición (0 a 30 dB), audición regular (31 a 60 dB), audición mala (61 a 90 dB) y pérdida auditiva (> 90 dB). El compromiso superior a los 60 dB se consideró clínicamente relevante.

El tamaño del tumor se determinó según el sistema de Jackler: tumores pequeños (< 10 mm), de tamaño intermedio (10 a 24 mm), grandes (25 a 39 mm) y gigantes (> 40 mm). Se tuvieron en cuenta la presencia de hidrocefalia y las características del cuarto ventrículo: permeable y sin distorsiones, pero con dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales; parcialmente obstruido, cuando el cuarto ventrículo estuvo comprometido, en combinación con dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, y completamente ocluidos, en los enfermos con compresión completa del cuarto ventrículo y con dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales. La hidrocefalia pudo ser obstructiva (compresión del cuarto ventrículo y dilatación de los ventrículos restantes) o comunicante (dilatación del cuarto ventrículo, en combinación con dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales). En todos los enfermos, los tumores se extirparon por vía retromastoidea; sólo en un paciente el tumor se abordó por la fosa media. En una minoría de casos se utilizó el aspirador ultrasónico *Cavitron*.

La resección se consideró total cuando el tumor se extirpó por completo, casi total cuando persistieron restos de la cápsula por detrás de los nervios craneales o del tronco encefálico, y subtotal, cuando parte del tumor quedó sin extirpar. Los pacientes fueron controlados a las 6 semanas y a los 3, 6 y 12 meses. Se realizaron análisis por subgrupos según las manifestaciones clínicas prequirúrgicas, los signos neurológicos, las complicaciones posoperatorias, la realización de derivación prequirúrgica de LCR y la aparición tardía de hidrocefalia.

Resultados

Entre 2005 y 2010 fueron asistidos 169 pacientes con diagnóstico clínico de SV; el 56.2% de los enfermos era de sexo masculino. Al momento del inicio de los síntomas, los participantes tuvieron entre 12 y 72 años (media de 39.03 años). Quince pacientes (8.5%) presentaban SV bilaterales, secundarios a neurofibromatosis de tipo 2. Dos sujetos debieron ser operados nuevamente, 6 semanas después de la primera cirugía, por tumores residuales, en tanto que dos pacientes debieron ser intervenidos por SV recurrentes.

El síntoma más común fue el deterioro auditivo, secundario al compromiso del nervio coclear, presente en el 95.2% de los enfermos; 71 pacientes tenían compromiso auditivo del lado derecho, en tanto que 83 sujetos tuvieron pérdida auditiva del lado izquierdo. Sólo 7 pacientes presentaron compromiso auditivo bilateral. Cuatro enfermos no tuvieron pérdida auditiva al momento del diagnóstico. La hipoacusia tenía una media de evolución de 20.8 meses. La ATP, realizada antes de la cirugía, reveló audición buena en un paciente, regular, en 4 y mala en 30 sujetos; en 69 enfermos se comprobó pérdida auditiva.

Los trastornos visuales, de 7 meses de evolución en promedio, fueron síntomas comunes de presentación (en el 42.2% de los casos). El examen del fondo de ojo reveló edema papilar en el 53.7% de los pacientes y atrofia del nervio óptico en el 9.7% de los enfermos. Sólo 19 sujetos tuvieron manifestaciones clínicas compatibles con compromiso de los nervios craneales inferiores, desde 2.3 meses en promedio antes de la consulta. En el examen físico, sin embargo, se comprobaron trastornos de la sensibilidad de la faringe y ausencia de reflejo nauseoso en el 34.9% de los enfermos. Tres pacientes presentaron neumonitis por aspiración al momento del diagnóstico y debieron ser sometidos a traqueostomía antes de la cirugía. La ataxia cerebelosa, la parálisis facial, el adormecimiento facial, la espasticidad de las extremidades, el espasmo hemifacial, las cefaleas y los vómitos fueron otras manifestaciones clínicas encontradas al momento del diagnóstico.

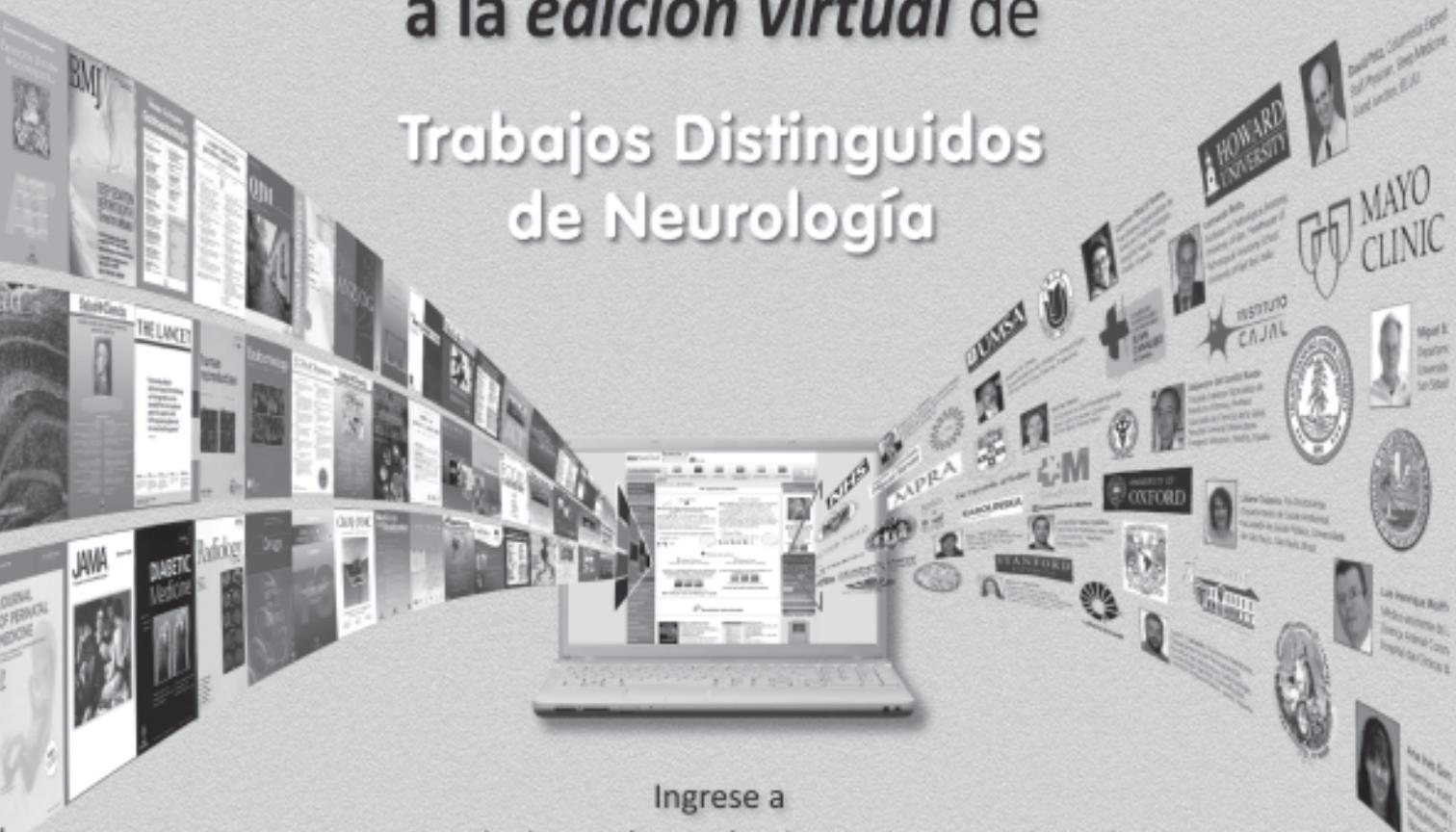
Un enfermo tuvo un SV de menos de 10 mm; 5 pacientes tuvieron lesiones de tamaño intermedio (10 a 25 mm); 36 sujetos presentaron lesiones de gran tamaño (25 a 40 mm) y 130 tuvieron tumores gigantes (> 40 mm). El 89.4% de los pacientes (n = 153) presentó compresión del tronco encefálico; en 43



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

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

enfermos se realizó TC sin contraste y 32 de ellos presentaron dilatación del meato auditivo interno.

Al momento del diagnóstico, 110 pacientes (63.9%) presentaron hidrocefalia; 57 de ellos tuvieron obstrucción completa del cuarto ventrículo, 48 presentaron obstrucción parcial y 5 enfermos tuvieron cuarto ventrículo permeable. Se comprobó una correlación importante entre la obstrucción ventricular y la presencia de hidrocefalia ($\rho = 0.236$; $p < 0.01$), así como entre el tamaño de los tumores y la magnitud de la obstrucción ventricular ($\rho = 0.38$, $p < 0.01$).

Ciento diez enfermos presentaron hidrocefalia en el estudio radiológico realizado al momento del diagnóstico; se encontró una asociación significativa entre el tamaño de los SV y la presencia de hidrocefalia ($\rho = 0.259$; $p < 0.01$).

Sólo 23 enfermos tuvieron hidrocefalia sintomática, motivo por el cual fueron sometidos a cirugía de derivación de LCR antes de la intervención definitiva. En 20 de estos pacientes se realizó derivación ventriculoperitoneal, en un enfermo se efectuó ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo y en dos sujetos se debió practicar drenaje ventricular externo de urgencia. Cuatro de estos enfermos sólo pudieron ser sometidos a cirugía de derivación por presentar mal estado general, secundario a enfermedad de Parkinson, neurofibromatosis, caquexia o insuficiencia renal.

En todos los pacientes sin hidrocefalia sintomática se pudo realizar cirugía definitiva del SV; luego de la intervención, en 4 enfermos se realizó drenaje ventricular externo por hidrocefalia aguda, secundaria a hematomas en el sitio de la cirugía. En dos de ellos, la derivación pudo retirarse posteriormente sin complicaciones y sin necesidad de derivación permanente; en un enfermo con ventriculitis se practicó un reservorio de Ommaya para la administración de antibióticos y para el drenaje del LCR durante 4 semanas; sin embargo, no requirió derivación permanente. Ocho pacientes presentaron hidrocefalia sintomática progresiva luego de la cirugía y se les debió efectuar derivación ventriculoperitoneal.

En 165 de los 169 enfermos se realizó cirugía para la extirpación de los SV; tres pacientes con tumores bilaterales fueron operados en ambos lados, dos sujetos debieron ser intervenidos nuevamente por tumores residuales 6 semanas después de la primera intervención, en tanto que en un sujeto se realizó cirugía de revisión por recurrencia del tumor.

En el 92.9% de los casos fue posible la extirpación completa de los SV; en 12 pacientes se realizó la extirpación subtotal ya que parte de la cápsula del tumor estaba muy adherida a la superficie del tronco encefálico.

Nueve enfermos presentaron hematomas posquirúrgicos (un paciente tuvo un hematoma extradural y 8 sujetos, hematomas en el sitio de la cirugía que debieron ser evacuados quirúrgicamente). Quince sujetos requirieron traqueostomía prolongada para ventilación mecánica asistida por parálisis de los nervios craneales inferiores e incapacidad para

eliminar las secreciones de la tráquea. El nervio facial se logró preservar anatómicamente en el 64.3% de los enfermos.

Luego de la cirugía, 18 pacientes presentaron pérdida de LCR por la herida o seudomeningocele; dos enfermos tuvieron otorrea y uno tuvo rinorrea de LCR. En un paciente se comprobó hidrocefalia obstructiva, en la TC sin contraste posquirúrgica, y requirió cirugía de derivación. En los otros 17 participantes, la pérdida de LCR se trató inicialmente en forma conservadora con punciones lumbares seriadas o drenaje lumbar cada tres días. Sólo dos de ellos debieron ser finalmente sometidos a cirugía de derivación lumboperitoneal. En los cuatro enfermos con rinoliquorraquia, los síntomas desaparecieron luego de la derivación lumboperitoneal durante tres días. Dos pacientes con otorrea de LCR presentaron meningitis; uno de ellos evolucionó favorablemente después del drenaje de LCR, mientras que el enfermo restante falleció por septicemia. Un sujeto tuvo tardíamente un seudomeningocele; la TC sin contraste reveló hidrocefalia comunicante y se debió realizar derivación lumboperitoneal. Sin embargo, el cuadro no mejoró, motivo por el cual se debió efectuar reparación dural, con derivación ventriculoperitoneal posterior. El seudomeningocele remitió.

Si bien las complicaciones quirúrgicas fueron más comunes en los enfermos con hidrocefalia, las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

Trece de los 18 pacientes que presentaron derrame de LCR por la herida tuvieron hidrocefalia; en cambio, sólo uno de los 19 enfermos sometidos a cirugía de derivación y luego a cirugía definitiva presentó una fístula de LCR.

Seis de los 9 sujetos con hematomas posquirúrgicos tenían hidrocefalia antes de la intervención; ningún paciente sometido a derivación antes de la cirugía definitiva tuvo hematomas. Doce de los 17 enfermos que requirieron traqueostomía y ventilación mecánica asistida prolongada (más de 7 días) tenían hidrocefalia; en cambio, la complicación tuvo lugar en sólo cuatro de los 17 sujetos sometidos a cirugía de derivación, antes de la intervención definitiva. Si bien estos pacientes tuvieron menos complicaciones y una mejor evolución posquirúrgica, las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

El índice de mortalidad fue del 4.5% ($n = 8$).

Un paciente presentó hemorragia masiva de los vasos tentoriales y falleció por *shock* cardiogénico intraquirúrgico. Dos enfermos tuvieron septicemia e insuficiencia renal y un sujeto presentó meningitis, posterior a la otorrea de LCR. Dos pacientes tuvieron bronconeumonía e insuficiencia respiratoria, un enfermo con un SV quístico de gran tamaño tuvo agravamiento neurológico por compresión del tronco encefálico y otro presentó una hemorragia cerebelosa masiva e infarto del tronco encefálico.

Discusión

En la presente serie, la obstrucción del cuarto ventrículo, causada por SV grandes o muy grandes,

fue la principal causa de hidrocefalia. Este fenómeno ocurre cuando el diagnóstico se retrasa, por diversos motivos. La hidrocefalia no tratada se asoció con un mayor riesgo de fístulas de LCR y hematomas, luego de la cirugía. Las vinculaciones, sin embargo, no fueron significativas. En la mayoría de los enfermos, la hidrocefalia remitió luego de la resección de los tumores.

Diversos grupos han referido una incidencia de hidrocefalia en los enfermos con SV del 3.7% al 42%; el tamaño de los tumores se correlacionaría con la complicación. La hidrocefalia puede obedecer a la compresión del cuarto ventrículo, tal como ocurre en los pacientes con grandes tumores de la fosa posterior; asimismo, los niveles altos de proteínas en el LCR pueden ocasionar hidrocefalia comunicante. De hecho, especialmente en los enfermos con lesiones pequeñas, se ha comprobado hidrocefalia comunicante y aumento de los niveles de proteínas en el LCR, obtenido de la cisterna magna. En cambio, en el caso de los tumores de gran tamaño, la compresión del tronco encefálico y las distorsiones del cuarto ventrículo serían las causas principales de la hidrocefalia. La hidrocefalia de aparición tardía, luego de la cirugía, es una complicación infrecuente; en la presente ocasión, sólo un enfermo presentó este cuadro.

En las distintas series, la frecuencia de fístulas de LCR ha sido del 3% al 26.7%; en un metanálisis reciente fue del 6% al 10%. En el presente trabajo, el 10.5% de los enfermos con SV presentó fístulas de LCR. La incidencia de fístulas posteriores a la cirugía fue más alta en los pacientes con hidrocefalia, pero la asociación no alcanzó significación estadística. Por el contrario, en los sujetos sometidos en primera instancia a cirugía de derivación, la probabilidad de aparición de fístulas luego de la extirpación de los tumores se redujo. La necesidad de ventilación mecánica asistida prolongada también fue más frecuente en los enfermos con hidrocefalia. No obstante, la presencia de esta afección no se asoció, en forma significativa, con ninguna de estas complicaciones.

La frecuencia de hematomas posquirúrgicos fue del 5.7%; si bien la incidencia fue más alta en los pacientes con hidrocefalia, las diferencias tampoco fueron significativas. Los hematomas posquirúrgicos se relacionan con evolución desfavorable, por el deterioro neurológico, la hidrocefalia aguda y el edema cerebeloso y del tronco encefálico.

En 23 enfermos con hidrocefalia sintomática, asociada con deterioro neurológico, la cirugía primaria de derivación también fue beneficiosa. Estos casos habitualmente se observan en sujetos con diagnósticos tardíos, por retrasos en la derivación o por escaso acceso a los centros de salud. En opinión de los autores, sin embargo, la mayoría de los pacientes con hidrocefalia podría ser tratada sin la realización preventiva de derivaciones. La elevada prevalencia de edema de papila y de atrofia del nervio óptico (del 72.3%), secundarios al aumento de la presión intracraneal, confirma el diagnóstico tardío.

Conclusiones

Los SV pueden ocasionar hidrocefalia por obstrucción del cuarto ventrículo. El tamaño de los SV se correlaciona con las deformaciones del cuarto ventrículo y con la hidrocefalia. Este último cuadro se asoció con un aumento no significativo del riesgo de fístulas de LCR y de hematomas posoperatorios. La derivación prequirúrgica en los enfermos con síntomas sugestivos de hipertensión intracraneana puede salvar la vida; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre estos pacientes y aquellos no sometidos a derivación de urgencia en los índices de hematomas posquirúrgicos y de fístulas de LCR. En la mayoría de los enfermos, la resección del SV se asoció con recuperación de la permeabilidad del cuarto ventrículo y, por lo tanto, la cirugía de derivación no fue necesaria.



+ Información adicional en
www.sicssalud.com/dato/resiic.php/142689

5 - Supresión del Mioclono por el Levetiracetam en la Degeneración Corticobasal

Cho J, Lee J

Pusan National University, Yangsan, Corea del Sur

[*Suppression of Myoclonus in Corticobasal Degeneration by Levetiracetam*]

Journal of Movement Disorders 7(1):28-30, 2014

El levetiracetam parece útil para el tratamiento del mioclono asociado con la degeneración corticobasal. El beneficio obedecería, en parte, a la supresión de la mayor excitabilidad cortical.

Las opciones de terapia farmacológica para el mioclono crónico, asociado con la degeneración corticobasal, son escasas. De hecho, los fármacos antiepilépticos, utilizados como monoterapia o en forma combinada suelen ser ineficaces. Recientemente un grupo refirió una evolución favorable en dos enfermos con degeneración corticobasal y mioclono, tratados con levetiracetam. Los mecanismos involucrados en la mejoría todavía no se conocen por completo. En el presente estudio, los autores comunican una paciente con mioclono espontáneo rítmico de las piernas, tratada exitosamente con levetiracetam.

Descripción del caso

La enferma de 72 años refería dificultades para caminar y tendencia a las caídas desde los 67 años. En ese momento presentó también movimientos bruscos de la pierna y el pie del lado derecho, en asociación con los movimientos. Dos años más tarde, aparecieron movimientos involuntarios del miembro inferior que interferían con su movilidad normal. La mujer perdió progresivamente y por completo el control de su pierna derecha; a los 3 años del inicio de los síntomas era

incapaz de deambular. Simultáneamente comenzó a presentar movimientos involuntarios de los dedos de la mano derecha.

El examen físico realizado al momento de la consulta, es decir a los 5 años del comienzo de los síntomas, reveló bradicinesia generalizada y rigidez, a predominio del lado derecho. El pie derecho presentaba una postura distónica fija, con flexión plantar e inversión. Se constató mioclono repetitivo espontáneo grave, exacerbado por los estímulos sensitivos y los movimientos. La paciente también tenía un leve temblor de la mano derecha, agrafestesia y apraxia ideomotora en las extremidades superiores e inferiores del lado derecho.

El análisis del líquido cefalorraquídeo, la electromiografía y el electroencefalograma fueron normales. Sin embargo, la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral reveló atrofia asimétrica de las regiones parietales y posteriores del lóbulo frontal, especialmente del lado izquierdo. La tomografía computarizada con emisión de fotón único reveló hipoperfusión asimétrica de las regiones con atrofia. La electromiografía de superficie en el tibial anterior derecho y en el músculo gastrocnemio reveló descargas repetitivas rítmicas de 25 a 50 ms, con activación simultánea de los pares musculares agonistas y antagonistas. La prueba de potenciales evocados somatosensoriales ([PESS], derecho/izquierdo: 11.04/18.33 μV) mostró ondas corticales agrandadas.

La enferma fue tratada sin éxito con levodopa, ácido valproico y clonazepam; posteriormente se le indicó levetiracetam, en dosis iniciales de 250 mg dos veces por día, durante dos semanas. El mioclono del pie derecho mejoró considerablemente. Antes del tratamiento y a las dos semanas de su inicio se utilizó la *Unified Myoclonus Rating Scale* para valorar la gravedad del mioclono, tanto en reposo (pierna derecha de 9/2) como con los movimientos (pierna derecha de 12/4). Sin embargo, la postura distónica fija del pie no se modificó. El temblor inducido por los movimientos en las extremidades superiores sólo disminuyó moderadamente. La amplitud del componente N20-P25 (derecho/izquierdo = 9.18/10.98 μV) se redujo considerablemente luego de 4 semanas de tratamiento con levetiracetam. El fármaco se toleró bien y no indujo sedación. La eficacia persistió durante los 6 meses de seguimiento.

Discusión

Los autores recuerdan que el levetiracetam es un nuevo agente antiepiléptico, asociado con efectos antimioclónicos en diversos trastornos neurológicos. Por ejemplo, el fármaco ha sido utilizado con éxito en pacientes con mioclono posterior a la hipoxia y a la encefalitis, así como en enfermos con epilepsia o ataxia mioclónica progresiva. El levetiracetam se une a la glucoproteína 2A de las vesículas sinápticas. En un trabajo en el cual se aplicaron parámetros de estimulación magnética transcraneal, el levetiracetam disminuyó la hiperexcitabilidad cortical, mediante efectos gabaérgicos.

La diferencia de amplitud entre los picos N20 y P25 y entre los componentes N33 y P25, en los PESS, superior a los 8.6 mV y 8.4 mV, respectivamente, en el área cortical central, refleja un aumento de la excitabilidad neuronal cortical. En el presente trabajo, la amplitud del componente N20-P25 estuvo considerablemente amplificada en el lado afectado, en tanto que la amplitud del componente P25-N33 fue normal. Estos mismos hallazgos fueron descritos en pacientes con degeneración corticobasal.

El tratamiento con levetiracetam se asoció con disminución de la amplitud de los componentes N20-P25 en un 40%; el efecto ha sido referido con anterioridad en pacientes con mioclono cortical crónico. En cambio, la terapia no produjo cambios en los componentes P25-N30. Los resultados en conjunto sugieren que la eficacia del levetiracetam en el alivio del mioclono en sujetos con degeneración corticobasal es similar a la que se observa en los enfermos con mioclono cortical crónico; los efectos parecen depender, al menos en parte, de la supresión de la excitabilidad cortical excesiva.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142754



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

6 - Características Particulares del Linfoma del Sistema Nervioso

Manoj N, Arivazhagan A, Chandramouli B y colaboradores

Neurology India 62(1):19-25, Ene 2014

Se estima que el 3.1% de los tumores cerebrales primarios son linfomas del sistema nervioso central (SNC). Estos tumores pueden ser secundarios a linfomas sistémicos o, más frecuentemente, presentarse en forma aislada. De hecho, casi todos los linfomas que afectan el SNC son linfomas primarios (LPSNC). De acuerdo con los datos epidemiológicos disponibles, la incidencia de LPSNC aumentó para luego estabilizarse durante las últimas tres décadas. Dicho aumento se asoció en cierta medida con la pandemia generada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, la incidencia de LPSNC también aumentó en la población inmunocompetente.

Según lo observado en India, el LPSNC tiene características epidemiológicas particulares. Por ejemplo, no se observó un aumento de su incidencia en la población inmunocomprometida. De todos modos, la información disponible sobre el perfil epidemiológico de la enfermedad en ese país es limitada. En el presente estudio se evaluó la incidencia del LPSNC durante las últimas dos décadas, la sintomatología clínica, la relación con el estado inmunológico y las características histopatológicas de la enfermedad en el sur de la India.

El estudio fue retrospectivo e incluyó el análisis de los casos de LPSNC diagnosticados entre 1991 y 2010 en un centro especializado de neurocirugía ubicado en el sur de la India. El diagnóstico de LPSNC fue confirmado por un neuropatólogo mediante la evaluación histológica de las muestras disponibles. Además, se contó con la información clínica y radiológica de las historias clínicas. Todos los pacientes fueron derivados para recibir tratamiento oncológico.

El análisis inmunohistoquímico de los tejidos correspondientes a los sujetos con LPSNC tuvo lugar mediante la tinción con hematoxilina y eosina y la inmunofenotipificación de las células tumorales. Esto permitió definir el fenotipo morfológico y el inmunofenotipo. Finalmente, se evaluó la influencia del VIH sobre las características clínicas, histopatológicas y radiológicas de los pacientes.

Se detectaron 76 casos de LPSNC. El patrón de aparición de dichos casos indicó una incidencia creciente y gradual durante el período de estudio. La mayoría de los enfermos eran de sexo masculino, y la edad del diagnóstico varió entre los 18 y los 75 años, aunque la mayor parte de los pacientes transcurrían la quinta o la sexta década de vida. La duración media de los síntomas en el momento del diagnóstico fue de 1.5 meses. El síntoma más frecuente de presentación fueron las cefaleas, seguidas por la hipertensión endocraneal, la hemiplejía y la hemiparesia, los vómitos, el deterioro cognitivo y las crisis epilépticas. También se observaron

síntomas sistémicos como la debilidad, la disminución ponderal y la fiebre.

El diagnóstico por imágenes permitió observar que la mayoría de los pacientes presentaban una lesión única. La ubicación más frecuente de las lesiones fue periventricular, y el patrón más frecuente de refuerzo con gadolinio fue el homogéneo. Además, la mayoría de las lesiones se presentaron con edema perilesional. El 57.9% de las biopsias fueron estereotáxicas, en tanto que el resto de las muestras se obtuvieron a cielo abierto. Esta última modalidad fue más frecuente en pacientes con alteración del sensorio y lesiones lobulares, aunque el factor que influyó en mayor medida sobre la modalidad de la toma de biopsias fue el momento de realización del procedimiento. Concretamente, la proporción de pacientes que recibieron una biopsia estereotáxica fue mayor entre 2001 y 2010, en comparación con lo observado entre 1991 y 2000. Esto se vincula con los avances terapéuticos.

Mientras que todos los pacientes diagnosticados mediante biopsia a cielo abierto recibieron la confirmación histológica del LPSNC, cinco de los 42 sujetos sometidos a biopsia estereotáxica no fueron diagnosticados. Cuatro de esos cinco pacientes habían recibido esteroides durante más de una semana antes de la cirugía. El tratamiento con esteroides se asoció con una mejoría clínica, en tanto que en todos los casos se observó una disminución del tamaño o la desaparición de la lesión durante el seguimiento radiológico. No obstante, la respuesta favorable a los corticoides se vinculó con la recurrencia de las lesiones luego de un período medio de 5.75 meses. Ante la reaparición de las lesiones, la biopsia estereotáxica permitió alcanzar el diagnóstico. La biopsia a cielo abierto fue útil para arribar al diagnóstico sin importar el antecedente de tratamiento con esteroides. En cambio, la biopsia estereotáxica arrojó resultados concluyentes con mayor frecuencia a medida que disminuyó la duración de tratamiento con esteroides.

Sólo tres de los 35 pacientes evaluados con el fin de detectar la presencia de VIH presentaron la infección. Uno de ellos tuvo un recuento bajo de linfocitos CD4. La media de edad de los pacientes infectados fue significativamente inferior en comparación con la media de edad de los individuos no infectados por el VIH. El análisis inmunohistoquímico llevado a cabo en 69 pacientes reveló características típicas de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. El inmunofenotipo también indicó la presencia de células B grandes CD20 positivas en todos los casos. La administración de esteroides durante un período breve anterior a la biopsia se asoció con cambios apoptóticos en las células tumorales e infiltrados de macrófagos. En presencia de tratamiento con corticoides a largo plazo, las características apoptóticas fueron más notorias y se vincularon con el infiltrado del tumor por parte de células T maduras. Además, varias células tumorales

perdieron la inmunorreactividad para CD20 y la respuesta glial fue notoria.

Los resultados obtenidos en el presente estudio coinciden con lo hallado en investigaciones anteriores. A diferencia de lo informado en ensayos realizados en poblaciones occidentales con LPSNC, los participantes del presente estudio fueron más jóvenes y presentaron una incidencia menor de deterioro cognitivo. La incidencia de LPSNC aumentó durante el período de estudio, tendencia que coincide con lo hallado en investigaciones realizadas con poblaciones occidentales. Además, en el presente trabajo se observó la infección por VIH en el 8.6% de los pacientes con LPSNC. En coincidencia, en estudios anteriores realizados en la India se informó una asociación baja entre la infección por VIH y los linfomas del SNC. Los autores indican que el aumento de la incidencia de linfomas del SNC no se relacionó con un aumento de la cantidad de pacientes VIH positivos. No obstante, la media de edad de los enfermos con linfomas del SNC que presentaban una infección por VIH fue significativamente menor en comparación con lo observado en ausencia de infección.

La biopsia estereotáxica fue más frecuente a medida que transcurrió el período de estudio. Esto coincide con la mejora de los métodos de diagnóstico por imágenes y con el aumento de la accesibilidad de la técnica. La obtención de resultados no concluyentes ante la realización de una biopsia en pacientes con antecedente de tratamiento con esteroides es frecuente. Esto podría vincularse con la toxicidad selectiva de las drogas sobre las células del linfoma y la consiguiente disminución del tamaño tumoral. Otros investigadores informaron la utilidad de los métodos de genética molecular para lograr el diagnóstico en dichos casos. Los autores del presente estudio sugieren que ante la sospecha de un linfoma se evite el tratamiento con esteroides antes de obtener una muestra mediante biopsia. Esto incrementará la probabilidad de efectuar un diagnóstico definitivo y disminuirá el riesgo de resultados negativos ante la realización de una biopsia estereotáxica.

La incidencia de LPSNC en la India es creciente y no se relaciona con la infección provocada por el VIH. En pacientes con un LPSNC, el tratamiento con esteroides durante la etapa anterior a la biopsia estereotáxica disminuye la posibilidad de arribar al diagnóstico correcto.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142693

7 - Deterioro Cognitivo y Patrón de Neurodegeneración en Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Steinbrink F, Evers S, Husstedt I y colaboradores

European Journal of Neurology 20(3):420-428, Mar 2013

El compromiso neurológico es frecuente en el contexto de la progresión de la infección por el virus

de la inmunodeficiencia humana (VIH). Recientemente, la nomenclatura de los trastornos neurocognitivos asociados con la infección por VIH (TNC-VIH) ha sido revisada, de modo tal que, en la actualidad, los TNC-VIH incluyen el compromiso neurocognitivo asintomático, el trastorno neurocognitivo leve/moderado y la demencia asociada con VIH (D-VIH). La desorientación, los trastornos del estado de ánimo y la reducción de la atención, la memoria y la coordinación visuomotriz son algunas de las manifestaciones clínicas de los TNC-VIH.

El deterioro cognitivo en estos enfermos habitualmente se manifiesta como demencia subcortical; la declinación cognitiva, del comportamiento y motora aparece en el transcurso de semanas a meses y compromete considerablemente la calidad de vida de los pacientes y el desempeño para las actividades cotidianas. La incidencia de TNC-VIH se ha reducido sustancialmente a partir de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Por el contrario, debido a la mayor supervivencia de los enfermos, la prevalencia es cada vez más alta.

La D-VIH se caracteriza por la infiltración neurológica de macrófagos infectados por el virus y por la síntesis excesiva de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. La infección viral crónica de los astrocitos, los macrófagos y la microglía se asocia con neurodegeneración acelerada y con trastornos de la función sináptica. De hecho, la gravedad de la D-VIH se vincula fuertemente con el número de macrófagos activados en el sistema nervioso central (SNC). Las células activadas liberan diversas neurotoxinas, por ejemplo, productos del genoma viral (*tat* y *gp120*) y citoquinas proinflamatorias.

La resonancia magnética nuclear (RMN) se asocia con elevada sensibilidad en el diagnóstico de los trastornos neurológicos vinculados con la infección por VIH. En los enfermos con D-VIH, la RMN muestra cambios difusos en la sustancia blanca y atrofia cerebral. En los estadios más avanzados de la enfermedad se comprueban lesiones confluentes, bilaterales y simétricas de la sustancia blanca en las regiones periventriculares y en el centro semioval.

En términos neuropsicológicos, los TNC-VIH se caracterizan esencialmente por la disminución de la memoria, la capacidad psicomotora, la concentración, la atención y la coordinación visuomotriz. Las pruebas neuropsicológicas son extremadamente útiles para detectar los trastornos neurológicos, así como para conocer sus modificaciones en el curso de la enfermedad o en asociación con la TARGA.

Numerosos trabajos refirieron cambios en las características del líquido cefalorraquídeo (LCR); el recuento de linfocitos T CD4 positivos y la carga viral en plasma y LCR representan factores predictivos de la aparición de TNC-VIH. De hecho, estos parámetros se correlacionan con la gravedad del deterioro cognitivo. En el presente estudio, los autores analizaron las asociaciones entre el deterioro cognitivo relacionado con la infección por VIH y los marcadores morfológicos (en la RMN) y bioquímicos (en el LCR) de neurodegeneración.

Se incluyeron pacientes con infección por VIH, internados en el Departamento de Neurología de la Universidad de Múnster en un período de tres años. Sólo fueron evaluados aquellos pacientes que nunca habían recibido TARGA y los enfermos tratados con el primer esquema de TARGA. En este último grupo, el 85% recibía tres agentes antirretrovirales (un inhibidor de la proteasa y uno o dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la fusión), en tanto que el 15% estaba tratado con cuatro agentes. El 72% de los enfermos que recibían TARGA tenía supresión de la replicación viral con carga viral plasmática indetectable (ARN viral en plasma < 50 copias/ml).

En todos los pacientes se realizó RMN cerebral y punción lumbar para análisis del LCR (parámetros convencionales y niveles de beta amiloide, proteínas *tau* totales y proteínas *tau* fosforiladas, como marcadores de la neurodegeneración).

Se excluyeron los enfermos con signos de infecciones oportunistas del sistema nervioso central y los pacientes con trastornos psiquiátricos, tales como depresión, psicosis y adicción a drogas.

En la RMN se obtuvieron imágenes en secuencia *spin-echo* (SE) ponderada en T1, en secuencia *fast SE* ponderada en T2 y en secuencia FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). En particular, se determinaron las lesiones con señal hiperintensa de la sustancia blanca (ausencia, lesiones multifocales y lesiones difusas) y la gravedad de las anomalías de la sustancia blanca periventricular y en los ganglios basales. El deterioro se definió como leve cuando se encontró compromiso de la sustancia blanca < 25%, moderado, en los enfermos con lesiones del 25% al 75% y grave en los sujetos con afectación de más del 75% de la sustancia blanca. En todos los pacientes se evaluó la atrofia (leve, moderada y grave), en relación con la edad.

Los enfermos completaron la *HIV Memorial Sloan-Kettering Scale* (MSKS), la *HIV Dementia Scale* (HDS) y el *Mosaic Test* (MT). Los autores recuerdan que la MSKS define seis grados de gravedad de la demencia, con puntajes que varían desde 0 (ausencia de demencia) hasta 4 puntos (demencia en estadio terminal). La HDS es un instrumento útil para valorar la demencia en pacientes con infección por VIH y con enfermedad vascular isquémica subcortical; incluye secciones que permiten conocer la velocidad motora, la memoria, la coordinación y la función ejecutora. El puntaje más alto, de 16 puntos, sugiere ausencia de compromiso neurológico, en tanto que el puntaje < 10 se considera un indicador de posible D-VIH. El MT es un componente del *Hamburg Wechsler Intelligence Test*, especialmente útil para evaluar la función de coordinación visuomotriz.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de Kruskal-Wallis, de la *U* de Mann-Whitney y de *chi* al cuadrado, según el caso. Las asociaciones entre las variables clínicas, bioquímicas y en la RMN se conocieron con coeficientes de Spearman.

Fueron estudiados 82 hombres y 12 mujeres de 45 años en promedio. Los pacientes sin lesiones en la sustancia blanca eran significativamente más jóvenes,

en comparación con los enfermos con lesiones multifocales o difusas ($p = 0.003$ y $p = 0.007$, respectivamente). Los resultados de la HDS y del MT difirieron sustancialmente entre los pacientes con hallazgos normales en la RMN y los enfermos con lesiones hiperintensas de la sustancia blanca, multifocales o difusas. Luego de la corrección de Bonferroni, se comprobaron correlaciones importantes entre los patrones de compromiso en la RMN, la edad ($p = 0.004$) y los resultados del MT ($p = 0.009$). En cambio, los hallazgos en la RMN sólo tendieron a vincularse con la HDS ($p = 0.020$).

La carga viral en plasma fue considerablemente más alta en los enfermos con anomalías moderadas o graves de la sustancia blanca periventricular, en comparación con los enfermos con lesiones leves o sin lesiones ($p = 0.014$ y $p = 0.024$, respectivamente). Los niveles de proteínas *tau* difirieron en los tres grupos, según las lesiones de la sustancia blanca periventricular. Los sujetos con compromiso moderado o grave tuvieron niveles promedio de proteínas *tau* sustancialmente más altos, en relación con los sujetos con anomalías leves ($p < 0.001$ y $p = 0.006$, respectivamente).

Al analizar el compromiso de los ganglios basales, la concentración de proteínas *tau* fue considerablemente más alta en los pacientes con lesiones moderadas o graves ($p = 0.0013$), en comparación con los enfermos con compromiso leve o sin compromiso ($p = 0.027$).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos según la gravedad de la atrofia cerebral y las características demográficas, los parámetros virales y los resultados bioquímicos del LCR. En cambio, se observaron diferencias importantes entre los tres grupos en las pruebas neuropsicológicas. Los puntajes en la MSKS fueron sustancialmente más adversos en los enfermos con atrofia cerebral moderada o grave, respecto de los individuos sin atrofia ($p = 0.003$). El puntaje en la HDS fue considerablemente más alto en los enfermos sin compromiso, en comparación con los enfermos con atrofia leve ($p = 0.004$) o con atrofia moderada o grave ($p = 0.005$). Los puntajes en el MT fueron sustancialmente más elevados en los pacientes sin atrofia, en comparación con los sujetos con atrofia leve ($p < 0.001$) o con atrofia moderada o grave ($p = 0.001$). No se encontraron asociaciones significativas entre la TARGA o la supresión virológica y los hallazgos en la RMN; tampoco se observaron correlaciones importantes entre los marcadores del LCR, la TARGA o la supresión virológica.

El puntaje de la MSKS se correlacionó en forma significativa con los niveles de beta amiloide ($r = -0.288$; $p = 0.006$) y con los niveles de proteína *tau* total en LCR ($r = 0.252$; $p = 0.018$), no así con la concentración de proteínas *tau* fosforiladas. El puntaje de la HDS se correlacionó en forma significativa con los niveles de proteínas *tau* totales en LCR ($r = 0.268$; $p = 0.015$), no así con la concentración de beta amiloide o de proteínas *tau* fosforiladas. El puntaje del MT se asoció en forma significativa con las proteínas *tau* totales ($r = -0.229$; $p = 0.036$), pero no con los niveles de beta amiloide o de proteínas *tau* fosforiladas.

El presente estudio tuvo por finalidad analizar las correlaciones entre las anomalías cognitivas y los marcadores de neurodegeneración en la RMN y el LCR, en pacientes con infección por VIH. En un trabajo previo realizado por los autores, el aumento de la intensidad de las señales en la RMN se relacionó con la progresión de la inmunodeficiencia en el transcurso del tiempo.

Uno de los hallazgos más importantes fue la vinculación entre el incremento de los niveles de la proteína *tau* total en LCR, tal como ocurre en otras formas de demencia y en otros trastornos neurodegenerativos, y la gravedad de las anomalías de la sustancia blanca en la región periventricular y los ganglios basales, en los sujetos VIH positivos. En cambio, la atrofia cerebral total no se correlacionó significativamente con el aumento de la concentración de proteínas *tau* totales. Los niveles de estas proteínas también se vincularon fuertemente con los resultados de las pruebas neuropsicológicas. En los estudios anteriores los resultados han sido heterogéneos, posiblemente en relación con la edad de los enfermos estudiados. De hecho, los ensayos que revelaron un aumento de los niveles de proteínas *tau* en LCR analizaron pacientes de más edad, de 43 años en promedio, en comparación con 37 años en los individuos de los trabajos que no encontraron tales asociaciones. Los niveles de proteína *tau* total también parecen ser superiores en los enfermos con formas más graves de demencia por VIH.

En el presente estudio, los pacientes tenían 45 años en promedio y el 46% tenía diagnóstico de sida (CDC C3), el estadio más avanzado de la infección.

La mayoría de las investigaciones refirieron una correlación elevada entre los cambios cerebrales (agrandamiento ventricular) y los resultados desfavorables en las pruebas neuropsicológicas.

En el presente trabajo, no todas las anomalías en la RMN se relacionaron con el deterioro cognitivo; las lesiones fuertemente vinculadas fueron aquellas que comprometieron la sustancia blanca y la atrofia cerebral; por el contrario, las lesiones de la región periventricular y de los ganglios basales no se asociaron con el deterioro cognitivo. Los hallazgos en conjunto sugieren que los cambios en los ganglios basales y la gravedad del compromiso de la sustancia blanca periventricular obedecen a modificaciones subcorticales y no a atrofia cortical o daño de la sustancia gris, tal como ocurre en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos, asociados con deterioro cognitivo. Asimismo, parecen indicar que la D-VIH y la enfermedad de Alzheimer no comparten los mismos mecanismos etiopatogénicos.

No se encontraron asociaciones entre el deterioro neurocognitivo y los niveles de proteínas *tau* fosforiladas y de beta amiloide, marcadores más específicos de la enfermedad de Alzheimer. Este fenómeno sería particularmente útil para distinguir el deterioro cognitivo vinculado con la infección por VIH y la enfermedad de Alzheimer, un aspecto de gran relevancia clínica si se tiene en cuenta que los enfermos VIH positivos viven cada vez más.

En conclusión, los cambios en la RNM se correlacionaron fuertemente con el deterioro cognitivo en los pacientes con infección por VIH. La atrofia cerebral global y las modificaciones en los ganglios basales fueron los trastornos característicos en los sujetos con D-VIH. Por último, la asociación entre el deterioro cognitivo y los niveles de proteínas *tau*, no así de proteínas *tau* fosforiladas, avala la teoría de que la demencia, en los pacientes VIH positivos, no es un subtipo de enfermedad de Alzheimer.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142690

8 - Los Mecanismos Epigenéticos Constituyen Blancos Terapéuticos Potenciales para Diferentes Enfermedades

Bahari-Javan S, Sananbenesi F, Fischer A

Frontiers in Neuroscience 8(1):1-7, Jun 2014

Los mecanismos epigenéticos generan cambios fenotípicos heredables que no involucran la modificación de la secuencia de ADN y consisten en la modificación de las histonas, la metilación e hidroximetilación del ADN y la acción de ARN no codificantes. Dichos procesos influyen sobre la expresión genética en un contexto de interacciones con el entorno. El interés creciente sobre los mecanismos epigenéticos en el campo de las neurociencias se debe a que la mayoría de las enfermedades neuropsiquiátricas resultan de la interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales.

La cromatina está compuesta por ADN unido a histonas. Un total de cuatro histonas se unen para formar un nucleosoma que contiene 147 pares de bases de ADN. La cola de histonas puede ser modificada durante el período postranscripcional mediante procesos de acetilación, metilación y fosforilación, entre otros, mediados por diferentes enzimas. Por ejemplo, la acetilación de histonas está mediada por la histona acetiltransferasa (HAT) y la histona desacetilasa (HDAC). Estas enzimas actúan sobre el estado de la cromatina y, en última instancia, modifican la expresión genética. Tanto la modificación de las histonas como la actividad de las enzimas se vincularían con el funcionamiento cognitivo.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el papel de la modificación de las histonas en cuanto a la aparición de enfermedades neuropsiquiátricas. Además, se evaluó por qué las terapias epigenéticas pueden resultar apropiadas en presencia de diferentes afecciones, como la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por estrés postraumático (TEPT).

La acetilación de histonas es un proceso necesario para el funcionamiento mnésico adecuado. Esto fue demostrado en animales de experimentación que presentaron una disfunción mnésica ante la ausencia

de actividad de la HAT. Asimismo, se observó que la presencia de una forma mutante de la proteína de fijación al elemento de respuesta al AMP cíclico (CBP) que se asocia con la ausencia de actividad de la histona transferasa o la ausencia completa del gen *CBP* afecta la formación de la memoria. En dichos casos, la administración de inhibidores de la HDAC revirtió el fenotipo. Dado que la HAT acetila numerosas proteínas además de las histonas, en la actualidad se la denomina K-lisina acetiltransferasa (KAT), seguida por un número específico. Existen numerosos estudios que indican que la vía KAT3A/CBP está implicada en el funcionamiento mnésico. También se comprobó la participación de otras HAT como la KAT2B y la KAT3B.

En coincidencia con lo antedicho, la administración de inhibidores de la HDAC mejora la consolidación de la memoria. El papel de las proteínas HAT y HDAC se asoció con la plasticidad de la cromatina y la expresión genética. En los estudios evaluados, el compromiso mnésico se correlacionó con cambios de la expresión genética y de la acetilación de histonas. Si bien es necesario contar con más estudios de investigación para comprender el papel de la acetilación de histonas en la formación de la memoria, es posible indicar que la HAT y la HDAC están implicadas en los procesos de plasticidad sináptica y nuclear durante la codificación de memorias nuevas.

Debido a la información disponible sobre la asociación entre la acetilación de histonas y la función mnésica y los beneficios del tratamiento con inhibidores de la HDAC en términos de codificación de la memoria, se evaluó el potencial terapéutico de los inhibidores de la HDAC en pacientes con enfermedades asociadas con deterioro neurocognitivo. Por ejemplo, en un estudio se verificó que la administración de un inhibidor de la HDAC por vía intraperitoneal mejora el funcionamiento cognitivo y la plasticidad sináptica en animales de experimentación que presentaban un aumento de la expresión cerebral de la proteína p25. Dicha proteína es una subunidad de la quinasa dependiente de ciclinas tipo 5 (CDK5), que se encuentra aumentada en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Asimismo, el aumento de la expresión de la proteína p25 se vinculó con la neurodegeneración y las alteraciones mnésicas.

El potencial terapéutico de los inhibidores de la HDAC fue confirmado en estudios adicionales mediante la utilización de fármacos como la tricostatina A, el fenilbutirato y el valproato. En un estudio se observó la recuperación de la función mnésica ante la administración prolongada de butirato de sodio por vía oral en un modelo de EA. Si bien en las investigaciones mencionadas se verificó una mejora de la memoria en modelos de EA realizados en animales de experimentación, en ningún caso se informaron efectos sobre el depósito de amiloide. En un estudio reciente realizado en ratones tratados con un inhibidor de la HDAC se observó una disminución de la neuroinflamación y de la cantidad de placas de sustancia amiloide. No obstante, no se evaluó el funcionamiento mnésico.

La mayoría de los ensayos mencionados se llevaron a cabo en modelos de EA familiar. Sin embargo, el factor de riesgo más importante para la aparición de EA esporádica es el envejecimiento. Por este motivo, resulta importante destacar que la administración de inhibidores de la HDAC también mejora la memoria en modelos de pérdida de función mnésica asociada con la edad. Por ejemplo, en un estudio se observó una mejora de la memoria en ratas tratadas con butirato de sodio. Lo mismo se verificó en un modelo de aceleración del envejecimiento. Los autores destacan que los inhibidores disponibles actúan sobre diferentes HDAC. En consecuencia, es importante conocer cuál de las 11 HDAC es la más apropiada como blanco terapéutico. La información disponible hasta el momento permite indicar que la HDAC2 y la HDAC6 son los blancos terapéuticos más apropiados en caso de disfunción mnésica asociada con la EA. En cambio, la inhibición de la HDAC5 y de la HDAC4 debería evitarse.

Dado que los inhibidores de la HDAC mejoran la memoria, la activación de la HAT debería tener un efecto similar en modelos de EA. Según lo señalado en estudios recientes, el tratamiento con agonistas de la HAT mejora la función mnésica en ratones, aunque no se cuenta con información obtenida en modelos de EA. Más allá de los efectos de la inhibición de la HDAC o de la estimulación de la HAT sobre la memoria, es importante saber si dichos tratamientos modifican el curso de la EA. Esto deberá evaluarse en investigaciones adicionales.

Más allá de la EA, los tratamientos que actúan sobre la acetilación de las histonas se sugirieron en presencia de otras enfermedades cerebrales vinculadas con la disfunción cognitiva, como la adicción a las drogas de abuso o la esquizofrenia. Es posible que las modificaciones epigenéticas estén implicadas en la asociación entre la actividad neuronal y los cambios adaptativos de la expresión genética necesarios para la consolidación de la memoria. Los autores proponen que el tratamiento centrado en los mecanismos epigenéticos actuaría sobre los factores de riesgo que generan las enfermedades. Es posible que las afecciones cerebrales reflejen los efectos de diferentes estados epigenéticos. Por último, el epigenoma permitiría asociar enfermedades cerebrales aparentemente distintas, como la EA y el TEPT.

El TEPT aparece en individuos que sufrieron un suceso traumático grave y se asocia con la aparición de síntomas como la reexperimentación persistente del suceso traumático, la disfunción social y la agresividad, entre otras conductas. Las estrategias psicoterapéuticas de extinción del miedo permiten que el paciente con TEPT confronte con los recuerdos temidos mientras experimenta un sentimiento de seguridad, de manera que disminuya la ansiedad y la conducta aversiva.

En estudios recientes se informó una asociación entre la extinción del miedo y la acetilación de histonas. Concretamente, la extinción exitosa en animales de experimentación se correlacionó con el aumento de la acetilación de la histona 4 de la región promotora del gen que codifica al factor neurotrófico derivado del

cerebro (BDNF) en la corteza prefrontal. Esto resultó en un aumento de la expresión del BDNF. Además, la administración de valproato, un inhibidor de la HDAC, facilitó la extinción. Otros autores hallaron que la inyección intrahipocámpal de tricostatina A facilita la extinción del miedo. Éstos y otros hallazgos permiten sugerir que el tratamiento con inhibidores de la HDAC facilita la extinción del miedo y puede ser de utilidad en caso de TEPT. Finalmente, se informó que los ratones que carecen de HDAC2 presentan un nivel mayor de extinción del miedo que los animales con dicha enzima.

De acuerdo con la información disponible, la HDAC2 favorece la extinción, en tanto que la HDAC1 es fundamental para lograr la extinción del miedo. En coincidencia, la sobreexpresión de la HDAC1 en el hipocampo dorsal de los ratones adultos facilitó en forma significativa la extinción de memorias relacionadas con el miedo contextual, aunque no modificó otras funciones cognitivas. Puede sugerirse que la acetilación de histonas es un proceso fundamental para la extinción del miedo. No obstante, es necesario contar con estudios que permitan conocer el papel específico de los diferentes tipos de HDAC. Por ejemplo, la función de la HDAC1 en cuanto a la extinción del miedo sería opuesta a la de la HDAC2. En coincidencia, la inhibición de la HDAC2 se asocia con una mejora mnésica en modelos de EA. Esto no se observa ante la inhibición de la HDAC1.

La participación de mecanismos epigenéticos en la aparición de TEPT resulta coherente si se considera que los sucesos estresantes durante las primeras etapas de la vida se vinculan con cambios epigenéticos que predisponen la aparición del trastorno. Es interesante destacar que los pacientes jóvenes con TEPT tienen un riesgo mayor de presentar EA con posterioridad. Los cambios epigenéticos asociados con la edad contribuirían con el deterioro de la memoria, en tanto que el epigenoma de un paciente con TEPT sería más vulnerable a los factores de riesgo, con lo cual aumentaría el riesgo de demencia.

Gracias a las modificaciones epigenéticas, los estímulos del entorno se transforman en cambios adaptativos a largo plazo que influyen sobre el funcionamiento neuronal. Estos cambios se observan en presencia de diferentes enfermedades cerebrales, como la EA o el TEPT. Asimismo, la administración de fármacos que actúan sobre los mecanismos epigenéticos, como los inhibidores de la HDAC, puede resultar beneficiosa en modelos de estas enfermedades. Según lo hallado en estudios epidemiológicos, existe una relación entre el TEPT y la aparición posterior de EA. Ambas afecciones se asociarían con modificaciones epigenéticas que predisponen a la desregulación del sistema ante la exposición a factores de riesgo ambientales. En consecuencia, es posible vincular diferentes enfermedades cerebrales mediante

los procesos epigenéticos. Dado que los cambios epigenéticos son reversibles, constituyen un blanco terapéutico interesante que merece investigaciones adicionales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142751

9 - Interacciones entre el Desempeño en las Actividades Cotidianas, la Depresión y la Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Lawrence B, Gasson N, Loftus A y colaboradores

PLos One 9(7), Jul 2014

Se ha estimado que alrededor del 42% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan síntomas depresivos, los cuales se asocian con un deterioro considerable de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y del desempeño en las actividades cotidianas (AC).

En diversos estudios, la presencia de depresión predijo fuertemente una peor CVRS en los enfermos con EP. Incluso más, en una investigación, la depresión predijo mejor la CVRS, respecto de los síntomas motores. En un estudio en el cual se determinaron las relaciones entre los síntomas motores (por ejemplo, el temblor) y los síntomas no motores (tales como la depresión) y la CVRS, los últimos fueron responsables del 62% de la variabilidad en la CVRS, mientras que las manifestaciones motoras sólo explicaron el 19% de la variación. Las consecuencias desfavorables de la depresión sobre la CVRS también fueron confirmadas en una revisión sistemática reciente. En 19 de los 29 trabajos incluidos en la revisión, la depresión fue el factor más fuertemente vinculado con la CVRS, en pacientes con EP.

Los sujetos con EP presentan dificultades importantes para la realización de las AC; sin embargo, las asociaciones entre el desempeño en las AC (DAC) y la depresión han sido poco estudiadas. En un trabajo, los pacientes con depresión presentaron puntajes significativamente más adversos en las escalas de valoración del DAC, respecto de los sujetos sin depresión. En otro estudio, la depresión moderada a grave se vinculó con menor DAC, en comparación con la depresión leve. Asimismo, un grupo reveló una fuerte relación inversa entre el menor DAC y la depresión; la relación superó la observada con los síntomas motores. Por lo tanto, la información en conjunto sugiere que en la medida en que la depresión se agrava, el DAC se compromete considerablemente, independientemente de la gravedad de los síntomas motores.

Asimismo, se ha comprobado una fuerte asociación entre el DAC y la CVRS. En ocho trabajos de una revisión sistemática, el menor DAC predijo fuertemente la CVRS; la depresión explicó el 40.8% de la variabilidad en la CVRS. Por ende, tanto el deterioro del DAC como la depresión afectan sustancialmente la CVRS.



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

En conjunto, los trabajos al respecto han sugerido que los síntomas depresivos y el compromiso funcional afectan, en forma significativa e independiente, la CVRS en los pacientes con EP, independientemente de las manifestaciones motoras.

Hasta la fecha, sin embargo, ningún estudio analizó en particular las consecuencias del DAC y de la depresión sobre la CVRS, objetivo de la presente investigación. Los autores intentaron responder cuatro hipótesis: en primer lugar evaluaron si la depresión afecta sustancialmente la CVRS en los pacientes con EP; en segundo lugar, determinaron si la depresión predice el DAC; en tercer lugar, analizaron si el DAC predice, en forma significativa, la CVRS. Por último, evaluaron si el DAC influye en la interacción entre la depresión y la CVRS.

Los enfermos presentaban EP idiopática y eran participantes del programa *Parkinson's Centre* (ParkC) de la *Edith Cowan University* de Australia. Los pacientes debían tener EP confirmada, según los criterios de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Criteria*. Se excluyeron los enfermos que presentaron menos de 24 puntos en la *Mini-Mental Status Examination*. La muestra para el análisis final estuvo integrada por 174 pacientes (119 hombres) de 41 a 85 años.

Los enfermos completaron la *Geriatric Depression Scale-15* (GDS-15), una escala apta para detectar depresión en los adultos de edad avanzada. La GDS-15 es adecuada para evaluar la presencia de depresión en los pacientes con EP, ya que considera especialmente los factores sociales y psicológicos de la depresión, en tanto que excluye la influencia de los síntomas motores. El *Parkinson's Disease Questionnaire-39* (PDQ-39) es una escala de 39 dominios que brindan información sobre ocho dimensiones de la CVRS (movilidad, AC, bienestar emocional, estigmatización, apoyo social, desempeño cognitivo, comunicación y malestar corporal); los puntajes más altos sugieren peor CVRS. Este instrumento resultó ser muy apropiado para el estudio de pacientes con EP, tanto en las investigaciones clínicas como epidemiológicas.

La sección II de la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Activites of Daily Living* [ADL]) es una escala que completan los profesionales y que permite conocer el DAC. Incluye 13 dominios; los puntajes más altos reflejan síntomas motores más graves y, por lo tanto, mayor interferencia para la realización de las AC.

No se encontraron diferencias vinculadas con el sexo en términos de la depresión, el DAC y la CVRS. La edad avanzada se asoció con menor DAC.

La depresión se correlacionó significativamente con la CVRS y con el DAC (hipótesis 1 y 2). Luego de considerar la edad, la depresión se mantuvo como un factor predictivo de la CVRS y explicó el 23.3% de la variabilidad. El DAC también se correlacionó sustancialmente con la CVRS (hipótesis 3) y explicó el 19.2% del efecto. El modelo global con la edad, la depresión y el DAC tuvo un valor de R^2 ajustado de 0.59 ($p < 0.001$). Por último, la depresión fue un factor predictivo independiente del DAC, después

de considerar la edad; el modelo explicó el 7.7% de la variabilidad del DAC ($p < 0.001$). La edad y la depresión, en forma combinada, fueron responsables del 10.5% de la variación en el DAC ($R^2 = 0.11$; R^2 ajustado = 0.10; $p < 0.001$).

Mediante pruebas de Sobel se determinó si el DAC ejerce efectos indirectos importantes sobre las interacciones entre la depresión y la CVRS. Los resultados fueron significativos ($p < 0.001$), de modo tal que el DAC ejerce una influencia pronunciada e indirecta en la vinculación entre la depresión y la CVRS. En un paso posterior, los autores aplicaron regresiones jerárquicas múltiples (*hierarchical multiple regression analysis* [MRA]) para conocer si el DAC interviene en la relación entre la depresión y la CVRS.

En el MRA final, la edad y la depresión explicaron el 40.1% de la variabilidad de la CVRS ($R^2 = 0.40$; R^2 ajustado = 0.39; $p < 0.001$). El DAC explicó un 19.2% adicional de la variabilidad de la CVRS (delta- $R^2 = 0.19$; $p < 0.001$). La depresión fue responsable del 39.9% de la variabilidad de la CVRS; al incorporar el DAC en los modelos, la influencia de la depresión disminuyó, pero se mantuvo significativa, en un 23.3%. Los resultados sugieren, entonces, una mediación parcial.

Los cambios en la depresión, cuando el DAC se agregó en el modelo, no fueron significativos, de modo tal que el DAC no interviene parcialmente en la interacción entre la depresión y la CVRS; por lo tanto, la hipótesis 4 no fue confirmada. Incluso así, la prueba de Sobel sugirió la persistencia de efectos indirectos significativos del DAC sobre las vinculaciones entre la depresión y la CVRS, con R^2 moderado, de 0.13.

Los mismos análisis se repitieron considerando los resultados de la sección II de la UPDRS y de la PDQ-39 (subescala de ADL). Al excluir esta última de los modelos, el valor de z fue significativo, de 3.40 ($p < 0.001$); por ende, el DAC ejerció efectos indirectos importantes en la interacción entre la CVRS y la depresión.

La edad y la depresión fueron responsables del 42.6% de la variabilidad de la CVRS (aumento del 1.5%), con $R^2 = 0.43$ y R^2 ajustado de 0.42 ($p < 0.001$). En los modelos finales, el DAC explicó un 14.2% más de la variabilidad de la CVRS (disminución del 5%; delta $R^2 = 0.14$, $p < 0.001$). La depresión explicó el 42.5% de la variación de la CVRS (aumento del 1.6%). Sin embargo, cuando se consideró también el DAC, la variabilidad explicada por la depresión se redujo a 27% (aumento del 3.7%); aun así persistió significativa. Los resultados sugirieron mediación parcial.

Al eliminar de los modelos a la PDQ-39 (subescala ADL), el valor de z volvió al valor original e indicó que el DAC no afecta en forma parcial la relación entre la depresión y la CVRS. La prueba de Sobel sugirió que el DAC ejerce efectos indirectos significativos sobre la interacción entre la depresión y la CVRS ($R^2 = 0.11$; disminución de 0.2).

Por primera vez, en el presente estudio se analizó si el DAC interviene en la interacción entre la depresión y la CVRS en los pacientes con EP. El DAC se asoció con

un efecto indirecto significativo en dicha interacción. Si bien estos hallazgos no confirman la cuarta hipótesis de trabajo, la magnitud del efecto indirecto fue moderada. Los resultados sugieren que los pacientes con EP y síntomas depresivos también presentan más dificultades para completar las tareas cotidianas, un efecto que compromete aun más la CVRS.

Las observaciones encontradas son sumamente relevantes en términos clínicos. Los profesionales deben prestar especial atención a los síntomas no motores, con la finalidad de optimizar el abordaje terapéutico. La valoración específica del DAC y de los síntomas depresivos asume un papel decisivo en este contexto. El tratamiento multidisciplinario (farmacológico y psicológico) es esencial para mejorar la CVRS de estos enfermos.

Los hallazgos encontrados también confirman la compleja interacción que existe entre los síntomas no motores y el desempeño diario de los sujetos con EP. En algunos estudios previos, los enfermos con más conocimientos acerca de la afección fueron los que tuvieron menos riesgo de presentar depresión y los que pudieron enfrentar mejor las complicaciones vinculadas con la enfermedad.

Los efectos del deterioro de la CVRS, asociado con la depresión, y del escaso DAC fueron más importantes que los vinculados con cada uno de los factores por separado. En este escenario, la terapia cognitiva-conductual podría ser particularmente útil, no sólo para el enfermo, sino también para los familiares y las personas que los asisten.

La depresión fue un fuerte factor predictivo de la CVRS. Diversos trabajos anteriores mostraron que la CVRS es peor en los pacientes con EP y depresión, en comparación con los sujetos con EP sin depresión.

La depresión predijo sustancialmente el DAC: los pacientes con depresión presentaron mayor compromiso en la realización de las AC (tal como lo sugiriera la segunda hipótesis de trabajo). En un estudio previo, el DAC empeoró en la medida en que la depresión fue más grave.

Según la tercera hipótesis, el DAC contribuiría considerablemente a la variabilidad de la CVRS; los resultados confirmaron esta teoría. La realización de las AC se ve afectada en los enfermos con síntomas motores más graves; simultáneamente, la CVRS se compromete aun más.

Debido a que el puntaje promedio para los síntomas depresivos fue inferior al umbral considerado para establecer el diagnóstico de depresión y dado que las puntuaciones promedio en las escalas de CVRS y de DAC estuvieron en el espectro de la normalidad o sólo fueron ligeramente inferiores, los resultados podrían no ser aplicables a otras poblaciones de enfermos con EP. Cabe destacar, sin embargo, que la depresión y el compromiso de la CVRS suelen observarse, incluso, en los primeros estadios de la enfermedad. El diseño transversal del estudio no permitió determinar las relaciones temporales entre la depresión, la CVRS y el DAC. En cambio, los novedosos hallazgos en relación con los efectos indirectos del DAC en la interacción

entre la depresión y la CVRS suponen nuevos desafíos para las investigaciones futuras.

En conclusión de los investigadores, los resultados del presente trabajo demuestran que el DAC ejerce efectos indirectos sustanciales sobre la interacción entre la depresión y la CVRS en la EP. Asimismo, los pacientes con EP y síntomas depresivos presentan más dificultades para desarrollar las AC y este fenómeno afecta sustancialmente la CVRS. Los hallazgos ponen de manifiesto la importancia del abordaje multidisciplinario de los sujetos con EP y de considerar específicamente las vinculaciones entre la depresión, el DAC y la CVRS.



+ Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/142753



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

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 | ¿Cuál de las siguientes es una característica de la psicosis posictal? | A) Aparece durante una crisis epiléptica. B) Se observa en pacientes que presentan una disminución de la frecuencia de las crisis. C) Tiene lugar luego de una crisis epiléptica. D) Nunca es precedida por un período de lucidez. |
| 2 | ¿Cuál de las siguientes características se corresponde con la alodinia? | A) Es un dolor generado por los estímulos que lo provocan habitualmente. B) Puede ser mecánica. C) Puede deberse al aumento del umbral de estimulación. D) No es suscitada por estímulos térmicos. |
| 3 | ¿Cuál de las siguientes manifestaciones puede resultar de la afección del sistema nervioso en pacientes con síndrome de Sjögren primario? | A) Disfunción cognitiva. B) Neuropatías. C) Lesiones cerebrales. D) Todas son correctas. |
| 4 | ¿Cuáles son los efectos de la hidrocefalia en los pacientes con grandes shwannomas vestibulares? | A) La hidrocefalia aumenta el riesgo de fístulas de líquido cefalorraquídeo luego de la cirugía. B) La hidrocefalia aumenta el riesgo de hematomas luego de la cirugía. C) Ambos efectos. D) Ninguna consecuencia. |
| 5 | ¿Qué pacientes con mioclonos tienen posibilidades de beneficiarse con el tratamiento con levetiracetam? | A) Los enfermos con degeneración corticobasal. B) Los enfermos con mioclonos posterior a la hipoxia. C) Los pacientes con mioclonos posterior a la encefalitis. D) Todos ellos. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|---|--|--------|
| 1 | Tiene lugar luego de una crisis epiléptica. | La psicosis posictal tiene lugar luego de una crisis epiléptica, generalmente precedida por un período de lucidez de hasta 72 horas. En la mayoría de los casos, la psicosis posictal aparece en pacientes que presentaron crisis numerosas o un aumento de la frecuencia de las crisis. | C |
| 2 | Puede ser mecánica. | La alodinia, es decir el dolor generado por estímulos que no lo provocarían en condiciones normales, puede deberse a la disminución del umbral de estimulación y se clasifica como mecánica o térmica. | B |
| 3 | Todas son correctas. | Los pacientes con síndrome de Sjögren primario pueden presentar una afección del sistema nervioso central y periférico, con la consiguiente aparición de neuropatías, lesiones cerebrales y disfunción cognitiva. | D |
| 4 | Ambos efectos. | En una serie reciente de más de 150 pacientes, la hidrocefalia asociada con la obstrucción tumoral del cuarto ventrículo aumentó el riesgo de fístulas de líquido cefalorraquídeo y hematomas, luego de la cirugía. | C |
| 5 | Todos ellos. | El levetiracetam ha sido útil para el tratamiento del mioclonos en todos estos enfermos. | D |