

Colección

Trabajos Distinguidos

serie Neurología

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

Volumen 4, Número 5, Septiembre 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Somatotipo ectomórfico e hiperlaxitud articular como marcadores potenciales para la ansiedad comórbida en la esquizofrenia
Guillem Pailhez Vindual, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Correlatos Neuronales del Estilo Cognitivo y el Control Cognitivo Flexible
Shin G, Kim C
Neuroimage 11:378-385, 2015 10
- 2 - Heterogeneidad en Pacientes con Enfermedad de Parkinson: Análisis Conjunto y Asociación Genética
Ma L, Chan P, Feng T y col.
Journal of the Neurological Sciences
35:141-145, 2015 11
- 3 - La Metabolómica de Resonancia Magnética Nuclear del Líquido Ceforraquídeo Permite Distinguir entre la Enfermedad de Parkinson y los Controles
Öhman A, Forsgren L
Neuroscience Letters
59:436-439, 2015 13
- 4 - Prevención del Edema Cerebral y la Pérdida Neuronal Inducidos por el Estado de Mal Epiléptico mediante el Tratamiento Reiterado con Dosis Altas de Levetiracetam
Itoh K, Inamine M, Ishihara Y y col.
Brain Research, May 2015 14
- 5 - El Depósito de Beta Amiloide se Asocia con un Aumento de la Actividad y la Atrofia del Hipocampo y con la Progresión Clínica en Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve
Huijbers W, Mormino E, Sperling R y col.
Brain 138(4):1023-1035, Abr 2015 15
- 6 - Regulación de la Empatía al Dolor
Rêgo G, Lapenta O, Boggio P y col.
Neuroscience Letters
59:412-416, 2015 18

Novedades seleccionadas

- 7 - Función Olfativa en la Enfermedad de Parkinson
Knudsen K, Flensburg Damholdt M, Mouridsen K, Borghammer P
Acta Neurologica Scandinavica, Abr 2015 19
- 8 - Importancia de Evaluar la Disfunción de la Motoneurona en Presencia de Degeneración Lobular Frontotemporal
Cerami C, Marcone A, Cappa S y col.
Journal of Neurological Sciences
351(1-2):72-77, Abr 2015 21
- 9 - Los Trastornos de la Marcha Pueden Asociarse con la Afectación de Vías no Dopaminérgica
Allali G, Garibotto V, Assal F y col.
Journal of Neurological Sciences
351(1-2):127-132, Abr 2015 23
- 10 - Importancia Diagnóstica de las Funciones Visuoconstructivas en Presencia de Trastornos Neurocognitivos
Lehmer J, Krakhofer H, Pusswald G y col.
Neuropsychiatrie, Abr 2015 24
- 11 - Dosis Altas de Levetiracetam en la Epilepsia Refractaria
Mateo-Carrasco H, Serrano-Castro P, Kotecha P y col.
International Journal of Clinical Pharmacy
37(4): 559-562, Ago 2015 26

Contacto directo 28
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29-30

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
Atención Primaria	A
Bioquímica	11
Diagnóstico por Imágenes	1, 3, 6, 8, 9, 11
Epidemiología	A
Farmacología	4, 11
Genética Humana	A
Geriatría	2, 3, 5, 7, 9, 10
Medicina Familiar	7
Medicina Farmacéutica	4, 11
Medicina Interna	A, 3, 5, 7
Neurocirugía	11
Otorrinolaringología	7
Reumatología	A
Salud Mental	A, 1, 2, 5, 6, 8, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos

Serie
Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo,
Oscar Bruno, Luis Colombato (h),
Carlos Crespo, Jorge Daruich,
Eduardo de la Puente, Raúl A. De
Los Santos, Blanca Diez, Ricardo
Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco †, Germán
Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel
Giménez, María Esther Gómez del
Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Jorge Máspero,
Carlos Mautalén, Marcelo Meleró,
José María Méndez Ribas, José Milei,
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Roberto Nicholson, Domingo Palmero,
Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio
Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo
Roccatagliata, Gonzalo Rubio,
Graciela B. Sallis, Ariel Sánchez,
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,
Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan
Carlos Vergottini, 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 - Somatotipo ectomórfico e hiperlaxitud articular como marcadores potenciales para la ansiedad comórbida en la esquizofrenia

Ectomorphic somatotype and joint hypermobility as a potential markers for co-morbid anxiety in schizophrenia

Guillem Pailhez Vindual

Psiquiatra, Unidad de Ansiedad, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Romina Cortizo Vidal, Psicóloga, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

Begoña Villoria Sistach, Psicóloga, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

Marisol Picado Rossi, Psicóloga, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Daniel Bergé Baquero, Psiquiatra, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Luís Miguel Martín López, Psiquiatra, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Antonio Bulbena Vilarrasa, Catedrático de Psiquiatria, Departamento de Psiquiatria y Medicina Legal, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Primera edición, www.siicsalud.com: 9/10/2014
www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/130064

Patrocinio

Este trabajo ha sido subvencionado por una beca del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, FEDER (PI052381).

Enviar correspondencia a: Guillem Pailhez Vindual, Paseo Marítimo 25-29, 08003, Barcelona, España.
97590@parcdesalutmar.cat

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

Abstract

Aim: To evaluate whether the reported link between anxiety disorders and joint hypermobility syndrome still holds in the presence of schizophrenia and ascertain its clinical relevance. **Methods:** Twenty schizophrenic case-patients (10 men and 10 women) with a comorbid anxiety disorder diagnosed by SCID-I were compared to 20 schizophrenic control-patients without anxiety, matched by gender. **Sociodemographic characteristics, positive and negative symptoms of schizophrenia (PANSS), Liebowitz Social Anxiety scale (LSAS), Social Adjustment Scale (SAS), somatotype (Heath-Carter method), minor physical anomalies (Waldrop scale), and Hospital del Mar criteria for joint hypermobility were also assessed. Results:** There were no significant differences by gender between cases and controls in terms of age and sociodemographic characteristics (educational level, marital status and labor situation). Men cases were significantly more ectomorphic ($U = 20$; $p = 0.023$), more hypermobile ($U = 21$; $p = 0.025$) and had less minor physical anomalies ($U = 14.5$; $p = 0.007$) than controls. Women cases were significantly more ectomorphic ($U = 17$; $p = 0.009$) and more hypermobile ($U = 19$; $p = 0.017$) than controls. In the entire sample, after adjusting for age and sex, joint hypermobility was independently related to social anxiety (odds ratio [OR] = 1.1; 95%CI: 1.02-1.2). **Discussion:** In patients with schizophrenia, the association between JHS, ectomorphic somatotype and co-morbid anxiety seems to persist. It is a probable clinical biological marker of interest.

Key words: schizophrenia, anxiety, joint hypermobility, somatotype, minor physical anomalies

Resumen

Objetivo: Evaluar si la asociación descrita entre los trastornos de ansiedad y el síndrome de hiperlaxitud articular se mantiene en presencia de esquizofrenia y determinar su importancia clínica. **Métodos:** Se comparan 20 pacientes casos (10 hombres y 10 mujeres) con esquizofrenia y ansiedad comórbida y 20 pacientes de control, emparejados por sexo, con esquizofrenia sin ansiedad y diagnosticados mediante SCID-I. Se valoran las características sociodemográficas, las escalas de sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia (PANSS), Ansiedad Social de Liebowitz (LSAS) y Adaptación Social (SAS), el somatotipo (método Heath-Carter), las anomalías físicas menores (escala de Waldrop) y los criterios del Hospital del Mar para la hiperlaxitud articular. **Resultados:** No hubo diferencias significativas por sexo entre los casos y controles en cuanto a edad y características sociodemográficas (estado civil, nivel educativo y situación laboral). Los hombres con ansiedad fueron significativamente más ectomórficos ($U = 20$; $p = 0.023$), más hiperlaxos ($U = 21$; $p = 0.025$) y con menos anomalías físicas menores ($U = 14.5$; $p = 0.007$) que los hombres del grupo control. Las mujeres con ansiedad fueron significativamente más ectomórficas ($U = 17$; $p = 0.009$) y más hiperlaxas ($U = 19$; $p = 0.017$). En toda la muestra, tras ajustar por edad y sexo, únicamente la hiperlaxitud articular se asocia de manera independiente con la ansiedad social (odds ratio [OR] = 1.1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.02-1.2). **Discusión:** En los pacientes con esquizofrenia, la asociación entre hiperlaxitud articular, somatotipo ectomórfico y ansiedad comórbida parece persistir. Es un probable marcador clínico-biológico de interés.

Palabras clave: esquizofrenia, ansiedad, hiperlaxitud articular, somatotipo, anomalías físicas menores

Introducción

Según Carter y Heath,¹ el estudio del hábito corporal o somatotipo es el saber más reciente en los 25 siglos de historia sobre la investigación en constitucionalismo

y taxonomía morfológica. Es gracias al desarrollo de la antropometría al servicio del constitucionalismo que aparece la capacidad de aprehender el somatotipo. Las revisiones históricas¹⁻³ coinciden en situar el origen del

constitucionalismo en el siglo V a.C., en el *Corpus Hippocraticum* de la antigua Grecia. Sin embargo, el gran desarrollo del constitucionalismo psiquiátrico y psicológico en el mundo empieza en Alemania a principios del siglo XX con la figura de Ernst Kretschmer,⁴ quien describió fundamentalmente tres tipologías según las tres capas embrionarias: el atlético (predominio muscular), el pícnico (predominio de la anchura sobre la estructura vertical) y el asténico o leptosomático (alargamiento que predomina sobre la anchura). El leptosomático propende al temperamento esquizotímico (introvertidos, serios, retraídos, poco sociables, fríos por fuera pero sensibles por dentro y con inhibición motriz) y a enfermar de esquizofrenia. El pícnico propende al temperamento ciclotímico (sociable, eufórico, sintónico con el ambiente, más realista, aunque sujeto a depresiones) y a enfermar de psicosis maníaco-depresiva. Finalmente, el atlético propende al temperamento viscoso (afición al esfuerzo y riesgo físico, necesidad de acción, agresividad, afán de dominio y dureza en las relaciones sociales) y la epilepsia sería su forma de enfermar más típica.

A mitades del siglo XX crece el interés por la investigación constitucionalista en los Estados Unidos, con la figura de William Sheldon.^{5,6} Este autor comprende el somatotipo como la suma de tres componentes básicos presentes en distinta magnitud: mesomorfismo (se refiere al desarrollo musculoesquelético en función de la talla, representando la masa magra, órganos y líquidos totales), endomorfismo (corresponde a la adiposidad corporal relativa) y ectomorfismo (describe la linealidad y proporcionalidad del sujeto). Las distintas proporciones en la agrupación de estos tres componentes describen el espectro somatotípico al que pertenece cada individuo. Igualmente, relacionó los tres componentes con rasgos temperamentales similares a los de Kretschmer (viscero-tonía, somatotonía y cerebrotonía).

Actualmente, existen pocos estudios sobre biotipología en el campo de la enfermedad mental, pero estos continúan aportando datos moderadamente significativos.³ En el campo de los trastornos de ansiedad, los resultados indican una tendencia clara hacia el ectomorfismo o linealidad corporal. Concretamente, Singer y colaboradores estudian, en 1972⁷ y en 1976,⁸ una muestra de sujetos de nacionalidad china formada por pacientes esquizofrénicos con trastornos afectivos, con trastornos neuróticos y sujetos sanos para comparar sus hábitos corporales. Estos encuentran una tendencia a la corpulencia en pacientes con trastorno bipolar y una tendencia a la linealidad en pacientes esquizofrénicos y ansiosos, respecto de los sujetos sanos.

En 1973, P. K. Bridges y M. T. Jones⁹ publican un estudio con un diseño antes-después, en el que se analizan algunas variables biológicas (frecuencia respiratoria, cardíaca y tensión arterial), el somatotipo, la personalidad y el nivel de ansiedad de los sujetos mediante varias escalas psicométricas. Se obtuvieron las medidas de los mismos 42 estudiantes varones antes de un examen y tres meses después. Los resultados arrojaron una mayor linealidad (ectomorfismo) a mayores puntuaciones en las escalas de ansiedad en el momento del examen.

En 1996, Bulbena y colegas¹⁰ comparan un grupo de 99 casos con trastorno de pánico, agorafobia o ambos, con dos grupos de control, agrupados por sexo y edad con los casos, de 99 pacientes psiquiátricos no ansiosos y 64 pacientes no psiquiátricos. Además, se evaluó la presencia de hiperlaxitud articular, el somatotipo mediante el índice

de Quetelet (peso sobre el cuadrado de la altura) y varios tests psicométricos de personalidad y de ansiedad. No se hallaron diferencias significativas entre el grupo de casos y controles en cuanto a peso, altura e índice de Quetelet. Sin embargo, un 33.3% de los casos, pero sólo un 19.2% de los controles psiquiátricos y un 18.7% de los controles no psiquiátricos, se encontraban en el grupo de ectomorfos definido como el cuartil menor del índice de Quetelet (*odds ratio* [OR] ajustado por edad y sexo: 2.23; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.21-4.11). Este hallazgo sugirió que los pacientes con ansiedad tenían mayor tendencia a presentar un hábito corporal ectomórfico o leptosomático por una mayor flexibilidad de las fibras de colágeno, propia del síndrome de hiperlaxitud articular (SHA).

Actualmente, la hiperlaxitud articular se comprende como característica definitoria del SHA, un trastorno hereditario benigno asociado con un incremento de la laxitud del tejido conectivo. Con una prevalencia estimada en la población general de entre un 10% a un 15%, el SHA es más frecuente entre las mujeres (3:1) y forma parte de los trastornos hereditarios del tejido conectivo, entre los que se incluyen los síndromes de Ehlers-Danlos, Marfan y la osteogénesis imperfecta.¹¹

Diversos autores han relacionado el SHA con los trastornos de ansiedad de pánico, agorafobia o ambos.¹²⁻¹⁴ También se ha observado esta misma asociación en pacientes con esquizofrenia, lo que permitió delimitar un subgrupo de pacientes con esquizofrenia, hiperlaxitud y ansiedad con características clínicas propias.

Con esta finalidad se estudiaron 124 pacientes esquizofrénicos ambulatorios de entre 18 y 60 años, de ambos sexos. Se examinaron variables sociodemográficas, detección de pánico o agorafobia o ambos, se aplicaron las escalas SAPS, SANS, PANSS, escalas de fobias y de fobia social, e hiperlaxitud articular con los criterios de Beighton y del Hospital del Mar. La hiperlaxitud articular resultó significativamente más frecuente entre pacientes esquizofrénicos con comorbilidad con pánico/fobia, que en el grupo sin comorbilidades. La comorbilidad pánico/fobia mostró mayor incremento en las puntuaciones de las escalas de temores y síntomas positivos de la esquizofrenia.^{15,16}

Por lo tanto, y siguiendo esta misma hipótesis, el objetivo principal de este estudio es evaluar si el hallazgo de la asociación entre trastornos de ansiedad y síndrome de hiperlaxitud articular se mantiene ante la presencia de esquizofrenia. El objetivo secundario consiste en analizar si esta asociación se acompaña además de otras variables tanto morfológicas o somáticas como psicopatológicas y de adaptación social.

Material y métodos

Participantes

Los participantes escogidos para formar parte de este estudio observacional de casos y controles transversal procedían de consultas externas o de centros ambulatorios pertenecientes a la red de salud mental de un hospital general universitario de la ciudad de Barcelona (Hospital del Mar). La selección de participantes fue llevada a cabo de forma consecutiva por dos investigadores durante un período de un año. El grupo de casos está formado por 20 participantes con esquizofrenia (se incluyen sujetos con trastorno esquizoafectivo), 10 hombres y 10 mujeres de entre 18 y 60 años, con un diagnóstico secundario de trastorno de ansiedad comórbido (trastorno de pánico, agorafobia o fobia social) que cumplieran los criterios diagnósticos de la cuarta edición del Manual Diagnóstico

y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). El grupo control está formado por 20 participantes con esquizofrenia sin un diagnóstico secundario de trastorno de ansiedad comórbido, agrupados por sexo con el grupo de casos.

Los criterios de exclusión fueron: 1) cumplir los criterios del DSM-IV-TR para otro trastorno psiquiátrico primario, en los seis meses anteriores a la inclusión en el estudio o en el momento de la inclusión; 2) dependencia de sustancias psicoactivas (con suficiente gravedad como para alterar la composición del hábito corporal) o síndromes orgánicos cerebrales; 3) dificultades para comprender los cuestionarios autoaplicados (estado de psicosis aguda grave, analfabetos, retraso mental moderado o grave); 4) condiciones somáticas que impidan una correcta exploración física (rigidez extrapiramidal, problemas para la deambulación, cambios significativos en el peso corporal en los últimos seis meses, deformidades en la columna o extremidades y amputaciones), y 5) algún grado de parentesco con otros participantes escogidos previamente o que no fueran de origen caucásico. De los 72 pacientes elegibles, 17 cumplían algún criterio de exclusión y 15 no firmaron el consentimiento informado.

A criterio del investigador, todos los participantes se habían mantenido estables en cuanto a su trastorno psiquiátrico de esquizofrenia durante los seis meses previos a la inclusión. Todos los participantes tomaban medicación antipsicótica en el momento del estudio. Previo al inicio, todos los participantes recibieron una explicación oral y escrita del estudio, además del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité ético del Parc de Salut Mar de Barcelona.

Variables de estudio e instrumentos

Se recogieron en primer lugar los datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil, nivel educativo y situación laboral) y el tratamiento psiquiátrico que recibía cada individuo. Para confirmar los diagnósticos psiquiátricos de esquizofrenia y trastorno de ansiedad, se utilizó la entrevista clínica estructurada del DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV [SCID-I]*). Las escalas utilizadas para la exploración psicopatológica fueron las siguientes: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (*Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]*), Escala de Liebowitz de Ansiedad Social (*Liebowitz Social Anxiety Scale [LSAS]*) y Escala Autoaplicada de Adaptación Social (*Social Adaptation Self-evaluation Scale [SASS]*).

El examen de la laxitud articular se llevó a cabo mediante los criterios del Hospital del Mar para la hiperlaxitud articular.¹⁷ Para la medición cuantitativa de las anomalías físicas menores se utilizó la escala de Waldrop modificada por Green y colaboradores en 1989,¹⁸ que es la más estandarizada y usada, adaptada al español por Anguiano y col. en 1995.¹⁹ La exploración del somatotipo se realizó mediante el método de Heath-Carter (*The Heath-Carter Somatotype Method*).¹ Este método proporciona tres valores numéricos que cuantifican el grado de endomorfismo, mesomorfismo y ectomorfismo, respectivamente. Estos tres valores del somatotipo pueden representarse en una somatocarta, proyección en dos dimensiones de las relaciones entre somatotipos, para poder determinar las categorías somatotípicas (Figura 1). Para las valoraciones del somatotipo se consideraron, además de la edad, diez variables antropométricas: peso, talla, circunferencias de brazo en flexión y gemelos, pliegues del tríceps, subescapular, suprailíaco, y gemelos, y diámetros bicondilar del húmero y fémur. Las medidas físicas se realizaron por

duplicado en el hemisferio derecho. En caso de discrepancia en la medida, se calculaba la mediana.

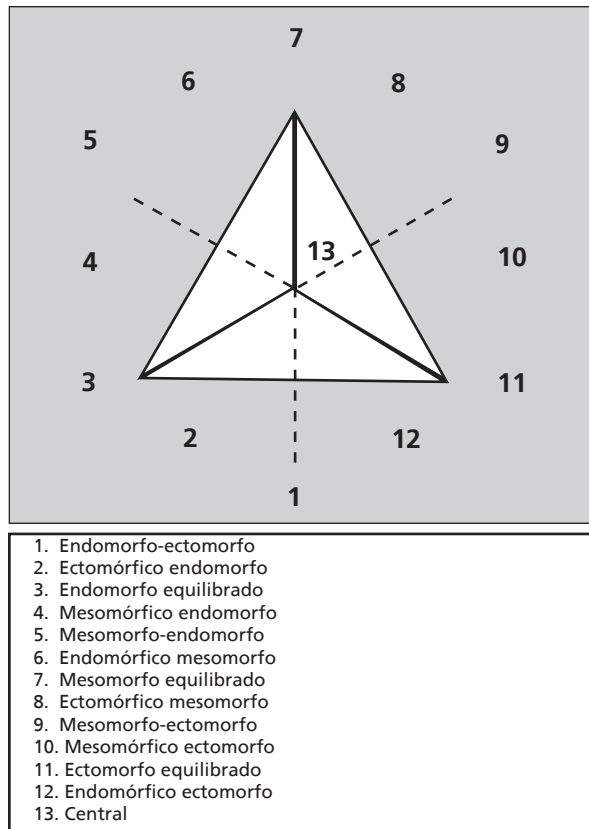


Figura 1. Categorías somatotípicas representadas en una somatocarta.

Informática y análisis estadístico

La recolección de datos para la valoración del somatotipo se realizó con el programa *Somatotype (calculation and analysis)* de Sweat Technologies. El tratamiento estadístico del somatotipo se realizó siguiendo las pautas sobre metodología y análisis propuestas por Heath y Carter. Se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado para comparar casos y controles en variables categóricas o cualitativas. En tablas de 2x2 se aportó la corrección de Yates. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las casillas tuvieron valores de frecuencia esperada por debajo de 5. Para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba no paramétrica de la *U* de Mann-Whitney. También se utilizaron técnicas de regresión logística binaria multivariada. Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS 16.0.

Resultados

Descripción y comparación de las variables sociodemográficas y farmacológicas

No se hallaron diferencias significativas según el sexo en cuanto a la edad (hombres: 34.5 años [DE = 9.8] vs. 42.8 años [DE = 8.1], $Z = 1.9$; $p = 0.063$; mujeres: 33.3 años [DE = 4.3] vs. 41.1 años [DE = 9.7]; $Z = 1.9$; $p = 0.063$), nivel educativo, estado civil, situación laboral o toma de antidepresivos y benzodiazepinas (Tabla 1).

El grupo de casos presentó los siguientes subtipos de esquizofrenia: paranoide, 80%; indiferenciado, 5%; residual, 5%, y esquizoafectivo, 10%. En el grupo control, un 95% era de subtipo paranoide y un 5%, desorganizado. En este mismo grupo, un 60% tenía trastorno de pánico sin agorafobia; un 15%, trastorno de pánico con

Tabla 1. Comparación de las variables sociodemográficas y farmacológicas en casos (n = 20) y controles (n = 20) según el sexo.

	Hombres		X ²	p	Mujeres		X ²	p
	Casos n (%)	Controles n (%)			Casos n (%)	Controles n (%)		
Sin estudios	0	1 (10%)	5,14	n.s.	0	2 (20%)	2,5	n.s.
Primarios	3 (30%)	6 (60%)			3 (30%)	3 (30%)		
Secundarios	4 (40%)	3 (30%)			5 (50%)	3 (30%)		
Universitarios	3 (30%)	0			2 (20%)	2 (20%)		
Soltero o separado	9 (90%)	8 (80%)	0	n.s.	7 (70%)	8 (80%)	0	n.s.
Casado o en pareja	1 (10%)	2 (20%)			3 (30%)	2 (20%)		
Parado o incapacitado	5 (50%)	9 (90%)	2,14	n.s.	4 (40%)	8 (80%)	1,87	n.s.
Activo	5 (50%)	1 (10%)			6 (60%)	2 (20%)		
Antidepresivos	7 (70%)	3 (30%)	3,2	n.s.	3 (30%)	2 (20%)	0,27	n.s.
Benzodiazepinas	6 (60%)	2 (20%)	3,33	n.s.	5 (50%)	6 (60%)	0,2	n.s.

X², Prueba de *chi* al cuadrado (corregido con Yates o Fisher en tablas 2x2).

agorafobia; un 5%, agorafobia sin trastorno de pánico, y un 20%, fobia social.

Descripción y comparación de las variables psicopatológicas y somáticas

No se hallaron diferencias significativas entre casos y controles en la subescala positiva (13.7 [6.4] vs. 12.8 [6.3]; U = 154; p = 0.603), en la subescala negativa (17.9 [7.9] vs. 15.5 [5.2]; U = 148; p = 0.483) y en el total de la escala PANSS (32.9 [12.2] vs. 31.7 [11.1]; U = 166; p = 0.879). El grupo de casos puntuó significativamente más que el grupo control en la escala de ansiedad social LSAS (56.2 [26.4] vs. 37.9 [20.1]; U = 105.5; p = 0.028) y en la escala de adaptación social SASS (32.8 [5.5] vs. 27.9 [6.6]; U = 106; p = 0.018). La prevalencia de hiperlaxitud en el grupo de casos fue del 45%, frente al 10% en el grupo control (*chi* al cuadrado = 6.14; p = 0.031).

En los hombres, la distribución de los biotipos en las categorías somatotípicas para el grupo de casos fue la siguiente: ectomórfico endomorfo, 20%; mesomórfico endomorfo, 40%; mesomorfo-endomorfo, 30%; endomórfico mesomorfo, 10%. Para el grupo control: ectomórfico endomorfo, 10%; mesomórfico endomorfo, 60%; mesomorfo-endomorfo, 30%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las distribuciones entre ambos grupos (*chi* al cuadrado = 1.73; p = 0.630). En el análisis de los componentes por separado, los hombres con esquizofrenia y ansiedad comórbida puntuaron significativamente más que los controles en la escala de ectomorfismo (Tabla 2). Igualmente, los casos

Tabla 2. Comparación de las variables somáticas y de los componentes del somatotipo según el sexo en casos (n = 20) y controles (n = 20).

	Hombres		U	p	Mujeres		U	p
	Casos	Controles			Casos	Controles		
Endomorfismo	5.9 (1.7)	5.9 (1.9)	49	n.s.	6.4 (1.3)	8 (1.6)	18	0.016
Mesomorfismo	4.1 (2.3)	4.1 (2.6)	44.5	n.s.	4.8 (1.3)	5.3 (2.6)	45	n.s.
Ectomorfismo	1.7 (1)	0.7 (0.7)	20	0.023	1.1 (0.9)	0.6 (1.5)	17	0.009
Altura	178.5 (6.7)	170.9 (6.9)	19.5	0.021	163.3 (6.1)	161.2 (6.9)	43.5	n.s.
Peso	81.9 (8.3)	84.2 (15.6)	45	n.s.	68.9 (11.9)	78 (13.9)	26	n.s.
Pliegue del tríceps	17 (9.8)	19.8 (11.8)	47	n.s.	24.1 (6)	30 (8.5)	33	n.s.
Pliegue subescapular	18.6 (6.7)	22.9 (9.6)	34.5	n.s.	20.2 (7)	31.9 (10.6)	16	0.01
Pliegue supraillaco	30 (11.6)	23.1 (10)	32.5	n.s.	22.3 (9.4)	28.7 (9.5)	31	n.s.
Pliegue del gemelo	15.7 (11)	23.2 (15)	37.5	n.s.	24 (7.2)	32 (12.3)	24.5	n.s.
Perímetro del brazo	31.2 (8.2)	32.9 (4.4)	46.5	n.s.	31.2 (2.7)	32.1 (4.5)	40.5	n.s.
Perímetro del gemelo	36.4 (8.4)	37.5 (4.6)	35.5	n.s.	37.8 (3.1)	39 (4)	42.5	n.s.
Diámetro del húmero	6.1 (1.5)	5.5 (1.7)	39.5	n.s.	5.8 (0.7)	5.8 (1.1)	46.5	n.s.
Diámetro del fémur	9.2 (1.7)	9.2 (1.4)	40.5	n.s.	9.2 (0.7)	9.5 (1.7)	49	n.s.

U, prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

puntuaron significativamente más en la escala de hiperlaxitud articular (3.3 [2.4] vs. 1.1 [0.9]; U = 21; p = 0.025) y menos en la escala de anomalías físicas menores (2.7 [2] vs. 6 [2]; U = 14.5; p = 0.007).

Entre las mujeres, la distribución de los biotipos en las categorías somatotípicas para el grupo de casos fue la siguiente: mesomórfico endomorfo, 80%; endomórfico mesomorfo, 10%; central, 10%. Para el grupo control: endomorfo-ectomorfo, 10%; mesomórfico endomorfo, 80%; endomórfico mesomorfo, 10%. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las distribuciones entre ambos grupos (*chi*

al cuadrado = 1.73; p = 0.630). Sin embargo, las pacientes con esquizofrenia y ansiedad comórbida puntuaron más de forma significativa en ectomorfismo y menos en endomorfismo (Tabla 2). En cuanto a la hiperlaxitud y las anomalías físicas menores, los casos puntuaron significativamente más en la escala de hiperlaxitud articular (4.4 [1.6] vs. 2.1 [2]; U = 19; p = 0.017), sin hallar diferencias en la escala de Waldrop (3.4 [2.5] vs. 3.1 [2.8]; U = 46; p = 0.758).

Para clarificar el valor relativo de las variables somáticas en relación con presentar un trastorno de ansiedad comórbida, se construyó un modelo de regresión logística multivariado con la comorbilidad ansiosa como variable dependiente dicotómica (caso/no caso), y como variables independientes, la edad, la laxitud articular, la puntuación en la escala de anomalías físicas menores y los valores de endomorfismo, mesomorfismo y ectomorfismo. Tras ajustar por edad, la comorbilidad ansiosa resultó relacionada de manera independiente con el grado de laxitud articular (OR: 2.2; IC 95%: 1.36-3.54; p = 0.001) (a más laxitud, mayor probabilidad de presentar un trastorno de ansiedad comórbida) y con las anomalías físicas menores (OR = 0.65; IC 95%: 0.45-0.93; p = 0.019) (a más anomalías, menor probabilidad de padecer un trastorno de ansiedad comórbida).

Para comprobar el valor relativo de las variables psicopatológicas en relación con la hiperlaxitud articular se realizó un modelo de regresión logística multivariada, con la laxitud articular como variable dependiente dicotómica (caso/no caso) y las puntuaciones en las escalas de ansiedad social, de adaptación social y de sintomatología positiva y negativa como variables independientes. Se ajustó el modelo por sexo y edad. Se observó que la hiperlaxitud articular se asociaba de manera independiente con una mayor puntuación en la escala de ansiedad social LSAS (OR: 1.1; IC 95%: 1.02-1.2; p = 0.018). No se halló asociación para el resto de las variables independientes.

Discusión

Nuestros resultados muestran que, en la esquizofrenia, al igual que en otros estudios,¹⁶ la asociación entre la hiperlaxitud articular y los trastornos de ansiedad es similar a la asociación encontrada en población no clínica y en pacientes con trastornos de ansiedad. Tanto en

hombres como en mujeres, los pacientes con esquizofrenia y ansiedad comórbida presentan un mayor grado de laxitud articular. En sujetos con esquizofrenia, la hiperlaxitud articular se asocia con el hecho de padecer comorbilidad con un trastorno de ansiedad y con una mayor puntuación en la escala de ansiedad social.

Tanto entre los hombres como entre las mujeres, los pacientes con esquizofrenia y trastornos de ansiedad presentan una tendencia hacia un mayor ectomorfismo (y menor endomorfismo), es decir hacia una mayor linealidad corporal. Este hallazgo sugiere que la asociación entre trastornos de ansiedad y mayor ectomorfismo descrita en otros estudios¹⁰ se sostiene en pacientes con esquizofrenia y ansiedad comórbida. Probablemente, los pacientes con ansiedad comórbida tienen mayor tendencia al ectomorfismo por una mayor flexibilidad de las fibras de colágeno, propia del SHA.

Debemos comentar las limitaciones de este estudio. En primer lugar, el bajo número de casos y controles deja claro el carácter exploratorio del estudio y dificulta la validez externa de los resultados. Igualmente, esto ha limitado sobre todo los análisis que implican el estudio de asociaciones entre características somáticas y clínicas. Sin embargo, ha permitido confirmar hipótesis de otros autores y observar tendencias para estudios posteriores en el campo de la morfometría. Evidentemente, la calidad del estudio hubiera mejorado con investigadores "ciegos" a las medidas somáticas y psicopatológicas. Finalmente, tampoco se han estudiado variables genéticas o de neuroimágenes, las cuales habrían aportado una mayor fiabilidad a los resultados.

La explicación de esta relación entre el SHA y la ansiedad todavía no está clara, aunque se ha publicado un hallazgo genético común.²⁰ Otra hipótesis es el desequilibrio del sistema nervioso vegetativo o disautonomía. En un estudio reciente llevado a cabo en una consulta ambulatoria de reumatología, la mayoría de los pacientes con SHA presentaron

diversos síntomas de disfunción del sistema nervioso vegetativo tales como palpitaciones, malestar en el pecho, sensación de falta de aire, mareo y sofocos.²¹ Estas mismas manifestaciones coinciden con los síntomas físicos típicos de la ansiedad. En otro estudio, los pacientes esquizofrénicos con alta actividad autonómica presentaron síntomas más positivos y de más gravedad. Desafortunadamente, los trastornos de ansiedad no se abordaron específicamente.²²

En nuestro estudio, quizá por el bajo número de participantes en la muestra, no hemos hallado relación entre las variables somáticas con la sintomatología positiva o negativa de la esquizofrenia. La menor proporción de anomalías físicas menores en los pacientes con esquizofrenia y ansiedad sólo ha podido ser hallada en los hombres, quizá por el marcado dimorfismo sexual que presentan.²³ En todo caso, un subgrupo de esquizofrenia, con la hiperlaxitud como marcador clínico, tendría tanto implicaciones pronósticas como terapéuticas. Por ejemplo, estos pacientes podrían tener una mayor probabilidad de presentar un trastorno de ansiedad comórbido. Esta comorbilidad en la esquizofrenia se asocia con sintomatología positiva más grave, una mayor utilización de recursos y peor calidad de vida.²⁴ Además, los pacientes con esquizofrenia y ansiedad comórbida responden bien a las benzodiazepinas y a los antidepresivos en dosis similares a aquellas utilizadas en pacientes con trastornos de ansiedad no complicados.²⁵ A pesar de esto, la ansiedad comórbida en la esquizofrenia a menudo no se reconoce o no se trata adecuadamente.²⁴

Las medidas somáticas como el hábito corporal, la laxitud articular o las anomalías físicas menores pueden ser útiles a la nosología para identificar subgrupos de enfermedades como en la esquizofrenia, o como potenciales indicadores de riesgo de enfermedad mental. Esto supone un beneficio frente a otras modalidades más tecnológicas, invasivas y costosas; por lo tanto, abren un camino hacia la exploración física en el campo de la psiquiatría.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; SHA, síndrome de hiperlaxitud articular; DSM-IV-TR, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; SCID-I, *Structured Clinical Interview for DSM-IV*; PANSS, Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (*Positive and Negative Syndrome Scale*); LSAS, Escala de Liebowitz de Ansiedad Social (*Liebowitz Social Anxiety Scale*); SASS, Escala Autoaplicada de Adaptación Social (*Social Adaptation Self-evaluation Scale*).

Autoevaluación del artículo

La investigación en psiquiatría trata de hallar marcadores biológicos que permitan a los clínicos diagnosticar enfermedades mentales o bien predecir su futura aparición en la vida de las personas. Algunos de estos marcadores propuestos son de fácil manejo, no costosos ni invasivos y permiten su fácil aplicabilidad en la clínica diaria.

¿Qué marcador biológico se ha mostrado útil y eficaz en la detección de los trastornos de pánico y fobias?

A, Lactato en sangre; B, Hiperlaxitud articular; C, Niveles de adrenalina; D, Niveles de serotonina intersinápticos; E, estudio genético del cromosoma 13.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/130064

Cómo citar este artículo

Pailhez Vindual G, Villoria Sistach B, Picado Rossi M, Bergé Baquero D, Martín López LM, Bulbena Vilarrasa A. Somatotipo ectomórfico e hiperlaxitud articular como marcadores potenciales para la ansiedad comórbida en la esquizofrenia. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(5):4-9, Sep 2015.

How to cite this article

Pailhez Vindual G, Villoria Sistach B, Picado Rossi M, Bergé Baquero D, Martín López LM, Bulbena Vilarrasa A. Ectomorphic somatotype and joint hypermobility as a potential markers for co-morbid anxiety in schizophrenia. *Trabajos Distinguidos Neurología* 4(5):4-9, Sep 2015.

Bibliografía

1. Carter JEL, Heath BH. Somatotyping. Development and applications. New York: Cambridge University Press, 1990.
2. Pinillos JL, López Piñero JM, García Ballester L. Constitución y personalidad. Historia y teoría de un problema. Consejo Superior Investigaciones Científicas, Madrid, 1966.
3. Pailhez G, Bulbena A. Body shape and psychiatric diagnosis revisited. *Int J Psychiatr Clin Pract* 00:1-8, 2010.
4. Kretschmer E. Körperbau und character. J. Springer, Berlin, 1921.
5. Sheldon WH. The varieties of human temperament. Harper, Nueva York, 1942.
6. Sheldon WH. The varieties of human physique. Harper, Nueva York, 1940.
7. Singer K, Chang PT, Hsu GL. Physique, personality and mental illness in the Southern Chinese. *Br J Psychiatry* 121(562):31-9, 1972.
8. Singer K, Lieh-Mak F, Ng ML. Physique, personality and mental illness in Southern Chinese women. *Br J Psychiatry* 129:24-37, 1976.
9. Bridges PK, Jones MT. Relationships between some psychological assessments, body-build, and physiological stress responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36(5):839-45, 1973.
10. Bulbena A, Martín-Santos R, Porta M, y col. Somatotype in panic patients. *Anxiety* 2(2):80-5, 1996.
11. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints*. Springer-Verlag, Londres, 1999.
12. García-Campayo J, Asso E, Alda M. Joint hypermobility and anxiety: the state of the art. *Curr Psychiatry Rep* 13(1):18-25, 2011.
13. Bulbena A, Gago J, Pailhez G y cols. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *General Hospital Psychiatry* 33:363-70, 2011.
14. Sanches SH, Osório FL, Udina M, Martín-Santos R, Crippa JA. Anxiety and joint hypermobility association: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 34(Suppl 1):S53-60, 2012.
15. Bulbena A, Sperry L, Anguiano B, Pailhez G, Gago J. Joint hypermobility in schizophrenia: a potential marker for co-morbid anxiety. *Open Psychiatry J* 1:31-3, 2007.
16. Bulbena A, Anguiano B, Gago y cols. Panic/phobic anxiety in schizophrenia: A positive association with joint hypermobility syndrome. *Neurol Psychiatr Brain Res* 12:95-100, 2005.
17. Bulbena A, Duró JC, Porta M, Faus S, Vallescar R, Martín-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: Assembling criteria. *J Rheumatol* 19:115-22, 1992.
18. Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 15(1):91-9, 1989.
19. Anguiano B, Bulbena A, Basterreche E, Eguiluz I, Martín-Santos R. Adaptación española de la escala Waldrop de anomalías físicas menores. *Psiquiatría Biológica* 2:220-4, 1995.
20. Gratacós M, Nadal N, Martín-Santos R y cols. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a major susceptibility genetic factor for panic and phobic disorder. *Cell* 106:367-79, 2001.
21. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 115:33-40, 2003.
22. Zahn T, Picar D. Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 79(2-3):257-70, 2005.
23. Akabaliev VH, Sivkov ST. Sexual dimorphism in minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Comprehensive Psychiatry* 44(4):341-8, 2003.
24. Malo PM, Uriarte JJ. Schizophrenia and panic attacks. *Arch Neurobiol (Madr)* 54:11-13, 1991.
25. Lehman AF, Steinwachs DM. Patterns of usual care for schizophrenia: initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) client survey. *Schizophr Bull* 24(1):11-20, 1998.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Guillem Pailhez Vindual. Trabaja actualmente como psiquiatra coordinador de la Unidad de Ansiedad del Hospital del Mar, Barcelona. Es Doctor en neurociencia cognitiva por la Universidad Autónoma de Barcelona. Perteneció al Grupo de investigación en angustia, trastornos afectivos y esquizofrenia del IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques). Trabaja como profesor asociado en el Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Barcelona y es autor de varias publicaciones científicas en revistas españolas e internacionales.

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 - Correlatos Neuronales del Estilo Cognitivo y el Control Cognitivo Flexible

Shin G, Kim C

Kyungpook National University, Taegu, Corea del Sur

[Neural Correlates of Cognitive Style and Flexible Cognitive Control]

Neuroimage 11:378-385, 2015

Los sistemas de control cognitivo integran el pensamiento y la acción, y permiten adaptar la conducta al entorno con el fin de alcanzar los objetivos de cada individuo. Es posible que las diferencias individuales relacionadas con el control cognitivo se vinculen con la preferencia por un determinado estilo cognitivo.

Los sistemas de control cognitivo integran el pensamiento y la acción y permiten adaptar la conducta al entorno con el fin de alcanzar los objetivos de cada individuo. De acuerdo con la teoría de control del conflicto, el nivel de control cognitivo se adapta a los niveles transitorios de conflicto, en tanto que los estudios de neuroimágenes permitieron observar la disociación entre la corteza cingulada anterior (CCA), implicada en el control del conflicto, y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), encargada de su resolución.

Los resultados de diferentes estudios indicaron la presencia de diferencias individuales de adaptación al conflicto vinculadas con la edad, la memoria de trabajo y las emociones. También se sugirió una asociación entre el estilo cognitivo y la especificidad de la modalidad de procesamiento de la información. En este sentido, es posible que el estilo cognitivo se relacione con diferencias individuales de resolución de conflictos.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre el estilo cognitivo y la adaptación al conflicto. Con ese fin, los autores manipularon la prueba de Stroop y propusieron que los individuos que prefieren el estilo verbal presentarían un nivel superior de control cognitivo en comparación con los que prefieren un estilo visual debido a las diferencias relacionadas con el procesamiento verbal y del color. En consecuencia, el aumento de la preferencia por el estilo verbal se

acompañaría de un nivel superior de adaptación al conflicto y un efecto Stroop más acentuado. Asimismo, la activación neuronal asociada con el control cognitivo aumentaría en función de la preferencia por el estilo verbal. Es decir, la relación entre el estilo cognitivo y la CCA y la CPFDL indicaría que dicho estilo influye sobre la detección y la regulación del conflicto. En cambio, la relación con una de ambas regiones corticales indicaría que el estilo cognitivo influye sobre el control o la resolución del conflicto en presencia de un control cognitivo de carácter flexible.

Pacientes y métodos

Participaron 43 individuos sanos con una media de edad de 21.5 años, diestros, 20 de los cuales eran mujeres. La evaluación conductual consistió en la aplicación de una versión modificada de la prueba de Stroop de colores y palabras destinada a valorar la adaptación al conflicto. Las palabras presentadas se correspondieron con el nombre de los colores, en tanto que las letras utilizadas tuvieron seis colores diferentes. Las pruebas congruentes (CON) consistieron en la presentación de palabras que describían el mismo color de tinta empleado para escribirlas, en tanto que en las pruebas incongruentes (INC) el color y la palabra no coincidían. Además se incluyeron respuestas incorrectas que funcionaron como elementos de distracción. Los participantes debían elegir la respuesta correcta, que se correspondió con el color de la tinta y no con la palabra presentada.

La valoración del efecto de adaptación al conflicto tuvo lugar según la congruencia de dos pruebas consecutivas, de modo que las condiciones posibles fueron CON-CON (cC), CON-INC (cI), INC-CON (iC) e INC-INC (iI). La evaluación consistió en la presentación de dos sesiones de 40 pruebas en orden pseudoaleatorio. Durante su transcurso los participantes fueron evaluados mediante resonancia magnética funcional (RMNf). Una vez brindado el consentimiento para participar, se aplicó el *Object-Spatial-Verbal Cognitive Style Questionnaire* (OSIVQ) con el fin de evaluar las diferencias individuales relacionadas con la preferencia de un estilo cognitivo visual, espacial o verbal.

Resultados

La congruencia de las pruebas tuvo un efecto significativo sobre la precisión de las respuestas. Las

pruebas CON se asociaron con un nivel superior de precisión en comparación con las pruebas INC. En cambio, el efecto de la congruencia de la prueba aplicada en primera instancia no influyó sobre la precisión de la respuesta obtenida en la segunda prueba. No se halló una correlación entre la precisión y el estilo cognitivo.

La velocidad de realización de las pruebas fue mayor en los individuos que habían realizado pruebas CON en un primer momento en comparación con los que habían realizado pruebas INC. Además, la ejecución de las pruebas en la condición cC fue significativamente más rápida en comparación con la de las pruebas en la condición iC. No se hallaron diferencias significativas entre las condiciones cl e il. Puede señalarse, entonces, que la adaptación al conflicto tuvo lugar principalmente ante la aplicación de las pruebas CON.

La preferencia por el estilo cognitivo verbal se asoció con una adaptación superior en las pruebas CON.

Las pruebas INC activaron regiones cerebrales frontales más amplias en comparación con las pruebas CON. La comparación directa entre el desempeño durante las pruebas INC y CON permitió definir regiones de interés: la CCA, la CPFDL bilateral, el preuño izquierdo y el giro fusiforme izquierdo. La activación más acentuada se produjo en el giro frontal inferior y el medio. Se halló una correlación positiva entre el puntaje Verbal-Visual y la adaptación neuronal durante la prueba CON en la CPFDL, el giro fusiforme y el preuño izquierdo. Los efectos de la adaptación neural durante la prueba CON en el giro fusiforme aumentaron a medida que lo hizo la preferencia por el estilo cognitivo verbal.

Este efecto no se produjo al considerar el estilo cognitivo visual.

Discusión

De acuerdo con los resultados, la adaptación al conflicto tuvo lugar principalmente ante la aplicación de las pruebas CON en comparación con lo observado al aplicar las pruebas INC. También se observó que, a medida que aumentó la preferencia por el estilo cognitivo verbal, aumentó la adaptación al conflicto durante las pruebas CON.

La exploración mediante diagnóstico por imágenes indicó una relación positiva entre la preferencia por el estilo verbal y la adaptación neural durante la prueba CON a nivel del giro fusiforme izquierdo, la CPFDL izquierda y el preuño izquierdo. Mientras que la relación observada en el giro fusiforme estuvo ocasionada principalmente por la preferencia por el estilo verbal, la relación observada a nivel del preuño se vinculó con la preferencia por el estilo visual.

En cambio, la correlación observada en la CPFDL no se asoció con la preferencia por ninguno de dichos estilos sino con el puntaje Verbal-Visual. Los autores sugieren que el nivel de control cognitivo requerido

durante la realización de las pruebas aumentó ante la preferencia por el estilo verbal, especialmente al aplicar las pruebas INC.

Es posible que la preferencia por el estilo verbal se asocie con un aumento del nivel de control requerido para procesar información relevante a fin de realizar una tarea determinada. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado por otros autores sobre la asociación entre el estilo cognitivo y los procesos empleados para el control cognitivo. Se sugiere que el estilo cognitivo cumple un papel importante en la determinación del nivel de adaptación al conflicto y que el control cognitivo depende, en cierta medida, del estilo cognitivo.

Los autores señalaron que el estilo cognitivo se asocia principalmente con la resolución de conflictos, pero no con la detección de estos. El diagnóstico por imágenes permitió observar una correlación significativa entre el estilo cognitivo y la adaptación al conflicto únicamente en las regiones de interés ubicadas en el hemisferio cerebral izquierdo. Esta lateralización podría reflejar el procesamiento verbal requerido para la realización de las tareas.

Conclusión

La preferencia de los individuos por un estilo cognitivo determinado influiría sobre la regulación del conflicto al amplificar el nivel de procesamiento neuronal necesario para realizar una tarea.

Es posible que las diferencias individuales relacionadas con el control cognitivo implicado en la resolución de conflictos se vinculen, al menos parcialmente, a la preferencia por un determinado estilo cognitivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148027

2 - Heterogeneidad en Pacientes con Enfermedad de Parkinson: Análisis Conjunto y Asociación Genética

Ma L, Chan P, Feng T y colaboradores

Capital Medical University, Beijing, China

[Heterogeneity Among Patients With Parkinson's Disease: Cluster Analysis and Genetic Association]

Journal of the Neurological Sciences 35:141-145, 2015

La enfermedad de Parkinson incluye características heterogéneas. Se sugiere la existencia de subtipos de la enfermedad cuya identificación es importante para poder aplicar tratamientos fundamentados e individualizados.

Las características de la enfermedad de Parkinson (EP) son heterogéneas. De hecho, se sugiere la existencia de subtipos de la enfermedad cuya identificación

es importante para poder aplicar tratamientos fundamentados. Los subtipos de EP identificados hasta el momento se definieron según la edad de inicio y los síntomas motores. No obstante, la realización de análisis conjuntos también es útil para definir subtipos de EP, por ejemplo, la EP de inicio tardío y progresión rápida, o la EP de inicio temprano y progresión lenta.

También se propuso que la interacción entre factores genéticos y no genéticos determina la obtención de diferentes subtipos de EP.

El objetivo del presente estudio fue identificar los subtipos de EP según las características motoras y no motoras mediante la realización de un análisis conjunto. También se evaluó la asociación entre los subtipos hallados y determinadas variantes de los genes *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) y *GBA* (glucocerebrosidasa beta).

Pacientes y métodos

Se incluyeron 1510 pacientes con EP que integraban la cohorte del *Chinese National Consortium on Neurodegenerative Diseases* (CNCPD) creada por el *Chinese Parkinson Study Group* (CPSG). El análisis genético se realizó en 852 de esos pacientes con el fin de evaluar las variantes G2385R y R1628P del gen *LRRK2* y la variante L444P del gen *GBA*.

Los pacientes fueron evaluados mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale I-IV* (UPDRS I-IV). El estadio de la EP se definió según la escala de Hoehn y Yahr (HY). También se registró la edad de inicio y la duración de la enfermedad. La *Mini Mental State Examination* (MMSE) permitió valorar la disfunción cognitiva global, en tanto que la gravedad de la depresión se valoró mediante la aplicación de la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMD). Finalmente, los pacientes completaron el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) para conocer la calidad y los trastornos del sueño.

Resultados

La población evaluada incluyó a 914 hombres y 596 mujeres de una media de edad de 66.7 ± 10.5 años cuya enfermedad había comenzado cuando tenían una media de edad de 57.6 ± 10.9 años. La duración de la EP fue de 63.9 meses. El análisis conjunto permitió identificar cuatro grupos de pacientes.

El grupo 1 incluyó al 31.1% de los pacientes con EP y se caracterizó por síntomas motores graves y síntomas no motores moderados. Estos pacientes presentaron la enfermedad de mayor duración y el puntaje más elevado correspondiente a la hipocinesia, la rigidez, la inestabilidad postural y trastornos del equilibrio, y las complicaciones del tratamiento con levodopa.

Este grupo se definió como "sin temblor dominante". El grupo 2 se caracterizó por la progresión rápida y el inicio tardío de la enfermedad, e incluyó a 46 pacientes. La

media de edad de inicio de la EP fue de 63.9 años. En este grupo se observó una alteración cognitiva leve y síntomas depresivos.

Los pacientes incluidos en el grupo 3 representaron el 51.5% de la población evaluada y presentaron síntomas motores puros. En este caso la edad de inicio fue de 57.3 años y la alteración motora fue relativamente leve, en tanto que no se observaron síntomas no motores. Finalmente, el grupo 4 incluyó al 13% de los pacientes. En este caso la edad de inicio fue de 57 años. El temblor fue una característica dominante, al igual que la progresión lenta de la enfermedad. Los pacientes presentaban síntomas motores leves en ausencia de alteración cognitiva, trastornos del sueño, síntomas depresivos y estreñimiento.

El análisis genético permitió detectar a 28 pacientes con el genotipo *LRRK2 R1628P*, 86 con el genotipo *LRRK2 G2385R* y 23 con el genotipo *GBA L444P*. Dichos genotipos y frecuencias alélicas presentaron equilibrio de Hardy-Weinberg, a excepción del genotipo G2385R, que fue excluido del este análisis.

La presencia del alelo *GBA L444P* se asoció con una edad más temprana de inicio de la EP y con un puntaje más elevado en la escala HAMD. La distribución genotípica y la frecuencia alélica fueron similares al comparar los 4 subtipos de EP. Este hallazgo también se observó al evaluar los genotipos *GBA L444P*. No se hallaron diferencias en cuanto al sexo de los pacientes incluidos en los 4 grupos.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los polimorfismos genéticos evaluados no se correlacionaron con los subtipos de EP identificados por los autores. Los hallazgos coincidieron parcialmente con lo informado en otros estudios.

La inestabilidad postural y los trastornos del equilibrio se asociaron con el deterioro cognitivo, el riesgo elevado de depresión y el curso progresivo de la EP. Esto se debería al nivel superior de cuerpos de Lewy en estos enfermos.

Como ya se mencionó, los resultados de los diferentes estudios realizados mediante análisis conjuntos, incluido el presente estudio, fueron heterogéneos.

Esto podría deberse a las características de los pacientes incluidos, al perfil sintomático considerado y a la metodología estadística aplicada. Los hallazgos nos permiten asociar los perfiles genéticos evaluados con los subtipos de EP identificados, lo cual se relacionaría con la edad baja de inicio de la EP en la población evaluada, el sesgo de selección vinculado con la evaluación de los pacientes atendidos en el ámbito hospitalario, los polimorfismos genéticos investigados y la cantidad de pacientes evaluados desde el punto

de vista genético. La clasificación de los pacientes según el subtipo de EP puede resultar útil para aplicar estrategias terapéuticas individualizadas. Los resultados del presente estudio permiten indicar la presencia de cuatro subtipos de EP, aunque dichos subtipos no se relacionaron con las variantes genéticas evaluadas.

Es necesario contar con más estudios al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148028

3 - La Metabolómica de Resonancia Magnética Nuclear del Líquido Cefalorraquídeo Permite Distinguir entre la Enfermedad de Parkinson y los Controles

Öhman A, Forsgren L

Umea University, Umea, Suecia

[NMR Metabonomics of Cerebrospinal Fluid Distinguishes Between Parkinson's Disease and Controls]

Neuroscience Letters 59:436-39, 2015

La metabolómica por resonancia magnética nuclear es una herramienta útil para identificar y cuantificar los metabolitos presentes en el líquido cefalorraquídeo, y puede ayudar a diferenciar las personas con enfermedad de Parkinson de individuos de control. Se identificaron tres metabolitos con concentraciones significativamente diferentes entre los grupos: alanina, creatinina y manosa, relacionados con el metabolismo energético y de la glucosa.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento neurodegenerativo, crónico y progresivo, en el que se observa una pérdida de neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia *nigra* y agregados intraneuronales ricos en sinucleína alfa (cuerpos de Lewy). En esta enfermedad se ven en ocasiones otras áreas del cerebro afectadas, un fenómeno importante para muchos de los síntomas motores y no motores del trastorno.

Si bien el diagnóstico de Parkinson requiere una evaluación completa del paciente, con criterios diagnósticos establecidos como los de la Sociedad Británica para esta enfermedad, existe el riesgo de errores diagnósticos, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad.

La metabolómica es el área que se enfoca en el análisis cuantitativo de metabolitos pequeños que son producidos por sistemas biológicos en respuesta a estímulos biológicos o manipulación genética. Los trastornos como el Parkinson, que cursan con hallazgos fisiopatológicos, afectan inevitablemente el metabolismo de los seres humanos, por lo que se observan variaciones en los patrones metabólicos de estos pacientes. La caracterización del metaboloma en muestras de líquidos corporales en pacientes con

Parkinson y controles podría potencialmente permitir identificar biomarcadores nuevos que ayuden al diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad, y generar información sobre las vías metabólicas y los mecanismos moleculares involucrados.

Si bien en varios estudios previos se caracterizó el metaboloma del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre en pacientes con enfermedad de Parkinson, en pocos casos se utilizó espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) en estado de solución, por lo que los autores emplearon esta técnica para cuantificar metabolitos en el LCR de individuos con esta enfermedad, en comparación con controles, con el fin de identificar nuevos biomarcadores que puedan ser útiles para el diagnóstico.

Métodos


Se tomaron muestras de LCR de diez pacientes (seis de sexo masculino) con enfermedad de Parkinson (diagnosticada mediante los criterios británicos). La media de edad de estos individuos era de 63 años (entre 37 y 77), la media de la duración de la enfermedad desde el primer síntoma motor, de 20.8 meses (entre 9 y 41) y la media del puntaje en la parte motora de la escala UPDRSIII, de 26.7 (entre 21 y 38), con una mediana de estadio de Hoehn-Yahr de 2 (entre 1 y 2.5). Seis de estos pacientes habían comenzado a recibir tratamiento dopaminérgico al momento de la toma de muestra.

Además, se obtuvieron muestras de este líquido de diez individuos del grupo control en los que este procedimiento hubiera sido indicado por otras causas distintas de las enfermedades neurodegenerativas (cefaleas, polineuropatía, dolor neurogénico, mareos, diplopía o fatiga); en este grupo la media de edad fue de 74 años (entre 68 y 79), y 3 eran mujeres. Se realizó espectrometría por RMN y análisis espectral con identificación y cuantificación de metabolitos (con 312 metabolitos incluidos en la base de datos) mediante métodos automatizados.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *t* de Student, la prueba de Wilcoxon, análisis multivariado y análisis de varianza.

Resultados

La calidad de los espectros registrados por la RMN y la alineación espectral fue excelente, lo que indica homogeneidad de las muestras de LCR. Se identificaron con seguridad 60 metabolitos, de los que 38 fueron cuantificados en todas las muestras. Se observaron levemente menores concentraciones de los metabolitos en los pacientes con enfermedad de

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

Parkinson, con una media de diferencia de 0.85 ± 0.30 (entre 0.35 y 2.13, $p = 0.004$) en comparación con los controles. Los métodos estadísticos univariados revelaron que la concentración de tres metabolitos (alanina, creatinina y manosa) era significativamente distinta ($p < 0.00132$).

El análisis multivariado confirmó una diferencia clara entre el grupo control y los individuos con Parkinson, con una correlación entre la presencia de la enfermedad y primer componente principal (32%), y nueve metabolitos fueron considerados importantes para la creación del modelo (alanina, creatinina, dimetilamina, glucosa, lactato, manosa, fenilalanina, ácido 3-hidroxiisobutírico y ácido 3-hidroxiisovalérico). Los tres metabolitos considerados significativamente diferentes entre los grupos mediante el análisis multivariado y univariado fueron la alanina, la creatinina y la manosa.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se utilizó el análisis de metabolómica por RMN para cuantificar metabolitos presentes en el LCR de 10 pacientes con enfermedad de Parkinson y 10 sujetos de control, y tras cuantificar 38 metabolitos diferentes se observó una menor concentración general en el primer grupo ($p = 0.004$). Mediante análisis univariado se identificaron tres metabolitos con concentraciones significativamente diferentes (menores en los pacientes con Parkinson) entre los grupos: alanina, creatinina y manosa. Estos tres estuvieron además incluidos entre los nueve metabolitos considerados importantes mediante el análisis multivariado.

La reducción de la creatinina en el LCR podría estar relacionada con alteraciones en el metabolismo energético, y la menor concentración de alanina, ácido láctico y glucosa podrían deberse a anomalías en el metabolismo de la glucosa.

En la esclerosis múltiple, otra enfermedad neurodegenerativa, se informaron previamente niveles reducidos de manosa (relacionada con el metabolismo de la glucosa) en el LCR.

Los autores afirman que la metabolómica por RMN representa una herramienta excelente y confiable para cuantificar metabolitos. No queda claro aún si estos metabolitos pueden ser utilizados como biomarcadores para Parkinson, pero los resultados son promisorios, y mejoran la comprensión de las vías metabólicas afectadas.

Los autores concluyen que la metabolómica por RMN es una herramienta útil para identificar y cuantificar

los metabolitos presentes en el LCR, y puede ayudar a diferenciar a sujetos con Parkinson de individuos de grupo control.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148029

4 - Prevención del Edema Cerebral y la Pérdida Neuronal Inducidos por el Estado de Mal Epiléptico mediante el Tratamiento Reiterado con Dosis Altas de Levetiracetam

Itoh K, Inamine M, Ishihara Y y colaboradores

Tokushima Bunri University, Nishihama; Hiroshima University, Hiroshima, Japón

[Prevention of Status Epilepticus-Induced Brain Edema and Neuronal Cell Loss by Repeated Treatment with High-Dose Levetiracetam]

Brain Research 1608:225-234, May 2015

El levetiracetam es un antiepiléptico de segunda generación y amplio espectro de acción cuya administración puede ser de utilidad para evitar el edema cerebral y la epilepsia secundaria al estado de mal epiléptico.

El estado de mal epiléptico (EE) constituye una emergencia neurológica. En ausencia de tratamiento puede provocar la muerte del paciente o generarle un daño permanente. Además, se asocia con la aparición posterior de epilepsia sintomática. En consecuencia, es fundamental la administración de antiepilépticos (AE) de primera línea lo antes posible.

Si bien el tratamiento clásico para los pacientes con EE son las benzodiazepinas, ante la falta de una respuesta apropiada es necesario administrar AE de segunda línea.

Según lo informado en diferentes estudios, los AE clásicos son efectivos para suprimir las crisis epilépticas en forma aguda, pero no previenen la aparición de epilepsia adquirida luego de un EE.

Esto se debería a que los mecanismos biológicos implicados en la aparición de la epilepsia adquirida serían diferentes de los mecanismos relacionados con la epilepsia primaria.

El levetiracetam es un AE de segunda generación y de amplio espectro empleado en los pacientes con epilepsia focal o generalizada. En la actualidad, se lo considera entre las opciones de segunda línea para administrar en caso de EE.

La información permite indicar que tiene un efecto neuroprotector y puede disminuir el riesgo de epilepsia adquirida, aunque los datos disponibles son limitados.

El presente estudio se llevó a cabo en un modelo de epilepsia del lóbulo temporal inducida por el EE. Esta es una de las formas más frecuentes y resistentes de

epilepsia, y puede aparecer como consecuencia de un EE, entre otros cuadros.

El objetivo fue evaluar los efectos de la administración de dosis altas de levetiracetam en forma repetida una vez finalizado el EE debido a la administración de diazepam.

Resultados

De los 155 ratones evaluados, el 40% murió durante el EE y el 13% no presentó ese cuadro a pesar de la administración de pilocarpina. Sobrevivieron 73 ratones, en tanto que dos murieron luego del EE. Este estado se controló mediante la administración de diazepam. Los ratones que presentaron menos de cinco episodios de EE convulsivo no padecieron crisis recurrentes espontáneas durante los 28 días posteriores. Además, la mortalidad durante ese período fue de 38%, 12% y 40% con la administración de 250 mg/kg de levetiracetam, 500 mg/kg del fármaco o ningún tratamiento, respectivamente. La administración de 500 mg/kg de levetiracetam también se asoció con una disminución significativa de la frecuencia de las crisis recurrentes espontáneas convulsivas y no convulsivas. Esta disminución no se observó con la dosis de 250 mg/kg. Finalmente, el levetiracetam disminuyó la frecuencia de conductas agresivas.

Los ratones fueron evaluados mediante resonancia magnética (RM) durante el período de latencia posterior a la finalización del EE. A los dos días de evolución se observaron áreas hiperintensas en las regiones límbicas. También se halló un aumento de la intensidad de la señal en el hipocampo, la amígdala y la corteza piriforme, en tanto que el coeficiente de difusión aparente disminuyó significativamente en las regiones límbicas a las 3 horas de evolución, pero aumentó luego de dos días de finalizado el EE. Estos cambios no se produjeron con la administración de levetiracetam en dosis de 500 mg/kg.

Dado que los cambios mencionados se deberían al edema citotóxico y vasogénico, el levetiracetam en altas dosis tendría un efecto preventivo ante la aparición de edema cerebral en las regiones límbicas luego del EE.

En general, el edema vasogénico se asocia con la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

De acuerdo con los resultados, la administración de dosis múltiples de levetiracetam luego del EE inhibe en forma significativa el daño de la BHE. Asimismo, el fármaco disminuyó significativamente el contenido de agua en el tejido cerebral. Otro hallazgo destacable fue la prevención de la pérdida neuronal luego del EE en los animales tratados con dosis altas. Puede indicarse que tiene un efecto neuroprotector ante la pérdida de neuronas inducida por el EE.

Discusión

Los hallazgos obtenidos permiten señalar que el tratamiento con dosis altas y repetidas de levetiracetam una vez finalizado el EE tiene un efecto preventivo de la aparición de crisis recurrentes espontáneas, posiblemente debido a la disminución de la incidencia de edema cerebral y pérdida neuronal. La inhibición del proceso epileptogénico posterior al EE es fundamental para evitar la epilepsia adquirida. No obstante, los AE clásicos no son útiles para lograr dicha prevención. Esto indica que los mecanismos epileptogénicos difieren frente a los mecanismos responsables de la aparición de crisis en los pacientes con epilepsia primaria, aunque la información al respecto es limitada. El levetiracetam tiene un mecanismo de acción particular y un espectro de acción amplio que permiten obtener un efecto preventivo ante la aparición de epilepsia adquirida. Sin embargo, los resultados de los estudios son heterogéneos, posiblemente debido a los diseños aplicados.

Debe considerarse que el edema cerebral citotóxico y vasogénico constituye uno de los mecanismos principales responsables de la mortalidad de los pacientes epilépticos y de la aparición de epilepsia adquirida.

El inicio del edema vasogénico se produjo en forma posterior al edema citotóxico. En consecuencia, la pérdida de la integridad de la BHE podría ser generada por los mecanismos citotóxicos iniciales.

Esta secuencia de acontecimientos se asociaría con la muerte neuronal. Los resultados obtenidos permiten indicar los beneficios del tratamiento con dosis elevadas y reiteradas de levetiracetam como protección ante la aparición de edema vasogénico y citotóxico, y de epilepsia secundaria. Es necesario contar con más estudios al respecto.

Conclusión

El tratamiento con dosis elevadas y reiteradas de levetiracetam inhibe el edema cerebral, y evita el daño cerebral y la aparición de crisis epilépticas luego de un EE.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148034

5 - El Depósito de Beta Amiloide se Asocia con un Aumento de la Actividad y la Atrofia del Hipocampo y con la Progresión Clínica en Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve

Huijbers W, Mormino E, Sperling R y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Amyloid-Beta Deposition in Mild Cognitive Impairment is Associated with Increased Hippocampal Activity, Atrophy and Clinical Progression]

Brain 138(4):1023-1035, Abr 2015

La actividad del hipocampo y el depósito de beta amiloide en pacientes con deterioro cognitivo leve se asocian con el nivel de disfunción cognitiva y con la evolución hacia la enfermedad de Alzheimer y constituyen blancos terapéuticos potenciales.

Si bien generalmente se considera que el deterioro cognitivo leve (DCL) es el pródromo de la enfermedad de Alzheimer (EA), el cuadro de DCL es heterogéneo en términos de progresión hacia la demencia. De hecho, muchos de los pacientes con DCL no presentan características de EA en la anatomía patológica. Según lo informado en algunos estudios realizados mediante resonancia magnética funcional (RMNf), el aumento de la actividad del hipocampo se asocia con un aumento del riesgo de EA. Asimismo, en pacientes con DCL, el aumento de dicha actividad se vinculó con progresión clínica y atrofia cortical.

En el presente estudio se evaluó la asociación entre el depósito de beta amiloide (Ab), la actividad y la atrofia del hipocampo, el funcionamiento cognitivo y la progresión clínica en pacientes con DCL. Los autores propusieron en primer lugar que los pacientes con DCL y un nivel elevado de depósitos de Ab (grupo Ab+) presentarían un aumento de la actividad del hipocampo durante la realización de una prueba de codificación de la memoria asociativa en comparación con los pacientes sin depósitos de Ab (grupo Ab-).

En segundo lugar, se sugirió que la presencia de DCL y Ab se asociaría con una atrofia del hipocampo, un deterioro cognitivo y una progresión clínica más rápidos en comparación con lo observado en ausencia de depósitos de Ab.

Pacientes y métodos

Participaron 31 adultos mayores con DCL amnésico evaluados mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y RMNf incluidos en un estudio sobre envejecimiento y EA. La memoria objetiva se evaluó mediante la *Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory Test delayed recall* (LMIIa). Sólo se

incorporaron pacientes con trastornos mnésicos y buen desempeño cotidiano. Este último se evaluó mediante el *Functional Activities Questionnaire*, en tanto que la *Clinical Dementia Rating* (CDR) permitió descartar la demencia. También se aplicó la *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

El período de seguimiento tuvo una duración de 3 años e incluyó la aplicación de la MMSE y de la *CDR Sum of Boxes* (CDRSB) con el fin de evaluar la progresión clínica. La aparición de EA fue analizada por profesionales experimentados mediante la evaluación clínica y la aplicación de diferentes escalas neuropsicológicas y del *Functional Activities Questionnaire*.

El análisis efectuado incluyó la información correspondiente a 33 pacientes evaluados mediante RMNf durante la realización de una prueba de codificación de memoria asociativa que consistió en la asociación de rostros y nombres. Finalmente, el depósito de Ab fue evaluado mediante un protocolo estandarizado de PET.

Resultados

De acuerdo con lo observado al inicio del estudio, el grupo Ab+ presentó un nivel superior de actividad del hipocampo, un volumen del hipocampo menor y un resultado más desfavorable ante la aplicación de la MMSE, de la CDRSB y de la LMIIa en comparación con el grupo Ab-.

La actividad del hipocampo tuvo una tendencia longitudinal de disminución en todos los pacientes. Si bien el grupo Ab+ mostró una actividad del hipocampo superior en comparación con el grupo Ab-, el cambio de actividad observado mediante la RMN a medida que transcurrió el tiempo no difirió entre ambos grupos.

El volumen del hipocampo y el puntaje de la MMSE disminuyeron significativamente con el correr del tiempo en ambos grupos. Sin embargo, el grupo Ab+ presentó un índice de atrofia más elevado y una disminución más acentuada de dicho puntaje a medida que transcurrió el tiempo. La aplicación de la CDRSB indicó un empeoramiento en todos los pacientes y una progresión más notoria en el grupo Ab+. Los resultados mencionados tuvieron lugar incluso al considerar el sexo y la edad.

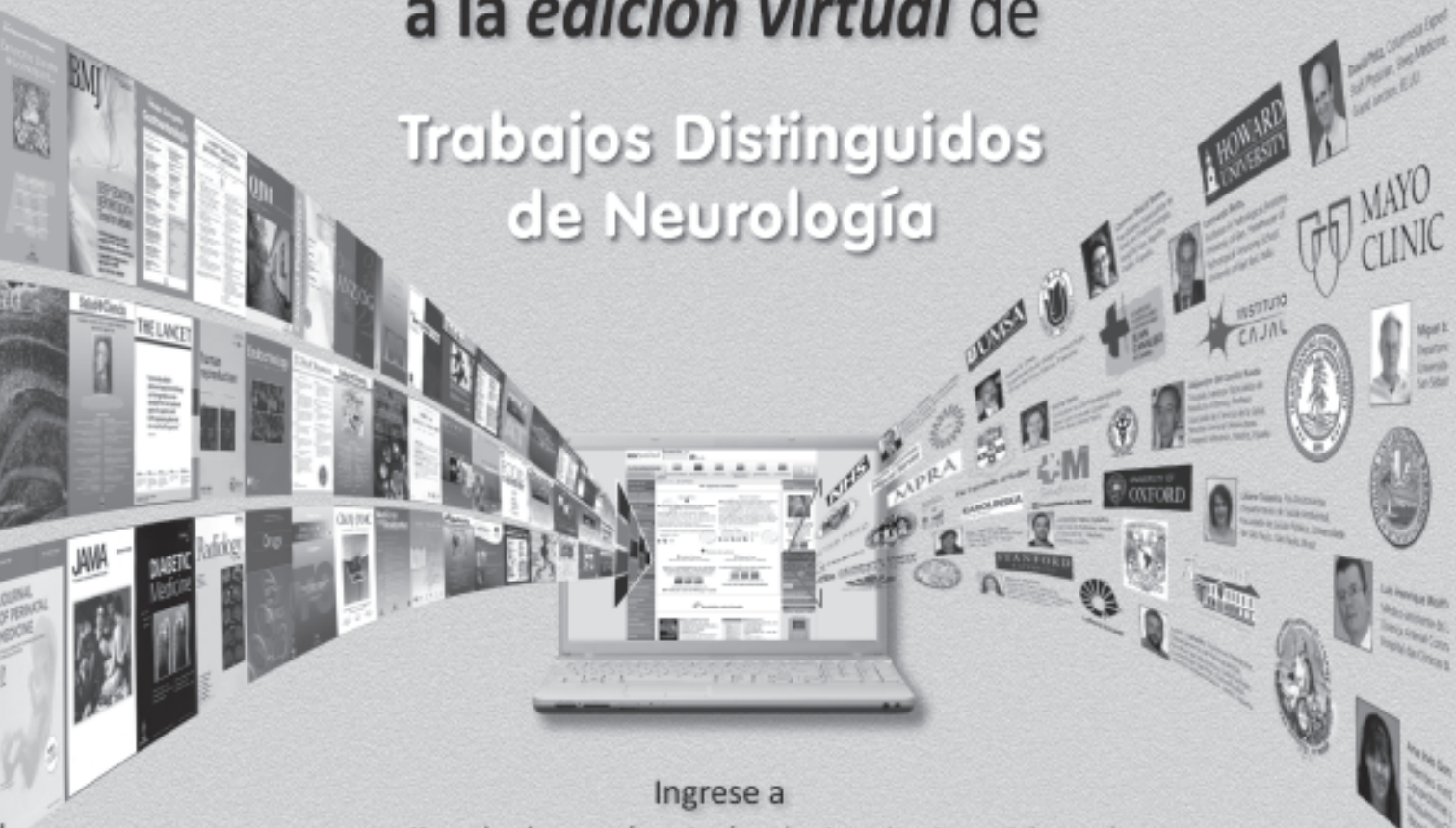
Tanto la disminución del volumen del hipocampo como la edad mayor se asociaron con la obtención de resultados más desfavorables ante la aplicación de la CDRSB, especialmente en el grupo Ab+.

Puede indicarse que el depósito de Ab constituyó el predictor independiente de progresión clínica más notorio. La activación del hipocampo observada al inicio del estudio también se asoció con la progresión clínica superior ante la aplicación de la CDRSB.

De acuerdo con lo observado durante los 3 años de seguimiento, 9 de los 33 pacientes con DCL

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

presentaron EA. El período medio de progresión hacia la demencia fue de 19.3 meses. Siete de esos pacientes pertenecían al grupo Ab+.

Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos sobre el aumento de la actividad del hipocampo ante la evaluación mediante RMNf en pacientes con DCL permiten indicar que el depósito de Ab es un factor importante a la hora de analizar la información disponible en la bibliografía científica. Más allá del efecto del Ab, el nivel de deterioro cognitivo tendría efecto sobre el aumento de la actividad del hipocampo. De todos modos, el depósito de Ab constituye un factor clave que se asocia tanto con el aumento de la actividad del hipocampo como con la progresión clínica. Puede indicarse que los pacientes con DCL y depósitos de Ab tienen más probabilidades de evolucionar hacia la demencia vinculada con la EA. Además, tanto la actividad como el volumen del hipocampo estuvieron influenciados por el depósito de Ab, en tanto que dicha actividad se vería afectada por el volumen del hipocampo. Los autores sugieren que el depósito de Ab contribuye con el aumento de la actividad del hipocampo, posiblemente desde etapas anteriores a la aparición del DCL. No obstante, la atrofia del hipocampo que aumenta durante el curso del DCL contribuye con la disminución de la actividad del hipocampo.

El aumento de la actividad del hipocampo predijo el deterioro cognitivo de los pacientes con DCL en presencia de atrofia y depósito de Ab.

Según indicaron los autores, el aumento de la actividad del hipocampo en presencia de depósitos de Ab indicaría el inicio del deterioro mnésico y predeciría una disfunción cognitiva más acelerada. De todos modos, esta hipótesis debería ser evaluada mediante estudios longitudinales adicionales. De acuerdo con lo informado en diferentes estudios, el aumento de la actividad en la RMNf representa una compensación neuronal ante el depósito de Ab.

Es posible que en presencia de DCL, el aumento de la actividad del hipocampo sea de carácter compensatorio y coincida con el aumento de la actividad de la red neuronal por defecto. No obstante, también se informó que la hiperactividad del hipocampo se vincula con un aumento de la frecuencia de atrofia cortical y con un deterioro cognitivo más rápido.

Los autores consideran que ambas teorías son probables y no excluyentes.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacaron la inclusión de una cantidad reducida de pacientes y la realización de evaluaciones escasas durante el período de seguimiento. Además, la cantidad de hombres fue mayor en comparación con la cantidad de mujeres. La duración de la adquisición de imágenes mediante PET también constituyó una

limitación potencial. De todos modos, los hallazgos obtenidos resultan útiles para la realización de estudios adicionales.

En este sentido, tanto la actividad del hipocampo como el depósito de Ab pueden ser blancos terapéuticos potenciales para los pacientes con EA. Es posible que la administración de fármacos antiepilépticos con el fin de disminuir la actividad del hipocampo brinde cierto beneficio en pacientes con DCL. En cambio, los pacientes con EA podrían beneficiarse ante la administración de tratamientos destinados a disminuir la excitotoxicidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148037

6 - Regulación de la Empatía al Dolor

Rêgo G, Lapenta O, Boggio P y colaboradores

Neuroscience Letters 59:412-16, 2015

La contemplación de la sensación de dolor en otras personas generalmente se asocia con incomodidad y angustia, y esta respuesta afectiva al dolor ha sido investigada previamente mediante estudios de neuroimágenes, en los que se observó activación en áreas del cerebro como la corteza prefrontal dorsolateral (CPD), la corteza cingulada anterior y la ínsula anterior. La actividad de la CPD derecha e izquierda ha sido asociada con menor percepción del dolor propio, y esta modulación parece estar relacionada con su función general sobre los procesos de regulación emocional, como la reevaluación cognitiva y la modulación de la atención de las respuestas afectivas.

Previamente, se había postulado que ciertas estrategias de regulación emocional diferentes se asocian con la lateralización de la actividad de CPD: el lado izquierdo suele estar involucrado en la reinterpretación del significado de la respuesta afectiva, mientras que el lado derecho tiene un papel en el distanciamiento psicológico del estímulo emocional.

Una herramienta útil para mejorar el conocimiento sobre el papel de la CPD en las reacciones afectivas cuando se contempla el dolor de otras personas es la estimulación transcraneana por corriente directa (ETCD). Este método simple, pero eficaz, de modulación neuronal se caracteriza por la aplicación de corriente directa de baja intensidad por electrodos ubicados en el cuero cabelludo (la actividad cortical es mayor bajo el ánodo y menor bajo el cátodo) y ha sido utilizado previamente para evaluar el procesamiento cognitivo. En estudios previos se halló que la estimulación del ánodo sobre la CPD izquierda se asociaba con menores respuestas de angustia informadas en voluntarios que veían imágenes de otras personas sufriendo dolor. Sin embargo, el papel específico de la lateralización de la CPD para modular la respuesta afectiva a la contemplación del dolor ajeno no queda claro aún, por lo que el objetivo del presente estudio fue investigar este fenómeno mediante el uso de ETCD. Se incluyó el registro de respuestas de dilatación de la pupila, un factor que permite clarificar el compromiso cognitivo por diferencias en la lateralización de la CPD.

Se incluyeron 24 voluntarios universitarios, de los cuales 12 eran hombres, con una media de edad de 23 ± 2.57 años (entre 18 y 28). Los criterios de inclusión fueron la edad de 18 a 35 años, la ausencia de antecedentes personales de enfermedad neurológica,

cirugía cerebral, tumores cerebrales, implantes metálicos intracraneanos o drogadicción, la falta de uso de medicación que actúa sobre el sistema nervioso central durante el estudio y la ausencia de marcapasos cardíaco.

Se realizó un estudio aleatorizado a doble ciego en el que se asignó a los individuos a tres grupos: quienes se sometieron a ETCD con ánodo a la izquierda y cátodo a la derecha (AICD), aquellos en los que el ánodo se colocó a la derecha y el cátodo a la izquierda (ADCI), y un grupo en el que se simuló la intervención.

Se registraron datos demográficos sobre los participantes, y antes de la intervención se utilizó una escala visual analógica de estado de ánimo (*visual analog mood scale* [VAMS], que incluye cinco dominios que se valoran de 0 a 9). Luego se realizó ETCD durante cinco minutos en reposo y se continuó la estimulación durante la presentación de ocho videos de 40 segundos (en una habitación oscura y silenciosa) de personas sufriendo dolor (sin audio), mientras se registraba el diámetro de la pupila. Tras los videos, los participantes evaluaron su impacto emocional (valencia y agitación), y debieron responder nuevamente a la VAMS, además de una escala de percepción del dolor propio en una escala de 7 puntos (para las palabras tortura, daño y dolor). Se evaluó además la presencia de incomodidad tras la ETCD, para determinar potenciales efectos adversos. Para el análisis estadístico se utilizó análisis de varianza, con la prueba de Fisher en algunos casos.

El procedimiento completo fue bien tolerado por todos los participantes, y no se informaron efectos adversos asociados con la ETCD, excepto una sensación de picazón inicial transitoria. Se observó efecto general de los videos y de la ETCD con la valencia como variable dependiente, pero no se encontró ningún efecto significativo de interacción entre los videos y la ETCD. En cuanto al efecto de la estimulación, se detectaron diferencias en la valencia entre el grupo ADCI y AICD ($p = 0.002$) y el grupo de simulación ($p = 0.003$), debido a una menor valencia negativa durante la estimulación con ADCI. En otro análisis se utilizaron los puntajes de agitación como variable dependiente, y se observó un efecto significativo de los videos y la ETCD, sin efecto de la interacción entre ambos. Nuevamente hubo diferencias significativas entre el grupo ADCI y AICD ($p = 0.004$) y la simulación ($p = 0.003$), debido a una menor respuesta de agitación en quienes se sometieron a corriente por ADCI.

Durante esta última forma de estimulación, se observó una reducción de la valencia negativa en $80\% \pm 36\%$ y $90\% \pm 34\%$ en comparación con la simulación y el grupo AICD, respectivamente, y reducción en la agitación en $27\% \pm 11\%$ y $27\% \pm 9\%$, en ese orden.

La evaluación de la dilatación de pupila como variable dependiente reveló un efecto significativo de la ETCD y los videos, sin interacción entre ambos, con diferencias significativas en el grupo ADCI y AICD ($p = 0.02$) y tendencia a un efecto significativo en comparación con la simulación ($p = 0.07$). La causa de este efecto fue la mayor variación de la dilatación de pupila con respecto al inicio del estudio en el grupo de estimulación por ADCI (0.12 ± 0.02) en comparación con la simulación (0.07 ± 0.02) o el grupo AICD (0.06 ± 0.02).

En cuanto a la percepción de dolor propio como variable dependiente, no se encontró un efecto significativo de las palabras tortura, daño o dolor o interacción entre éstas y la ETCD, pero sí hubo un efecto significativo de esta última. Se observó una diferencia considerable entre el grupo de simulación y el grupo AICD ($p = 0.003$) y el ADCI ($p = 0.001$), sin diferencia significativa entre los grupos de intervención activa ($p = 0.5$).

Este efecto se debió a menores puntajes de percepción de dolor propio en ambos grupos de intervención activa en comparación con la simulación. Al considerar el componente de estado de ánimo según el tipo de estimulación y el tiempo (antes de la ETCD y después de ésta), se observó una interacción significativa entre estos en cuanto a la dimensión de hostilidad o amabilidad, y una tendencia a la interacción para la dimensión de felicidad o tristeza.

Los participantes informaron mayor proporción de sentimientos hostiles tras la simulación en comparación con el inicio del estudio ($p = 0.007$), sin diferencias significativas en los dos grupos de intervención activa.

La modulación de la excitabilidad en la CPD inducida por ETCD se asoció con cambios en las respuestas afectivas de empatía al dolor observado. Ambas formas de estimulación activa de la CPD generaron efectos similares en la percepción del dolor propio y la respuesta del estado de ánimo, y se halló una reducción de la percepción de dolor propio al contemplar dolor ajeno debido al desequilibrio inducido por ETCD de la CPD derecha e izquierda. Previamente, se había detectado que el aumento de actividad de la CPD izquierda se asociaba con mayores umbrales de dolor, y la estimulación con ánodos sobre la CPD izquierda reducía la incomodidad propia y los sentimientos desagradables en presencia

de imágenes de personas heridas. En estudios de neuroimágenes se observó que el hemisferio izquierdo tendría un papel en la reducción y el aumento de la respuesta emocional por reevaluación cognitiva (especialmente por reinterpretación o desviación de la atención ante estímulos negativos, mientras que en el hemisferio derecho hay más acción de las técnicas de distanciamiento psicológico), mientras que el hemisferio derecho está relacionado únicamente con la reducción de la respuesta emocional (pero en mayor medida en comparación con el hemisferio izquierdo). Es posible que la mayor dilatación de la pupila observada en la estimulación con ADCI refleje mayores demandas cognitivas por procesos de reevaluación.

Los autores concluyen que los hallazgos del presente estudio indican que la inducción de actividad lateralizada de la CPD inducida por ETCD se asocia con modulación afectiva general, independientemente de la dirección del estímulo.

Tanto la CPD derecha como la izquierda parecen estar relacionadas con la regulación emocional del dolor, con un efecto específico de la estimulación por ADCI sobre la valencia y la agitación (reducción ante los estímulos de empatía al dolor).

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148030

7 - Función Olfativa en la Enfermedad de Parkinson

Knudsen K, Flensburg Damholdt M, Mouridsen K, Borghammer P

Acta Neurologica Scandinavica, Abr 2015

La enfermedad de Parkinson es un cuadro neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por la presencia de síntomas motores como bradicinesia, temblor y rigidez, además de varios síntomas no motores como hiposmia. Hasta el 90% de los pacientes con esta enfermedad informan disfunción olfativa considerable, en ocasiones presente antes de la aparición de los síntomas motores, y las pruebas de olfato han sido sugeridas como una herramienta de pesquisa preclínica para identificar individuos con esta enfermedad en etapas tempranas. En varios estudios se destacó la importancia de la rehabilitación en enfermedad de Parkinson, con entrenamiento del lenguaje y la memoria, además de estrategias de terapia física.

En diversos estudios se evaluó el impacto de las alteraciones del olfato sobre la calidad de vida en otros grupos de pacientes y se detectó que el nivel de discapacidad era mayor y la calidad de vida menor en comparación con ancianos sanos.

La probabilidad de que individuos con hiposmia o anosmia sufrieran depresión leve a grave también

era mayor, mientras que la mejoría en el olfato tras el tratamiento se asoció con mejoría en la calidad de vida. En el contexto de la enfermedad de Parkinson, la pérdida del olfato y el gusto fueron informados como el quinto síntoma más problemático y el segundo peor síntoma no motor. Sin embargo, se desconoce en gran medida el impacto de la hiposmia sobre la calidad de vida en sujetos con esta enfermedad, o si es posible que el olfato mejore en estos pacientes mediante el entrenamiento.

El objetivo del presente estudio fue investigar si la capacidad de identificar estímulos olfatorios puede mejorar en los individuos con enfermedad de Parkinson tras el entrenamiento breve de la función olfativa. Se evaluó el efecto a largo plazo tras un mes de seguimiento, y se utilizaron pruebas neuropsicológicas para evaluar asociaciones entre la mejoría en el olfato y las funciones relacionadas con la memoria.

Se incluyeron 54 pacientes con enfermedad de Parkinson (diagnosticados por especialistas en trastornos del movimiento mediante criterios establecidos) con olfato reducido y 26 individuos sanos del grupo control sin alteraciones neurológicas o en el olfato. Dentro del primer grupo, 24 individuos se sometieron a entrenamiento olfativo, mientras que los demás sirvieron como grupo control con Parkinson sin exposición al entrenamiento. Algunos de los fármacos que los pacientes con Parkinson recibían al momento del inicio del estudio, solos o en combinación, eran levodopa, inhibidores de la monoaminoxidasa B, agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa.

En todos los individuos se observaron respuestas sintomáticas al tratamiento farmacológico. Se solicitó a los participantes que completaran un cuestionario sobre hiposmia y calidad de vida, con puntajes sobre el impacto de la primera sobre la segunda, y que informaran si consideraban que la mejoría en el olfato impactaría positivamente su calidad de vida. Se realizaron pruebas de imágenes de transporte de dopamina en 53 de los pacientes con Parkinson (mediante la inyección intravenosa de un isótopo marcado), con el uso de tomografía computarizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography* [SPECT]) y análisis cuantitativo y cualitativo con unión específica al caudado y al putamen, utilizando la corteza occipital y una base de datos del hospital como referencia.

Se utilizó una prueba de 16 varillas para oler, con exposición a 2 cm de las fosas nasales durante 20 a 30 segundos en ambientes ventilados y silenciosos. Inicialmente, se solicitó a los participantes que seleccionaran qué varilla contenía olor, de tres expuestas (sin tener que reconocer el olor), y luego se solicitó que identificaran de qué olor se trataba. Los 34 individuos con enfermedad de Parkinson que

no pertenecían al grupo control y los controles sanos recibieron una sesión de entrenamiento (se evaluó el olfato antes de la intervención y después de ésta) en dos partes de 10 minutos, mientras que en el grupo control con Parkinson se realizó la prueba antes de un intervalo de dos horas y después de éste.

En ocho pacientes del grupo de intervención activa con Parkinson en los que había habido una mejoría inicial en al menos tres olores se realizó una tercera prueba al mes para evaluar la respuesta a largo plazo. Todos los sujetos fueron analizados cognitivamente mediante la prueba MMSE, y en quienes se sometieron al entrenamiento se empleó la prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey y la prueba de nombres de Boston.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student, la de Fisher, análisis de regresión lineal y la prueba de *one way* ANOVA.

Todos los SPECT fueron patológicos en los pacientes con enfermedad de Parkinson, y en todos ellos se observó rendimiento casi normal en la discriminación del olor (capacidad de detectar los olores), pero la capacidad de identificar de qué olor se trataba era considerablemente menor. Los individuos con Parkinson informaron sentir una molestia moderada por la hiposmia, y el 52% afirmó que el impacto de la mejoría en el olfato y el gusto sobre su calidad de vida sería positivo.

No se detectó asociación entre el interés subjetivo de los individuos con Parkinson en mejorar su sentido del olfato y la mejoría relacionada con el tratamiento, o entre el impacto esperado sobre la calidad de vida y la mejoría real. Se observó un efecto significativo claro del entrenamiento sobre el olfato ($p = 0.0002$), y en la tercera evaluación (llevada a cabo tras 29 a 51 días de la prueba inicial) se detectó que había un efecto significativo a largo plazo del entrenamiento ($p = 0.004$). En el grupo control de individuos sanos también se encontró un efecto significativo del entrenamiento, pero la magnitud de la mejoría fue sólo la mitad en comparación con el grupo con Parkinson expuesto a esta intervención (si bien la diferencia entre los grupos no fue significativa), posiblemente por un efecto de techo debido al mayor rendimiento basal de los sujetos sanos.

Se detectó una reducción de los puntajes en las pruebas neuropsicológicas en los pacientes con Parkinson y se halló un efecto positivo significativo entre del entrenamiento sobre los valores del SPECT en el putamen ($p = 0.040$), con efecto casi significativo del entrenamiento sobre los puntajes de la prueba de Boston ($p = 0.063$). No se observó ningún efecto significativo sobre la prueba de Rey ($p = 0.53$).

El presente estudio reveló que en pacientes con enfermedad de Parkinson es posible mejorar el número de olores identificados correctamente mediante una

sesión corta de entrenamiento. Existen indicios de que este efecto se mantiene durante al menos un mes, y el efecto en estos pacientes parece ser real, puesto que no se observó diferencia entre estos individuos y el grupo de controles sanos.

En una investigación previa se detectó que era posible mejorar la función olfativa de sujetos con Parkinson mediante el entrenamiento específico en la técnica de olfateo, y la exposición diaria a cuatro olores durante 12 semanas también se ha asociado con una mejoría significativa en la discriminación (y casi considerable en la identificación) de olores.

Los resultados del presente estudio indican además que la hiposmia parece afectar negativamente a los pacientes con Parkinson, puesto que más del 50% informó tener interés en el entrenamiento olfatorio, dado que opinaban que podría mejorar su calidad de vida. No se observó correlación entre la mejoría en el olfato y el puntaje de Rey, y la mejoría en los puntajes del SPECT y de Boston fue pequeña, probablemente insignificante.

Los autores concluyen que en sujetos con enfermedad de Parkinson es posible mejorar el número de olores identificados en una prueba olfativa validada mediante sesiones cortas de entrenamiento, y este efecto parece persistir durante al menos un mes.

Es necesario evaluar si el mantenimiento de los esquemas de entrenamiento puede mejorar el olfato, y quizás el gusto, lo que podría eventualmente mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148031

8 - Importancia de Evaluar la Disfunción de la Motoneurona en Presencia de Degeneración Lobular Frontotemporal

Cerami C, Marcone A, Cappa S y colaboradores

Journal of Neurological Sciences 351(1-2):72-77, Abr 2015

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) tienen características clínicas y neuropatológicas en común. De hecho, diferentes autores indicaron un continuo entre ambos cuadros. La proteína de unión al ADN con respuesta transactiva de 43 kD (TDP-43) fue implicada en la fisiopatología de la DLFT y de la enfermedad de la motoneurona. Además, el gen *C9orf72* caracterizado por una secuencia de seis bases repetidas en el cromosoma 9 (GGGGCC) es el principal implicado

en numerosos casos familiares de DLFT, ELA o fenotipos combinados entre ambas enfermedades. La continuidad entre la DLFT y la ELA también se informó en pacientes con cuadros esporádicos. Por ejemplo, en pacientes con ELA sin demencia se observaron síntomas cognitivos y conductuales similares a los característicos de la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTc).

Además, cerca del 15% de los pacientes con DLFT presentan trastornos de la motoneurona asociados con síntomas cognitivos (DFT-ELA), generalmente acompañados por trastornos conductuales y del lenguaje y síntomas psicóticos.


Las disfunciones de la motoneurona se observaron en una proporción considerable de pacientes con DLFT, aunque los estudios sistemáticos al respecto son escasos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la incidencia de enfermedad de la motoneurona/ELA en pacientes con DLFT. Se incluyeron pacientes con DFTc o afasia primaria progresiva no fluente (APPnf) o semántica (APPs), el 12.5% y 27.3% de los cuales presentaron disfunciones de la motoneurona y otras disfunciones motoras más leves, respectivamente.

Los participantes presentaban DLFT posible y fueron evaluados mediante una entrevista clínica estructurada y una batería neuropsicológica estandarizada. La conducta fue evaluada mediante cuestionarios aplicados a los cuidadores como el *Neuropsychiatric Inventory* y el *Frontal Behavioral Inventory*. Además, los pacientes se estudiaron desde el punto de vista socioemocional. Otra herramienta aplicada a los cuidadores fue el *Interpersonal Reactivity Index* (IRI) con el fin de conocer el nivel de empatía de los pacientes. El diagnóstico fue complementado mediante neuroimágenes, en tanto que los autores analizaron los antecedentes familiares de demencia o enfermedad de la motoneurona/ELA.

Además, se realizaron estudios genéticos para detectar polimorfismos o mutaciones de los genes de la progranulina (*GRN*) y *C9orf72*. En ausencia de mutaciones en pacientes con antecedentes familiares positivos indicativos de herencia autosómica dominante se ofreció la evaluación de las mutaciones del gen de la proteína asociada con los microtúbulos tau (*MAPT*).

Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista neurológico y mediante electromiograma (EMG) con el fin de conocer los síntomas motores característicos de las disfunciones de la motoneurona superior e inferior y recabar datos neurofisiológicos. Para completar la evaluación motora se empleó la *ELA-Functional Rating Scale-Revised* (ALSFRS-r), que fue respondida por los cuidadores. El diagnóstico de ELA tuvo lugar en presencia de signos de disfunción de la motoneurona superior e inferior en al menos dos de las regiones evaluadas.

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

Con el fin de conocer la progresión de las disfunciones de la motoneurona y la aparición de ELA, los pacientes fueron evaluados durante un período de seguimiento de 27.8 ± 22.4 meses. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la probabilidad de presentar DFTc, APP y síndrome corticobasal (SCB).

En total, 28 pacientes tenían antecedentes familiares de deterioro cognitivo o trastornos conductuales, en tanto que el antecedente de ELA sólo tuvo lugar en dos pacientes.

Las mutaciones de genes relacionados con la DLFT tuvieron lugar en dos pacientes con antecedentes familiares de demencia, dos casos esporádicos y un caso de ELA familiar. El análisis final se realizó en 65 pacientes que presentaban casos esporádicos de DLFT, tres de los cuales tenían una enfermedad de la motoneurona manifiesta y reunían los criterios para el diagnóstico clínico de ELA probable. En consecuencia, fueron clasificados como pacientes con DFT-ELA.

En total, 30 pacientes no presentaron hallazgos clínicos y electromiográficos indicativos de disfunciones de la motoneurona.

En cuanto al resto de los pacientes, 13 mostraron signos aislados de disfunción alta o baja, ocho tuvieron cambios neurogénicos en el EMG, uno presentó anomalías neurogénicas crónicas asociadas con la deservación activa y en once se observaron signos clínicos y neurofisiológicos de disfunción de la motoneurona. Además, ocho pacientes tuvieron un cuadro compatible con una radiculopatía. También se encontraron casos de deservación aguda aislada difusa, entre otros cuadros.

La evaluación neurológica indicó que ocho pacientes presentaron signos coincidentes con una disfunción de la motoneurona inferior, principalmente fasciculaciones musculares. Además, tres pacientes tuvieron signos compatibles con una disfunción de la motoneurona superior, principalmente hiperreflexia.

El análisis por grupos no indicó diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con disfunciones de la motoneurona, aunque los signos clínicos de disfunción de la motoneurona superior e inferior coincidieron con los hallazgos electromiográficos. Los pacientes con perfiles coincidentes con una disfunción de la motoneurona obtuvieron un puntaje desfavorable ante la aplicación de la ALSFRS-r en comparación con los pacientes sin dichos perfiles. Por último, los resultados obtenidos durante el período de seguimiento no indicaron cuadros adicionales o progresión de la disfunción de la motoneurona o casos nuevos de ELA.

En coincidencia con lo informado en otros estudios, una proporción considerable de pacientes con DLFT no reunieron los criterios para el diagnóstico de ELA. Estos pacientes presentarían un riesgo mayor

de disfunción de la motoneurona en comparación con la población general. Ningún paciente con disfunción de la motoneurona tenía antecedentes familiares de enfermedad de la motoneurona/ELA. Los autores destacaron que ninguno de los pacientes con disfunciones de la motoneurona progresó hacia un cuadro de enfermedad de la motoneurona/ELA durante el período de seguimiento. Además, la disfunción de la motoneurona no se asoció con síndromes clínicos específicos vinculados con atrofia cortical.

De todos modos, la cantidad de pacientes fue limitada. Es posible que la inclusión de una población más numerosa permita detectar asociaciones significativas.

Los autores concluyeron que la enfermedad de la motoneurona/ELA no es frecuente en pacientes con cuadros esporádicos. En cambio, las disfunciones de la motoneurona o los cambios neurofisiológicos subclínicos son frecuentes incluso en ausencia de antecedentes familiares de enfermedad de la motoneurona/ELA. No obstante, estos cuadros no representan un estadio inicial de la enfermedad de la motoneurona ni predicen la evolución hacia la ELA. Es decir, el sistema motor puede estar implicado en la DLFT, aunque no exista evolución hacia la ELA. En ausencia de presunción clínica de enfermedad de la motoneurona/ELA, parece no ser necesario realizar un estudio clínico y neurofisiológico completo. Sin embargo, la caracterización de las disfunciones asociadas con la enfermedad de la motoneurona en pacientes con síndromes de DLFT resulta importante desde el punto de vista clínico, tanto en términos de progresión como terapéuticos. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/148040

9 - Los Trastornos de la Marcha Pueden Asociarse con la Afectación de Vías no Dopaminérgicas

Allali G, Garibotto V, Assal F y colaboradores

Journal of Neurological Sciences 351(1-2):127-132, Abr 2015

Los trastornos de la marcha son frecuentes en pacientes con síndromes parkinsonianos (SP), aunque pueden ser provocados por otras enfermedades neurológicas. Estos síntomas responden en forma inadecuada al tratamiento dopaminérgico utilizado en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). En consecuencia, se relacionarían con la presencia de lesiones extradopaminérgicas.

La evaluación mediante diagnóstico por imágenes permitió hallar una correlación entre la marcha y la

unión del 2b-carbometoxi-3b-(4-yodofenil)-N-(3-fluoropropil) nortropano marcado con ^{123}I (^{123}I FP-CIT) en pacientes con EP. Dicho marcador refleja la distribución y la disponibilidad de transportadores de dopamina. Sin embargo, hasta el momento no se realizaron estudios sobre la asociación entre dicha unión y parámetros cuantitativos relacionados con la marcha en pacientes con SP.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la asociación entre la distribución estriatal de los transportadores de dopamina y parámetros cuantitativos espaciotemporales relacionados con la marcha en pacientes con SP.

Participaron 24 pacientes de 73.6 ± 8.2 años, en su mayoría de sexo masculino, que presentaban trastornos de la marcha de 22.3 ± 28.6 meses de evolución asociados con SP y fueron evaluados mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con ^{123}I FP-CIT. De acuerdo con el resultado de dicha exploración, los pacientes fueron clasificados como normales o anormales. El cuadro clínico se vinculó con un trastorno del sistema nervioso central, según confirmaron profesionales experimentados al efectuar un examen clínico y neurológico.

Los grupos de pacientes con resultados normales o anormales en la evaluación mediante SPECT no difirieron significativamente al analizar las características evaluadas al inicio del estudio. La obtención de resultados anormales se asoció con una disminución del índice de captación de ^{123}I FP-CIT.

Ambos grupos presentaron parámetros similares ante la evaluación espaciotemporal de la marcha. No se hallaron correlaciones entre los índices de captación estriatal y la edad o los parámetros espaciotemporales considerados durante la evaluación de la marcha.

La edad se correlacionó en forma inversa con la captación relativa de ^{123}I FP-CIT normalizada de acuerdo con la captación occipital. No se halló una asociación significativa entre los parámetros espaciotemporales correspondientes a la marcha y la captación relativa de ^{123}I FP-CIT al considerar a toda la población de pacientes o a cada grupo por separado, es decir, a los pacientes con resultados normales o anormales ante la evaluación mediante SPECT.

Los resultados obtenidos permiten sugerir que la desnervación dopaminérgica no es necesaria para afectar los parámetros relacionados con la marcha en pacientes con SP atípicos.

Además, es posible confirmar una correlación inversa entre la edad y la captación estriatal de ^{123}I FP-CIT. De acuerdo con lo observado en pacientes con EP, la bradicinesia y la rigidez se correlacionan en forma

inversa y significativa con la unión al ^{123}I FP-CIT estriatal. En cuanto a los trastornos de la marcha, también se sugirió una correlación con la unión al ^{123}I FP-CIT, aunque los resultados disponibles al respecto son heterogéneos, posiblemente debido a la metodología empleada para evaluar la marcha.

En estudios recientes realizados mediante resonancia magnética funcional (RMNf) se destacó el papel de las regiones prefrontales en términos de preparación y ejecución de la marcha. En consecuencia, puede indicarse que existe una red cortical implicada en la planificación de la marcha y no vinculada con los ganglios basales. Dicha red podría explicar la ausencia de asociación entre los parámetros vinculados con la marcha y la captación de ^{123}I FP-CIT observada en el presente estudio. Además, los trastornos corticales tienen lugar en todos los pacientes con trastornos parkinsonianos y contribuirían a la alteración de la marcha. Es posible que la captación de ^{123}I FP-CIT esté implicada en la aparición de síntomas motores relacionados con la afección de la vía nigroestriatal. No obstante, los resultados obtenidos coinciden con lo informado en estudios anteriores acerca de la modulación de la marcha por parte de una red neuronal amplia.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que los diagnósticos no fueron confirmados mediante autopsias. Además, la cantidad de pacientes fue escasa. Es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

La desnervación dopaminérgica no se asoció necesariamente con la afección espaciotemporal de la marcha en pacientes con SP atípicos. En consecuencia, el tratamiento no dopaminérgico podría resultar útil para mejorar la marcha en dichos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148041

10 - Importancia Diagnóstica de las Funciones Visuoconstructivas en Presencia de Trastornos Neurocognitivos

Lehrner J, Krakhofer H, Pusswald G y colaboradores

Neuropsychiatrie, Abr 2015

Los criterios para el diagnóstico de los pacientes con trastornos neurocognitivos (TNC) abarcan la evaluación de diferentes dominios cognitivos, incluido el funcionamiento visuoconstructivo. De acuerdo con los criterios elaborados por el *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NAI-AA), la función visuoconstructiva puede evaluarse mediante pruebas de copiado de figuras a la hora de diagnosticar el deterioro

cognitivo leve (DCL) o la enfermedad de Alzheimer (EA). No obstante, no se menciona ninguna herramienta específica.

Según la *Movement Disorder Society*, el diagnóstico de DCL en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) debe incluir la evaluación de la función visuoesconstructiva.

Los TNC fueron incluidos en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). El cuadro incluye el deterioro cognitivo leve y grave en pacientes de todas las edades. En este caso, la función visuoesconstructiva es uno de los dominios cognitivos que deberían evaluarse. No obstante, hasta el momento no se cuenta con una definición estandarizada al respecto. Entre las herramientas empleadas con el fin de evaluar las funciones visuoesconstructivas se incluyen la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el *Clock Drawing Test*, la *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) y el *Rey-Osterrieth Figure Test*.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de crear una prueba de evaluación visuoesconstructiva y brindar información estandarizada mediante el empleo de un grupo control. Además, se evaluaron las diferencias de las funciones visuoesconstructivas entre el grupo control y los pacientes con DCL, EA y EP. Los autores propusieron que los pacientes presentarían una afección más grave en comparación con el grupo control y que ésta parecería ser superior en presencia de EA en comparación con la EP y el DCL.

Se utilizó la información incluida en el *Vienna Conversion to Dementia Study* y en el *Vienna Mild Cognitive Impairment and Cognitive Decline in Parkinson's Disease Study*. Participaron 179 pacientes de los cuales 76 conformaron el grupo control y 55, 30 y 18 presentaron DCL, EA y EP, respectivamente. Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista neurológico y neuropsicológico mediante la MMSE y la *Neuropsychological Test Battery Vienna* (NTBV).

El parámetro de evaluación creado por los autores y analizado en el presente estudio fue el *Vienna Visuo-constructive Test* (VVT), una prueba que consta de tres instancias de copiado de figuras correspondientes a un reloj, dos pentágonos superpuestos y un cubo. También se empleó la *Neuropsychological test battery of Vienna* (NTBV). Esta última herramienta permitió evaluar la atención, el lenguaje, el funcionamiento ejecutivo y la memoria con el fin de conocer el desempeño cognitivo de los participantes.

La realización de un análisis de fiabilidad arrojó un coeficiente alfa de Cronbach de 0.87 y 0.93 en el grupo control y en el grupo de pacientes. Además, la evaluación de las intercorrelaciones de la escala indicó un buen nivel de selectividad de los ítems. Los efectos de la edad y el sexo fueron evaluados mediante un análisis de sensibilidad aplicado al grupo control. Como

resultado los autores observaron un efecto significativo sólo para la edad.

La validez de las evaluaciones realizadas mediante el VVT fue evaluada mediante un análisis de varianza cuyo resultado indicó un efecto significativo ante la consideración de los diferentes grupos. La realización de un análisis *post hoc* reveló una diferencia significativa entre el grupo control y los grupos de pacientes con DCL y EP. Los pacientes con EA difirieron significativamente frente a los pacientes con DCL, en tanto que no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con DCL o EA.

Los autores realizaron diferentes análisis de curvas ROC de eficacia diagnóstica cuyos resultados reflejaron la capacidad del VVT para diferenciar entre individuos sanos y pacientes con diferentes tipos de enfermedades. Por último, la validez discriminativa del VVT fue analizada mediante la correlación del resultado con la edad, el nivel educativo, el puntaje de la MMSE y de la NTB. Las correlaciones halladas fueron bajas a moderadas.

Los autores crearon un parámetro de evaluación de las funciones visuoesconstructivas sobre la base de otras herramientas utilizadas en la práctica clínica y analizaron sus características psicométricas. La evaluación de la coherencia interna del VVT arrojó coeficientes alfa de Cronbach satisfactorios. Asimismo, las intercorrelaciones de la escala fueron satisfactorias, en tanto que el sexo no influyó sobre los resultados obtenidos. En cambio, se halló una correlación negativa significativa entre el puntaje del VVT y la edad. Es decir, cuanto mayor fue la edad, peor fue el resultado obtenido. Otro parámetro evaluado por los autores fue la capacidad del VVT para distinguir entre los individuos sanos y los pacientes con las distintas enfermedades. Como resultado se observó un nivel satisfactorio de precisión.

Según lo encontrado en estudios anteriores, las evaluaciones visuoesconstructivas sólo resultan útiles para distinguir a los pacientes con demencia moderada a grave. No obstante, en el presente estudio se observó que el VVT fue útil para identificar a los pacientes con DCL. Dado que la correlación entre el resultado del VVT y el desempeño correspondiente a otros dominios cognitivos fue baja a moderada, los autores concluyen que las funciones visuoesconstructivas son un dominio cognitivo independiente.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que el grupo control no fue seleccionado en forma aleatoria. Esto limita la posibilidad de generalizar los resultados. Además, no se incluyeron pacientes con degeneración lobar frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy y otras enfermedades. Finalmente, los autores no informaron la fiabilidad de la puntuación obtenida ante la aplicación del VVT. Es necesario contar con más estudios al respecto.

El VVT es una herramienta con propiedades psicométricas adecuadas y resulta fácil de aplicar en la práctica clínica. En consecuencia, puede considerarse útil para identificar a los pacientes con trastornos cognitivos y afeción visuoespacial.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148045

11 - Dosis Altas de Levetiracetam en la Epilepsia Refractaria

Mateo-Carrasco H, Serrano-Castro P, Kotecha P y colaboradores

International Journal of Clinical Pharmacy 37(4): 559-562, Ago 2015

La información disponible acerca de la eficacia del levetiracetam, en dosis de más de 3 g por día, es escasa; en este contexto, este abordaje no está recomendado en las guías vigentes. En un estudio de aumento gradual de la dosis en el transcurso de 16 semanas, realizado en 29 adultos, la administración de 4 g diarios de levetiracetam se asoció con reducción de la frecuencia de convulsiones del 50% o más (RFC \geq 50%) y aumentó el índice de enfermos sin episodios convulsivos.

En otra investigación en 119 pacientes con convulsiones refractarias, parciales o generalizadas, se comparó el agregado de 2 o 4 g por día de levetiracetam o placebo al tratamiento de base; si bien la RFC \geq 50% fue mayor en los grupos activos, en comparación con el grupo control, no se observaron diferencias importantes entre ambas dosis. En las dos investigaciones, la somnolencia y la astenia, vinculadas con la dosis, fueron los principales efectos adversos que motivaron la interrupción del tratamiento.

Según las normativas del NICE, en los pacientes con epilepsia focal refractaria al tratamiento con dosis máximas de uno o dos agentes antiepilépticos se debe considerar el agregado de agentes de segunda o tercera línea, respectivamente; el mismo abordaje es aplicable a los enfermos que no toleran las drogas de primera línea.

En el presente artículo se refiere el caso de una paciente con epilepsia focal compleja refractaria, tratada exitosamente con levetiracetam, en dosis de 6 g por día durante 72 meses, agregado a la terapia de base.

La enferma, de etnia caucásica, presentaba convulsiones parciales complejas mal controladas, desde los tres años.

La paciente refería 9 a 10 convulsiones por mes de inicio en el lóbulo temporal izquierdo, con descargas

interictales interdependientes del lado derecho de 6 a 9 minutos, confirmadas en el electroencefalograma ambulatorio (2002).

La resonancia magnética nuclear, realizada en 2006, reveló reducción del tamaño del hipocampo izquierdo, compatible con esclerosis temporal medial.

En 2002, la paciente había sufrido un episodio de depresión moderada, motivo por el cual fue tratada con fluoxetina durante 2 años; ingirió intencionalmente sobredosis de paracetamol en dos oportunidades (2003 y 2005) y, en 2005, intentó suicidarse. Presentaba anemia ferropénica. La enferma había sido tratada con naproxeno, 500 mg dos veces por día durante un breve período; recibía sulfato ferroso en dosis de 200 mg (con 65 mg de hierro elemental), tres veces por día, hidroxocobalamina, 1 mg cada 3 meses, y ácido fólico, en dosis de 5 mg diarios.

En 1992 se inició tratamiento con oxcarbazepina, en dosis crecientes hasta 2.4 g por día; sin embargo, como consecuencia de la aparición de diplopía, la misma debió reducirse a 2.1 g diarios. La terapia con levetiracetam comenzó en abril de 2005; la dosis se aumentó paulatinamente hasta los 3 g por día. Durante las primeras semanas posteriores a cada incremento de la dosis, especialmente luego de los aumentos iniciales, la enferma tuvo RFC \geq 50%; sin embargo, en el transcurso de los meses siguientes, el número de episodios volvía a los valores basales. Este fenómeno, no obstante, fue menos pronunciado luego de los aumentos finales de la dosis.

En mayo de 2008, los niveles séricos de levetiracetam fueron de 41 μ g/l. A partir de octubre de 2008, la dosis de levetiracetam continuó elevándose progresivamente, con el objetivo de alcanzar el control de las convulsiones (o hasta la aparición de efectos adversos intolerables). En mayo de 2009 se alcanzó la dosis de 6 g diarios de levetiracetam, la cual se mantuvo durante el seguimiento de 72 meses. En 2009 y 2013, la concentración plasmática de levetiracetam fue de 64 y 66 μ g/l, respectivamente. Luego de una meticulosa evaluación de los riesgos y beneficios, en 2009 se comenzó el tratamiento con zonisamida, en dosis crecientes, hasta los 500 mg diarios (dosis máxima permitida).

El patrón de remisión y recaídas fue similar. En 2012, se inició la terapia con clobazam, en dosis de 10 mg por día, hasta la cirugía.

En 2006 y 2011, la enferma presentó dos episodios de depresión leve a moderada; en 2011 también tuvo un episodio transitorio de agitación, el cual motivó el tratamiento con risperidona (0.5 mg dos veces por día).

En febrero de 2013, la paciente fue sometida a cirugía programada del lóbulo temporal; luego de la intervención presentó hemorragia intracerebral leve, la cual remitió en el transcurso de unas pocas semanas. La enferma mejoró progresivamente y estuvo libre de

convulsiones a los 12 meses de la intervención. En octubre de 2013 se inició la interrupción paulatina del tratamiento con zonisamida.

Mediante una búsqueda en Medline, Embase, PsycINFO, el registro *Clinicaltrials.gov*® y el *EU clinical trials register*® se identificaron los estudios publicados en los Estados Unidos y Europa acerca del uso de levetiracetam en dosis elevadas. La industria farmacéutica fue contactada para conocer los datos no publicados. El tratamiento con levetiracetam, en dosis de 3 g por día o más se asoció con RFC \geq 50% (3.37 ± 2.29), en comparación con la terapia con 3 g o menos por día (6.09 ± 3.67). La diferencia promedio, de 2.72, fue estadísticamente significativa ($t = 4.35$; $p < 0.001$; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.47 a 3.97). La dosis de 6 g por día se asoció con RFC \geq 50%, respecto de la administración de 3.5 a 5.5 g por día (1.81 ± 1.81 y 4.46 ± 1.95 , respectivamente). La diferencia promedio entre ambos períodos (2.65) fue estadísticamente significativa ($t = 5.46$; $p < 0.001$; IC 95%: 1.68 a 3.62). La utilización de tres drogas antiepilépticas se asoció con RFC \geq 50, en comparación con el uso de dos fármacos (2.89 ± 1.92 y 6.24 ± 3.46 , respectivamente). La diferencia promedio (3.35) fue estadísticamente significativa ($t = 6.09$; $p < 0.001$; IC 95%: 2.25 a 4.43).

Inmediatamente después de cada aumento de la dosis se comprobó una reducción en la frecuencia de los episodios convulsivos, especialmente en las etapas de los primeros incrementos; sin embargo, el efecto positivo fue menos sostenido hacia el final de la fase de aumento de la dosis.

Este fenómeno se vincula con la farmacocinética lineal del levetiracetam, en el espectro de dosis de 0.5 a 5 g. Asimismo, en un estudio, el 59.82% de los enfermos que recibieron dosis crecientes durante el período de seguimiento alcanzaron una RFC \geq 50%, respecto de la dosis previa. Este porcentaje, sin embargo, varió considerablemente según el subtipo de epilepsia; además, la dosis nunca superó los 3 g por día.

El tratamiento con zonisamida se asoció con un patrón similar de remisión y recaídas. No obstante, a pesar del uso de tres drogas antiepilépticas, los períodos sin convulsiones fueron de corta duración, motivo por el cual finalmente se sugirió la cirugía.

Los resultados del estudio coinciden con los de la investigación de Grant y Shorvon de aumento de la dosis en 4 semanas. En ese trabajo se comprobó RFC \geq 50%; asimismo, el número de enfermos sin convulsiones fue mayor durante la administración de 4 g por día, en comparación con la terapia con 3 g diarios de levetiracetam. Por el contrario, en el trabajo de Betts y colaboradores no se encontraron diferencias significativas entre la administración de 2 y 4 g diarios.

En la revisión de Mbizvo y colaboradores no se pudieron establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia del tratamiento con 4 g por día de levetiracetam.

En este estudio, sin embargo, no se intentó establecer diferencias entre las dosis intermedias y los incrementos de las dosis se realizaron en función de la respuesta clínica, y no a intervalos regulares.

La paciente presentó dos episodios de depresión: uno de ellos en 2006, durante el tratamiento con 2.4 g por día de oxcarbazepina más 2 g diarios de levetiracetam, y el segundo, en 2011, mientras recibía tres drogas antiepilépticas en dosis máximas. En 2011 también presentó un episodio transitorio de agitación. Ninguno de estos efectos adversos, sin embargo, motivó la interrupción de la terapia. Si bien estos trastornos del comportamiento son efectos secundarios esperables en el contexto del tratamiento con levetiracetam, la relación causal no pudo establecerse con certeza debido al uso simultáneo de otras drogas antiepilépticas y al antecedente de depresión.

En un trabajo anterior, los enfermos que interrumpieron la terapia por escasa tolerabilidad alcanzaron dosis más bajas, en comparación con los enfermos que lo hicieron por falta de eficacia. Por lo tanto, los efectos adversos que motivan el cese del tratamiento aparecen precozmente, en el transcurso de la fase de incremento de la dosis; los datos en conjunto sugieren que el levetiracetam se tolera bien, sobre todo cuando se lo utiliza en dosis bajas, e indican que el fármaco es seguro, en el espectro de niveles plasmáticos de 12 a 46 $\mu\text{g/l}$, en pacientes seleccionados. Según Perucca, el tratamiento con levetiracetam debe basarse en las concentraciones terapéuticas individuales, y no en dosis fijas.

La falta de estudios estandarizados de dosis altas, la evolución variable y compleja de la enfermedad y la toxicidad asociada con otros fármacos antiepilépticos son algunos de los factores que complican la interpretación de los hallazgos.

El presente artículo avala la posibilidad de utilizar, de manera prolongada, dosis de levetiracetam más altas que las sugeridas en el prospecto, en enfermos seleccionados, con epilepsia refractaria.

Sin embargo, se requieren estudios a mayor escala para establecer conclusiones definitivas acerca de la relación entre el beneficio y los riesgos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148364

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (2015) 28

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Somatotipo ectomórfico e hiperlaxitud articular...	● Dr. Guillem Pailhez Vindual. Psiquiatra, Unidad de Ansiedad, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España
1	Correlatos Neuronales del Estilo Cognitivo...	● Dr. C. Kim. Department of Psychology, Kyungpook National University, Taegu, Corea del Sur
2	Heterogeneidad en Pacientes con Enfermedad...	● Dr. L. Y. Ma. Center for Neurodegenerative Disease, Department of Neurology, Capital Medical University, Beijing, China
3	La Metabólica de Resonancia Magnética...	● Dr. A. Ohman . Department of Pharmacology, Umea University, SE 901 85, Umea, Suecia
4	Prevención del Edema Cerebral...	● Dr. K. Itoh. Laboratory for Pharmacotherapy and Experimental Neurology, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, Nishihama, Japón
5	El Depósito de Beta Amiloide se Asocia...	● Dr. W. Huijbers. Brigham and Women's Hospital, Harvard University, Boston, Massachusetts, EE.UU.
6	Regulación de la Empatía al Dolor	● Dr. P. S. Boggio. Center for Health and Biological Sciences, Mackenzie Presbyterian University, 01241-001 San Pablo, Brasil
7	Función Olfativa en la Enfermedad de Parkinson	● Dr. K. Knudsen. Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Noerrebrogade 44, building 3, 2. Floor, DK-8000 Aarhus C, Dinamarca
8	Importancia de Evaluar la Disfunción...	● Dr. G. P. C. Cerami. Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute Vita-Salute, San Raffaele University, Milán, Italia
9	Los Trastornos de la Marcha pueden Asociarse...	● Dr. G. Allali. Division of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, University of Geneva, Ginebra, Suiza
10	Importancia Diagnóstica de las Funciones...	● Dr. J. Lehrner. Medical University of Vienna, Department of Neurology, Viena, Austria
11	Dosis Altas de Levetiracetam...	● Dr. H. Mateo-Carrasco. Pharmacy Department Northampton General Hospital, Northampton, Reino Unido

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 4 (2015) 29-30

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	Señale la opción correcta sobre la preferencia individual por un estilo cognitivo:	<p>A) Influiría sobre la regulación del conflicto.</p> <p>B) Influiría sobre el nivel de procesamiento neural necesario para realizar una tarea.</p> <p>C) Las opciones A y B son correctas.</p> <p>D) Ninguna opción es correcta.</p>
2	¿Qué subgrupos de pacientes con enfermedad de Parkinson pueden identificarse?	<p>A) Pacientes con síntomas motores leves en ausencia de alteración cognitiva, trastornos del sueño, síntomas depresivos y estreñimiento.</p> <p>B) Pacientes con síntomas motores puros.</p> <p>C) Pacientes con síntomas motores graves y síntomas no motores moderados.</p> <p>D) Todas las opciones son correctas.</p>
3	¿Qué hallazgo histopatológico se observa en pacientes con enfermedad de Parkinson?	<p>A) Ovillos neurofibrilares.</p> <p>B) Agregados de proteína amiloide beta.</p> <p>C) Cuerpos de Lewy.</p> <p>D) Degeneración del lóbulo frontal.</p>
4	¿Qué efecto tiene el levetiracetam luego de un estado epiléptico?	<p>A) Inhibe el edema cerebral.</p> <p>B) Evita el daño cerebral.</p> <p>C) Evita la aparición de crisis epilépticas.</p> <p>D) Todas las opciones son correctas.</p>
5	Señale la opción correcta sobre el deterioro cognitivo leve:	<p>A) La evolución hacia la demencia es más probable en presencia de depósitos de beta amiloide.</p> <p>B) Es un cuadro heterogéneo en términos de evolución hacia la demencia.</p> <p>C) Puede no evolucionar hacia la enfermedad de Alzheimer.</p> <p>D) Todas son correctas.</p>

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Las opciones A y B son correctas.	La preferencia de los individuos por un estilo cognitivo determinado influiría sobre la regulación del conflicto al amplificar el nivel de procesamiento neural necesario para realizar una tarea.	C
2	Todas las opciones son correctas.	Los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden dividirse según la presencia de síntomas motores graves y síntomas no motores moderados, la progresión rápida y el inicio tardío de la enfermedad, la presencia de síntomas motores puros o de síntomas motores leves en ausencia de alteración cognitiva, trastornos del sueño, síntomas depresivos y estreñimiento.	D
3	Cuerpos de Lewy.	En la enfermedad de Parkinson se observa pérdida de neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia <i>nigra</i> y agregados intraneuronales ricos en sinucleína alfa (cuerpos de Lewy).	C
4	Todas las opciones son correctas.	El tratamiento con dosis elevadas y reiteradas de levetiracetam inhibe el edema cerebral y evita el daño cerebral y la aparición de crisis epilépticas luego de un estado epiléptico.	D
5	Todas son correctas.	Los pacientes con deterioro cognitivo leve y depósitos de beta amiloide tienen más probabilidades de evolucionar hacia la demencia vinculada con la enfermedad de Alzheimer. No obstante, el deterioro cognitivo leve es heterogéneo en términos de progresión hacia la demencia.	D