

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurología

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

Volumen 5, Número 2, Agosto 2016

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - El Armodafinilo es Útil en Pacientes con Depresión Bipolar Tipo I
Frye M, Amchin J, Ketter T y colaboradores
International Journal of Bipolar Disorders 3(1), Dic 2015 4

2 - Las Desigualdades Educativas en la Declinación de la Función Cognitiva Relacionada con la Edad y el Inicio de la Afeción Cognitiva
Clouston S, Glymour M, Muñoz Terrera G
Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 1(3):303-310, Sep 2015 5

3 - Pregabalina: Un Complemento Nuevo para el Tratamiento de los Pacientes con Síndrome Doloroso Asociado con los Inhibidores de la Calcineurina
Taşoğlu O, Gökcan H, Kaçar S y col.
Progress in Transplantation, Jul 2016 7

4 - El Tratamiento Crónico con Levetiracetam Repara *in vivo* los Déficits de Potenciación a Largo Plazo del Hipocampo en Ratas con Epilepsia Experimental del Lóbulo Temporal
Ge Y, Tian X, Lin Y, Liu X
Neuroscience Letters, Jun 2016 8

5 - El Polimorfismo del Transportador de Serotonina Altera los Efectos del Citalopram sobre la Respuesta al Dolor Físico
Ma Y, Wang C, Han S y col.
Neuroimage 135:186-196, Jul 2016 10

6 - La Evolución de la Genética: Enfermedades de Alzheimer y de Parkinson
Singleton A, Hardy J
Neuron 90(6):1154-1163, Jun 2016 12

7 - Trastornos Cognitivos y Psiquiátricos en Pacientes con Síndromes Parkinsonianos
Zweig R, Disbrow E, Javalkar V
Neurologic Clinics 34(1):235-246, Feb 2016 14

Novedades seleccionadas

8 - Efectos de la Pregabalina en los Enfermos con Dolor Neuropático Secundario a Daño Medular
Sadosky A, Parsons B, Emir B, Nieshoff E
Journal of Pain Research 15(9):405-416, Jun 2016 16

9 - Utilidad del Levetiracetam en Neonatos con Crisis Epilépticas
Sedighi M, Asadi F, Moradian M y col.
Neurosciences (Riyadh) 21(3):232-235, Jul 2016 18

10 - Alteraciones Axónicas en la Enfermedad de Alzheimer
Marin M, Ziburkus J, Jankowsky J, Rasband M
Experimental Neurology 28:193-98, Jul 2016 20

11 - Eficacia y Seguridad de la Pregabalina para el Tratamiento del Dolor Neuropático Periférico en el Ámbito Clínico Asistencial
Crawford M, Poulsen P, Bach F y col.
Journal of Pain Research 20(9):293-302, 2016 21

Contacto directo 25
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 26

Conexiones Temáticas

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

| Especialidades | Artículos, números |
|--------------------------------|-------------------------|
| Anatomía Patológica | 10 |
| Anestesiología | 3, 8, 11 |
| Atención Primaria | 2, 11 |
| Bioquímica | 4, 10 |
| Cirugía | 3 |
| Diabetología | 11 |
| Diagnóstico por Laboratorio | 10 |
| Educación Médica | 2 |
| Epidemiología | 2 |
| Farmacología | 1, 3-5, 8, 9, 11 |
| Genética Humana | 5, 6 |
| Geriatría | 2, 11 |
| Gerontopsiquiatría | 2 |
| Medicina Familiar | 2, 11 |
| Medicina Farmacéutica | 1, 3, 5, 8, 9, 11 |
| Medicina Interna | 2, 3, 11 |
| Pediatría | 9 |
| Psicofarmacología | 1, 5 |
| Psiquiatría Clínica de Adultos | 1, 2, 7 |
| Salud Mental | 1, 2, 5, 7 |





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. Largaia, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lotterberger, 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

Acta Neurologica Belgica

Acta Paediatrica

American Journal of

Neuroradiology

Anesthesia & Analgesia

Annals of Indian Academy of

Neurology

Annual Review of

Neuroscience

Archives de Pédiatrie

Archives of Disease in

Childhood

Archives of Pediatrics &

Adolescent Medicine

Archivos Argentinos de

Pediatría

Archivos de Investigación

Pediátrica de México

Archivos de Pediatría del

Uruguay

Autonomic Neuroscience:

Basic & Clinical

BMJ

Brain

Canadian Journal of

Neurological Sciences

Clinical Autonomic Research

Clinical Endocrinology

Clinical Neuropathology

Clinical Neurosurgery

Clinical Pediatrics

CNS Drug Reviews

CNS Drugs

European Archives of

Psychiatry and Clinical

Neuroscience

European Journal of

Neurology

European Journal of Pain

European Journal of Pain

Supplements

European

Neuropsychopharmacology

Expert Review of

Neurotherapeutics

Fortschritte der Neurologie

Psychiatrie

Glia

Gynecologic Oncology

Headache

International Journal of

Neuroscience

Interventional Neuroradiology

Jornal de Pediatria

Journal of Cancer Pain &

Symptom Palliation

Journal of Endocrinological

Investigation

Journal of Endovascular

Therapy

Journal of Medical Ultrasound

Journal of Motor Behavior

Journal of Neuroendocrinology

Journal of Neurology

Journal of Neurology,

Neurosurgery and Psychiatry

Journal of Neuropathic Pain

& Symptom Palliation

Journal of Neuropsychiatry

and Clinical Neurosciences

Journal of Neuroscience

Research

Journal of Neurosurgery

Journal of Neurosurgery:

Pediatrics

Journal of Neurosurgery: Spine

Journal of Neurovirology

Journal of Paediatrics and

Child Health

Journal of Pain and Symptom

Management

Journal of Pediatric Neurology

Journal of Pediatric

Neurosciences

Journal of Pediatrics

Journal of Receptor and Signal

Transduction

Journal of the Neurological

Sciences

Medicina Paliativa

Nature Reviews Neuroscience

Network: Computation in

Neural Systems

Neuroendocrinology

Neurology India

Neuromuscular Disorders

Neuroradiology Journal

Neuroscience

Neurosurgery

Pediatric Research

Pediatrics

Psychiatry Research-

Neuroimaging

Psychoneuroendocrinology

Radiography

Reviews in Analgesia

Revista Argentina de

Neurocirugía

Revista de la Asociación

Española de Neuropsiquiatría

Revista Neurológica Argentina

Salud(i)Ciencia

Salud(i)Ciencia-Claves

de Endocrinología

Scandinavian Journal

of Rheumatology

Sleep Medicine Reviews

Stroke

Thrombosis Journal

Thrombosis Research

Topics in Pain Management

Trabajos Distinguidos

serie Neuroendocrinología

Trabajos Distinguidos

serie Pediatría

Trabajos Distinguidos Neurología 5 (2016) 4-15

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 SICC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - El Armodafinilo es Útil en Pacientes con Depresión Bipolar Tipo I

Frye M, Amchin J, Ketter T y colaboradores

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Randomized, Placebo-Controlled, Adjunctive Study of Armodafinil for Bipolar I Depression: Implications of Novel Drug Design and Heterogeneity of Concurrent Bipolar Maintenance Treatments]

International Journal of Bipolar Disorders 3(1), Dic 2015

El tratamiento complementario con armodafinilo generó un nivel superior de mejoría en comparación con el placebo en pacientes con depresión bipolar tipo I; no obstante, es necesario contar con estudios adicionales sobre la utilidad de esta droga en pacientes bipolares.

Según lo estimado, el trastorno bipolar (TBP) afecta al 2.6% de la población adulta. La depresión es el cuadro predominante en estos pacientes y tiene consecuencias más negativas en comparación con los episodios maníacos; además, se asocia con riesgo elevado de recurrencias y suicidio. Ante la recurrencia de la afectación anímica durante la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares generalmente se agrega un tratamiento concomitante, aunque la información disponible al respecto es escasa.

Hasta el momento, la lurasidona es la única droga aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento complementario de los pacientes con depresión bipolar aguda tipo I, combinada con litio o valproato. Los fármacos aprobados por la FDA para los pacientes con depresión bipolar aguda incluyen la combinación de olanzapina y fluoxetina, la monoterapia con quetiapina y la lurasidona; en cambio, la administración de otras drogas no brindó ventajas considerables. Lo antedicho permite inferir la necesidad de contar con más fármacos para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.

El armodafinilo es un inhibidor del transportador de dopamina, de baja afinidad, que promueve la vigilia y está aprobado para el tratamiento de la somnolencia excesiva en pacientes con apnea obstructiva del sueño o narcolepsia, entre otros cuadros. Según lo informado, su administración podría ser útil en pacientes con trastornos del estado de ánimo. En un estudio se halló un beneficio significativo al agregar armodafinilo al tratamiento de los pacientes con depresión bipolar tipo I. Este beneficio tuvo lugar al analizar el resultado del 30-Item Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated (IDS-C₃₀), entre otros parámetros; no obstante, la información disponible al respecto es heterogénea.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento complementario con armodafinilo en pacientes con depresión bipolar tipo I.

Pacientes y métodos

El presente estudio en fase III tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y multicéntrico, y una duración de 8 semanas. Participaron pacientes con TBP tipo I que presentaban un episodio depresivo mayor a pesar de recibir dosis estables de estabilizadores del estado anímico, que fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir armodafinilo en dosis 150 mg/día o placebo, en una proporción 1:1. Los participantes tuvieron entre 18 y 65 años; no presentaban depresión psicótica. Los estabilizadores del estado de ánimo que recibieron los pacientes fueron el litio, el valproato, la lamotrigina, la olanzapina, la quetiapina, el aripiprazol, la risperidona o la ziprasidona. Los pacientes tratados con 2 drogas antipsicóticas debían recibir litio, valproato o lamotrigina para participar en el presente estudio. Los autores no permitieron el uso de drogas que pudieran generar confusión sobre los efectos del tratamiento adyuvante. La selección de los pacientes tuvo lugar mediante la aplicación del 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Rated (QIDS-C₁₆), de la escala Clinical Global Impression of Severity of Illness (CGI-S), de la Young Mania Rating Scale (YMRS) y de la Hamilton Anxiety Scale (HAM-A).

El criterio principal de evaluación fue el cambio medio del puntaje total del IDS-C₃₀; en segundo lugar, se analizó la modificación media del puntaje de las escalas IDS-C₃₀, QIDS-C₁₆, CGI-S y Global Assessment of Functioning (GAF), así como la respuesta y la remisión. La seguridad del tratamiento se evaluó según el resultado de las escalas YMRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale-Since Last Visit, HAM-A y el Insomnia Severity Index (ISI). Finalmente, se analizó la aparición de eventos adversos, los signos vitales y los parámetros de laboratorio. Para evaluar los datos se efectuó un análisis de varianza y se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados

El análisis de eficacia se llevó a cabo en 393 pacientes: 197 fueron tratados con armodafinilo y 196 recibieron placebo en forma complementaria al tratamiento estabilizador. La seguridad del tratamiento se evaluó en 398 sujetos. Un total de 63 participantes abandonó el estudio; de ellos, 31 fueron tratados con

armodafinilo y 32 recibieron placebo. El 77% de los pacientes recibía solo un estabilizador del estado de ánimo al inicio del estudio. Las drogas empleadas con mayor frecuencia incluyeron el valproato, la lamotrigina y la risperidona. El nivel de depresión observado al comienzo del ensayo fue moderado a grave. Siete pacientes tratados con armodafinilo y 10 sujetos que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos que recibieron armodafinilo o placebo al evaluar la disminución del puntaje del IDS-C₃₀. No obstante, algunos parámetros secundarios de evaluación indicaron ventajas del tratamiento con armodafinilo en comparación con el placebo; estos parámetros incluyeron la respuesta y la remisión y el puntaje de las escalas CGI-S y GAF, entre otros.

El tratamiento complementario con armodafinilo fue bien tolerado. La aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 45% de los pacientes tratados con armodafinilo y en el 36% de los que recibieron placebo. No obstante, los eventos adversos se relacionaron con el tratamiento en el 27% y 16% de los casos, respectivamente. Los cuadros observados con una frecuencia mayor del 5% fueron las cefaleas y las náuseas. La mayoría de los eventos adversos fue leve o moderada. No se detectaron diferencias entre ambos grupos al evaluar la frecuencia de eventos adversos que generó la discontinuación del tratamiento. La interrupción del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos tuvo una frecuencia del 4% ante la administración de armodafinilo y del 5% ante el empleo de placebo. No se registraron cambios significativos en los signos vitales y los parámetros electrocardiográficos.

El cambio medio del puntaje total de las escalas YMRS, HAM-A e ISI fue similar entre los pacientes tratados con armodafinilo o placebo. No obstante, la aparición de hipomanía tuvo lugar en el 0% y 1% de los pacientes que recibieron armodafinilo y placebo, respectivamente, en tanto que la aparición de ansiedad, insomnio, sedación y aumento ponderal se observó en el 4% y 3%, 3% y 2%, 1% y 1% y 2% y 5% de los casos, respectivamente.

Discusión y conclusión

Como es sabido, resulta necesario contar con drogas eficaces y bien toleradas para los pacientes con depresión bipolar tipo I, para ser empleadas como monoterapia o como complemento del tratamiento con otros fármacos. De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento complementario con armodafinilo brindó un beneficio en comparación con el placebo en términos de disminución de los síntomas en pacientes con depresión bipolar tipo I; no obstante, este efecto no fue significativo en comparación con el placebo. Estos resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores. El armodafinilo brindó beneficios significativos en comparación con el placebo al considerar los parámetros secundarios de evaluación, incluidas la frecuencia de respuesta y de remisión;

además, la droga mejoró en forma significativa los síntomas depresivos y el funcionamiento. Finalmente, la administración complementaria de armodafinilo resultó bien tolerada y similar frente al empleo de placebo al considerar la aparición de hipomanía, insomnio, ansiedad, sedación y aumento ponderal.

Según los autores, el tratamiento complementario con armodafinilo en dosis de 150 mg/día brindó un nivel superior de mejoría en comparación con el placebo en pacientes con depresión bipolar tipo I. No obstante, la diferencia entre ambos tratamientos no fue significativa. Los parámetros secundarios de evaluación indicaron ventajas significativas para el armodafinilo en comparación con el placebo en términos de remisión, mejoría del funcionamiento y disminución de la depresión. Además, el armodafinilo fue bien tolerado. Estos resultados complementan lo hallado en estudios anteriores. Los autores concluyen que es necesario contar con investigaciones adicionales con el fin de identificar los predictores clínicos que permiten optimizar e individualizar el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/152725

2 - Las Desigualdades Educativas en la Declinación de la Función Cognitiva Relacionada con la Edad y el Inicio de la Afección Cognitiva

Clouston S, Glymour M, Muñoz-Terrera G

State University of New York at Stony Brook, Health Science Center, Stony Brook, EE.UU.

[*Educational Inequalities in Aging-Related Declines in Fluid Cognition and the Onset of Cognitive Pathology*]

Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 1(3):303-310, Sep 2015

La educación se asocia con la reserva cognitiva y la demencia; en el presente estudio se demuestra que el nivel educativo predice la capacidad cognitiva y retrasa el inicio del deterioro cognitivo patológico.

La demencia es una enfermedad muy común; se caracteriza por el deterioro progresivo en las habilidades individuales y el comportamiento. Los trastornos en los dominios de la función cognitiva, como la memoria, la función ejecutora, la fluidez y el estado mental, son las anormalidades más frecuentes.

Se considera que la demencia es el estadio final de una serie de alteraciones neuropatológicas progresivas; de hecho, el deterioro cognitivo leve podría ser la anormalidad inicial en la mayoría de los individuos que presentarán demencia, con evolución gradual hasta la aparición de los criterios francos definitorios de la enfermedad.

El nivel educativo parece ser un elemento determinante y predictivo de diversos indicadores de salud, incluso de la demencia; los factores

sociológicos también tendrían una relevancia decisiva, ya que afectan el acceso a los recursos en salud. La educación se asocia con la "reserva cognitiva", es decir la capacidad del cerebro para mantener un funcionamiento saludable durante el envejecimiento, a pesar de las anormalidades fisiopatológicas inherentes a esta etapa de la vida.

Diversos estudios sugirieron que la educación mejora la función cognitiva y reduce el riesgo de deterioro cognitivo y demencia; sin embargo, las vinculaciones longitudinales entre el nivel educativo y el índice de envejecimiento cognitivo no han sido concluyentes. Incluso así, se considera que el envejecimiento "saludable" (ES) puede diferenciarse del envejecimiento "patológico" (EP), caracterizado por el deterioro cognitivo más rápido. En el presente trabajo se analizó la teoría de que la declinación acelerada de la función cognitiva podría reflejar cambios neuropatológicos, posiblemente útiles para distinguir entre el ES y el EP. Mediante hipótesis gráficas se vinculó la educación con el envejecimiento cognitivo, en el tiempo de observación. Para cada individuo se consideraron el índice de declinación cognitiva saludable, las diferencias basales, el índice de declinación cognitiva patológica y la edad al momento del cambio. Se determinaron las asociaciones entre la educación y las diferencias en las capacidades basales, la rapidez del ES, el riesgo de EP y la rapidez de éste, luego de su comienzo.

Materiales y métodos

Se utilizaron los datos de las olas 3 a 10 del *Health and Retirement Study* (HRS), en el cual se obtuvo información cognitiva de los participantes cada dos años, entre 1996 y 2012 (con un índice de respuesta del 81.6%). Los análisis se realizaron en 25 957 sujetos de los 26 048 individuos reclutados, para quienes se dispuso de, al menos, una observación cognitiva válida y de información válida sobre el nivel educativo. Para la identificación de los estados patológicos se analizaron pacientes con datos en, al menos, cinco evaluaciones. Por lo tanto, la muestra final estuvo integrada por 9401 enfermos, controlados en 58 640 oportunidades entre 7.1 y 17.3 años.

La fluidez cognitiva suele evaluarse por medio de una versión modificada de la entrevista telefónica para el estado cognitivo. En el HRS, la función cognitiva se determinó con un índice compuesto (35 puntos), a partir de pruebas cognitivas comunes y útiles para determinar el aprendizaje verbal, la memoria verbal, la memoria ejecutiva, la denominación de objetos y la orientación.

La afección cognitiva probable se determinó con la estimación de probabilidades, con la cual es posible identificar la edad al momento del inicio de la aceleración patológica del deterioro de la función cognitiva (momento de inicio). De esta forma fue

posible establecer un "punto de cambio" para cada participante; las comparaciones para cada sujeto se realizaron con los criterios de información de Akaike. Para el 72.9% de los sujetos pudo identificarse el momento de inicio; se tuvieron en cuenta los diagnósticos de enfermedad de Alzheimer (EA) y de demencia, referidos por los propios pacientes, en las dos últimas olas de observación.

El nivel educativo se evaluó al inicio, como años de educación (0 a 17); al igual que en los estudios epidemiológicos, se realizó el ajuste por edad y sexo. A partir de la primera observación (medida en meses, pero especificada en años), las siguientes observaciones tuvieron lugar entre 1.17 y 3.25 años desde la valoración basal.

El envejecimiento de la función cognitiva se determinó con modelos longitudinales de niveles múltiples (*longitudinal multilevel modeling* [MLM]), con fórmulas que incluyen el rendimiento cognitivo esperado en un determinado momento, la pendiente de aceleración, la cual representa el tiempo de seguimiento para un individuo antes del inicio de los cambios patológicos, la edad al inicio, el sexo y los años de educación. A partir del índice de incidencia, evaluado con modelos de regresión de Cox, se calculó la expectativa de vida libre de afección cognitiva. Se consideró que al inicio, los individuos no presentaban anormalidades cognitivas; con residuales de Schoenfeld se evaluaron los riesgos proporcionales; estos modelos tienen una sensibilidad del 80% para detectar un *hazard ratio* (HR) de 0.84 ($\alpha = 0.05$). Se identificaron los casos de EA o demencia de reciente diagnóstico, en la ola final de seguimiento. Mediante modelos de regresión logística, con ajuste según la edad al inicio, se estimaron los *odds ratio* (OR).

En los modelos longitudinales, la influencia de la educación se determinó con intercepciones (β_3), pendientes (β_5), aceleración (β_7) y tiempo de supervivencia. La aptitud del modelo se confirmó con pseudo- R^2 y los criterios de Akaike, específicos para el modelo. Mediante estos modelos fue posible diferenciar las trayectorias sugestivas del ES de aquellas del EP.

Resultados

Los participantes tenían 55 años o más; la muestra estuvo integrada predominantemente por mujeres. La mayoría había completado, al menos, el colegio secundario. El promedio de edad al momento del inicio fue de 75.4 ± 6.77 años. Los enfermos con EP tenían 2.9 años más al momento de inicio ($t = 15.53$; $p < 0.001$), menos educación ($t = 4.11$, $p < 0.001$) y menor rendimiento cognitivo basal ($t = 7.82$, $p < 0.001$). El índice de incidencia global fue del 1.63% (1.56 a 1.71) y se correlacionó con los años de educación ($r = -0.51$).

En promedio, el inicio del EP tuvo lugar 5.6 años antes que el momento en el cual se efectuó, por primera vez, el diagnóstico de demencia. Los sujetos con cambios puntuales patológicos no triviales tuvieron más riesgo de tener demencia (OR = 2.98; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.49 a 5.94;

$p = 0.002$) o EA (OR = 3.42; IC 95%: 1.87 a 6.24, $p < 0.001$). Fue posible predecir la demencia o la EA de reciente diagnóstico, en la ola final, con especificidad y sensibilidad del 86.3% y 41.7% y del 89.3% y 44.3%, respectivamente.

El sexo se vinculó con el riesgo de declinación cognitiva (HR = 0.89; IC 95%: 0.81 a 0.98; $p = 0.015$). Cada año de escolaridad redujo el riesgo de declinación cognitiva patológica (HR = 0.98; IC 95%: 0.96 a 0.99, $p = 0.006$). La prevalencia de deterioro cognitivo patológico, específica por edad, fue del 1.33%, 2.84%, 3.92%, 5.73%, 6.61% y 7.58% para las edades de 65 a 69 años, 70 a 74 años, 75 a 79 años, 80 a 84 años, 85 a 89 años y 90 a 94 años, respectivamente.

La educación se asoció intensamente con la capacidad cognitiva basal; más años de educación se asociaron con mayor capacidad basal; el agregado de la interacción entre la educación y el ES o el EP no mejoró el rendimiento del modelo.

Las estimaciones intraindividuales de la declinación cognitiva fueron tres veces más rápidas al aplicar las pendientes lineales (modelo 3, $\beta = -0.059$), en comparación con el uso de pendientes cuadráticas aleatorizadas (modelo 5, $\beta = -0.021$). Al incluir en los modelos las pendientes de EP, las pendientes de estimación de salud fueron levemente más lentas (modelo 7, $\beta = -0.019$); los datos en conjunto sugieren que el ES ocurriría lentamente. El modelo más apto fue aquel que abarcó las pendientes aleatorias de ES y de EP.

Cada año de educación se asoció con una desviación estándar más alta en el nivel cognitivo basal (0.09; IC 95%: 0.087 a 0.096, $p < 0.001$) y con retraso del inicio de la afección cognitiva (HR = 0.98; IC 95%: 0.96 a 0.99; $p = 0.006$). Por lo tanto, los modelos aplicados fueron útiles para identificar, de manera confiable, la aparición de demencia.

Discusión

Los estudios de epidemiología social sugieren que la educación determinaría la rapidez del deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. En la presente investigación se diferenció el ES del EP; se comprobó una asociación entre la educación y las capacidades basales y una fuerte vinculación entre la educación y el inicio retrasado de la declinación cognitiva patológica. En cambio, el nivel educativo no se relacionó con los índices de ES o EP. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estas observaciones.

Los beneficios asociados con la educación tendrían, no obstante, un umbral; los factores socioeconómicos influyen considerablemente en el riesgo y en la interacción entre la educación y el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento. Diversos factores conocidos de riesgo de demencia, por ejemplo el riesgo de enfermedad cardiovascular, se asocian con el estado socioeconómico. Las conductas vinculadas con la salud también dependen, en parte, del nivel educativo alcanzado.

Los resultados del presente trabajo ponen de manifiesto la importancia de diferenciar el ES del EP en los estudios que evalúan la declinación cognitiva asociada con el envejecimiento y, particularmente, en las investigaciones que analizan los determinantes del ES.

Posiblemente, la vigilancia más frecuente (en el estudio, las evaluaciones se realizaron cada dos años) de la funcionalidad cognitiva permita aumentar la sensibilidad de los modelos. En los estudios futuros también se debería contemplar la función cognitiva en la niñez. Por el diseño de la investigación no fue posible determinar si el inicio de la afección fue representativo y suficientemente sensible para detectar tipos específicos de enfermedad. La consideración de los diagnósticos referidos por los enfermos pudo subestimar la incidencia real de demencia, en la población general.

A pesar de las limitaciones inherentes a la metodología aplicada en esta ocasión, en el ensayo se utilizaron datos longitudinales para crear modelos de patrones no lineales de envejecimiento, sugestivos de demencia. Mediante estos modelos fue posible identificar objetivamente el inicio de la declinación cognitiva patológica, un indicador de la incidencia de demencia referida por los propios pacientes, con una sensibilidad del 44% y una especificidad del 89%; más aún, el inicio del deterioro cognitivo patológico precedió al diagnóstico de demencia en unos seis años.

Los autores concluyen destacando que la mejor comprensión de los factores predictivos de la afección cognitiva ayudará a conocer los procesos involucrados en la enfermedad; en este contexto parece ser posible mejorar el abordaje de la demencia.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resicic.php/152597

3 - Pregabalina: Un Complemento Nuevo para el Tratamiento de los Pacientes con Síndrome Doloroso Asociado con los Inhibidores de la Calcineurina

Taşoğlu O, Gökcan H, Kaçar S y colaboradores

Ankara Physical Medicine and Rehabilitation Education and Research Hospital, Ankara, Turquía

[Pregabalin: A New Adjunct in Calcineurin Inhibitor Pain Syndrome Treatment]

Progress in Transplantation, Jul 2016

La ciclosporina y el tacrolimus son inhibidores de la calcineurina empleados para lograr la inmunosupresión que pueden provocar un síndrome doloroso resistente al tratamiento. El uso de pregabalina resultaría útil en pacientes con dicho cuadro.

La ciclosporina y el tacrolimus son inhibidores de la calcineurina empleados para lograr la inmunosupresión en pacientes que recibieron un trasplante de órganos. Entre los numerosos efectos adversos de estas drogas

se incluye el síndrome doloroso inducido por los inhibidores de la calcineurina (*calcineurin inhibitors pain syndrome* [CIPS]).

El presente artículo fue elaborado con el objetivo de aumentar el conocimiento de los profesionales acerca del CIPS, los mecanismos neuropáticos que contribuyen con su aparición y el uso de la pregabalina para el tratamiento de los pacientes que lo presentan.

Caso clínico

Un paciente de sexo masculino, de 48 años, recibió un trasplante hepático 15 meses antes por la presencia de cirrosis alcohólica. Es derivado debido a que padece dolor simétrico, en los cuatro miembros, de seis meses de evolución. Recibe tratamiento con dos tomas diarias de tacrolimus 2 mg y micofenolato mofetilo 2000 mg. El dolor es episódico, profundo, grave e intenso, especialmente desde los pies hasta las rodillas. El puntaje inicial obtenido tras la aplicación de una escala visual analógica fue 98.

La evaluación neurológica y musculoesquelética arroja resultados normales, al igual que la evaluación mediante resonancia magnética, radiografía y centellograma óseo con tecnecio 99. El nivel plasmático de tacrolimus también es normal. Los síntomas no pueden explicarse por la presencia de otra enfermedad.

De acuerdo con los resultados de la evaluación efectuada, el paciente recibe el diagnóstico de CIPS con componentes neuropáticos. A continuación, el paciente es derivado para disminuir la dosis de tacrolimus o recibir otro fármaco en reemplazo, pero dicha indicación no puede concretarse debido a la necesidad de inmunosupresión. En consecuencia, se decide iniciar el tratamiento con pregabalina 150 mg dos veces por día. Luego de seis semanas de evolución, el dolor disminuye significativamente, al igual que los síntomas depresivos, en tanto que se observa una mejoría de la calidad de vida. Luego de tres meses el tratamiento con pregabalina fue interrumpido en forma paulatina debido a la obtención de resultados anormales en el hepatograma.

Discusión

El CIPS tiene una incidencia del 1% al 2%, es más frecuente en mujeres que en hombres y puede aparecer entre las tres semanas y los ocho años posteriores a un trasplante. Si bien el CIPS se asocia con un aumento de la concentración de ciclosporina y tacrolimus, también se observan casos en los cuales dichas concentraciones son normales. El caso clínico presentado muestra que el diagnóstico de CIPS debe ser clínico.

Hasta el momento se desconoce la fisiopatología del CIPS. Según las hipótesis vigentes, podría deberse a un trastorno vascular de la perfusión y la permeabilidad ósea o a mecanismos neurotóxicos. Es sabido que los inhibidores de la calcineurina tienen toxicidad selectiva sobre las células gliales e inducen la apoptosis de los oligodendrocitos. Además, estas sustancias modulan la actividad de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y gabaérgicos. Los mecanismos mencionados

estarían implicados en el origen neuropático del CIPS. Según los resultados de un estudio, los inhibidores de la calcineurina aumentan la actividad del receptor glutamatérgico en la médula espinal, en tanto que el bloqueo medular de dichos receptores disminuye la hipersensibilidad al dolor.

Si bien no se cuenta con un tratamiento específico para los pacientes con CIPS, se propuso la utilidad de disminuir la dosis de inhibidores de la calcineurina, cambiar de droga, administrar bloqueantes de los canales de calcio y elevar los miembros inferiores. Debido a los mecanismos neuropáticos mencionados, el uso de análogos del GABA como la pregabalina puede resultar promisorio. En coincidencia, el paciente descrito en el presente estudio recibió pregabalina y obtuvo un beneficio considerable. La pregabalina actúa mediante la unión a los canales de calcio dependientes de voltaje con la consiguiente disminución de la secreción de glutamato, noradrenalina, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Los autores destacan que el CIPS es un cuadro clínico que debe presumirse para luego arribar al diagnóstico. Los pacientes con dolor grave y resistente al tratamiento deberían ser derivados para su evaluación por parte de un especialista en enfermedades musculoesqueléticas que pueda realizar un diagnóstico diferencial apropiado. Es importante tener presente el componente musculoesquelético del CIPS y considerar el uso de pregabalina en los pacientes que sufren este cuadro. Finalmente, una ventaja de la pregabalina es que además de reducir el nivel de dolor mejora la calidad de vida y el estado de ánimo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/152599

4 - El Tratamiento Crónico con Levetiracetam Repara *in vivo* los Déficits de Potenciación a Largo Plazo del Hipocampo en Ratas con Epilepsia Experimental del Lóbulo Temporal

Ge Y, Tian X, Lin Y, Liu X

Tongji University Affiliated Tenth People's Hospital, Shanghai, China

[Chronic Treatment with Levetiracetam Reverses Deficits in Hippocampal LTP in Vivo in Experimental Temporal Lobeepilepsy Rats]

Neuroscience Letters, Jun 2016

En un modelo experimental de epilepsia en animales, el tratamiento con levetiracetam redujo la disfunción cognitiva, presentó un efecto protector sobre la plasticidad sináptica y redujo la fosforilación anormal inducida por el estado de mal epiléptico.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más común de epilepsia de comienzo en la edad adulta. La enfermedad afecta estructuras cerebrales relacionadas con la memoria, por lo que la disfunción mnemónica es particularmente frecuente en los pacientes con ELT. Las alteraciones cognitivas en la ELT responden a múltiples

causas, entre las que se encuentran el patrimonio genético del individuo, la edad, el nivel de actividad convulsiva, las neurocirugías y los antiepilépticos utilizados.

El levetiracetam es un anticonvulsivo aprobado para utilizar en las convulsiones parciales, sean con generalización secundaria o sin ella. Sus mecanismos de acción son múltiples y difieren de aquellos de los anticonvulsivos clásicos. Diversos estudios en animales mostraron que el levetiracetam, además de sus efectos antiepilépticos, tiene propiedades neuroprotectoras y neuromoduladoras. Se comprobó que inhibe los canales de tipo N del calcio y disminuye la liberación de calcio de los depósitos intraneuronales. Además, aumenta la expresión de los transportadores gliales del glutamato y tiene efectos reparadores en modelos experimentales de daño cerebral en animales. La administración de levetiracetam reduce la pérdida neuronal en la región del hipocampo después del estado de mal convulsivo experimental en ratas. A diferencia de otros anticonvulsivos, parece preservar las funciones cognitivas, la memoria y el aprendizaje.

La potenciación a largo plazo (PLP) del hipocampo es una forma de plasticidad sináptica, dependiente de la actividad, que puede observarse experimentalmente in vivo. Se cree que representa un mecanismo sináptico del proceso de aprendizaje, del almacenamiento de información y de la memoria. Los investigadores de este estudio utilizaron un modelo de ELT inducida por pilocarpina para observar los efectos del levetiracetam en la PLP del hipocampo e investigar los posibles mecanismos por los cuales modula la morbilidad cognitiva.

Métodos

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley, con un peso de entre 140 g y 160 g, albergadas en jaulas separadas, con libre acceso al alimento y al agua, con una temperatura ambiental de 24°C, una humedad entre 50% y 60%, y ciclos regulares de luz. Los protocolos fueron aprobados por el comité de ética para la investigación con animales.

Se indujo el estado de mal epiléptico mediante una inyección intraperitoneal de clorhidrato de pilocarpina. Se administró en conjunto con atropina para disminuir los efectos colinérgicos periféricos. Si no se observaba actividad convulsiva una hora después de la administración de pilocarpina, se daba una dosis adicional. El comienzo del estado de mal epiléptico se definió como la aparición de convulsiones de estadio 5. Se administró diazepam intraperitoneal 90 minutos después del comienzo del estado de mal epiléptico. Seis horas después del diazepam, se administró levetiracetam intraperitoneal, dos veces por día, durante tres semanas. Se usó un grupo de control de animales en los que la pilocarpina fue sustituida por solución fisiológica. Al cabo de las tres semanas, se les realizó a los animales la prueba del laberinto de agua de Morris, que evalúa la memoria espacial. Los movimientos de los animales en el laberinto se registraron por una cámara

de video y se analizaron con un programa específico. El tiempo promedio para salir del laberinto se analizó con la prueba de ANOVA para mediciones repetidas. Los tiempos transcurridos en el cuadrante de referencia y los tiempos para alcanzar la plataforma se compararon por medio de ANOVA seguida de la prueba de Tukey para comparaciones múltiples *post hoc*. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Los animales fueron sometidos luego a estudios electrofisiológicos bajo anestesia general controlada. Se registraron los potenciales postsinápticos del hipocampo en respuesta a la estimulación de la vía comisural. Los datos se registraron y se almacenaron para analizarlos después. Las diferencias entre los grupos se determinaron con la prueba de Kruskal-Wallis. Los cerebros de los animales estudiados se fijaron en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para los estudios inmunohistoquímicos.

Resultados

El tratamiento con levetiracetam mejoró el desempeño disminuido de los animales con estado de mal epiléptico en el laberinto de agua de Morris. En comparación con los animales del grupo de control, las ratas con estado de mal epiléptico necesitaron un tiempo significativamente mayor para alcanzar la plataforma, lo que indica un deterioro cognitivo. Se observó que el levetiracetam mejoraba el desempeño cognitivo en las ratas del grupo con estado de mal epiléptico, aunque no tenía efectos obvios en los animales del grupo control.

El tiempo transcurrido en el cuadrante de referencia (un indicador de la memoria espacial) fue mayor en los animales que habían tenido estado de mal epiléptico y que luego habían sido tratados con levetiracetam, frente al tiempo de los animales sin tratamiento ($p < 0.01$), lo que se interpreta como una mejoría de la disfunción de la memoria espacial. El tratamiento con levetiracetam revirtió parcialmente la disfunción sináptica de la PLP inducida por el estado de mal epiléptico.

El tratamiento con levetiracetam mejoró la fosforilación anormal en las proteínas relacionadas con la actividad sináptica. Las ratas tratadas con pilocarpina mostraron una marcada pérdida neuronal en distintas regiones del hipocampo. El levetiracetam ejerció un efecto protector sobre la pérdida neuronal asociada con el estado de mal epiléptico inducido.

Discusión y conclusiones

Los autores especifican que los principales hallazgos de este estudio son que el levetiracetam atenúa la disfunción sináptica y la disfunción cognitiva inducida por el estado de mal epiléptico y que frena la fosforilación anormal de las proteínas en las regiones involucradas con el desempeño cognitivo y la memoria.

A diferencia de otros anticonvulsivos, ejerce su efecto antiepiléptico predominantemente en modelos de epilepsia crónica en animales, sin efectos demostrables en la mayoría de los modelos de epilepsia aguda.

Si bien los modelos *in vitro* ofrecen mayor facilidad experimental, los autores eligieron un modelo en vivo, que permitió el registro de los potenciales postsinápticos en la región del hipocampo.

El hipocampo es una estructura del lóbulo temporal considerada vital para la codificación y la recuperación de la memoria episódica. Durante el aprendizaje, el modo de activación de las células piramidales del hipocampo presenta un patrón característico de descargas secuenciales. La atenuación de la PLP inducida por los investigadores en el modelo con animales fue parcialmente revertida por el tratamiento prolongado con levetiracetam, paralelamente a la mejoría del desempeño de las ratas con estado de mal epiléptico en el laberinto de agua de Morris. Los resultados son compatibles con el efecto neuroprotector atribuido al fármaco. Los autores reconocen que hay otros estudios con resultados diferentes, pero especulan que estas discrepancias pueden deberse a diferencias metodológicas (distintas especies de animales, diferentes razas, distinta técnica de producción del estado de mal convulsivo, momento de administración del diazepam, dosis de levetiracetam, duración del tratamiento, etc.).

El efecto neuroprotector del levetiracetam ha sido comprobado en modelos animales de enfermedad de Alzheimer, donde se ha demostrado que el fármaco revierte tanto el déficit sináptico como el déficit cognitivo. El levetiracetam suprime las convulsiones, sin alterar las funciones cognitivas, en pacientes con enfermedad de Alzheimer y con epilepsia. También se ha probado su eficacia en modelos de lesión cerebral grave, como el traumatismo de cráneo, el accidente cerebrovascular y la hipoxia-isquemia. Los hallazgos sugieren que el levetiracetam actúa sobre la plasticidad sináptica.

Aunque el sitio específico de unión del levetiracetam se ha identificado, los eventos moleculares que regulan los efectos neuroprotectores posteriores, a través de cambios en la transmisión sináptica, permanecen parcialmente desconocidos. Se cree que el efecto del levetiracetam sobre la fosforilación tiene estrecha relación con el papel modulador del fármaco sobre la PLP del hipocampo a través del refuerzo de la transmisión sináptica. Sin embargo, el almacenamiento mnésico se apoya en la modificación bidireccional de la transmisión sináptica para poder efectuar la regulación fina de los patrones de potencia sináptica. Los autores opinan que se requieren nuevos estudios experimentales y clínicos para aclarar el tema.

En conclusión, en un modelo experimental de epilepsia, el tratamiento con levetiracetam redujo la disfunción cognitiva, presentó un efecto protector sobre la plasticidad sináptica y redujo la fosforilación anormal inducida por el estado de mal epiléptico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/152586

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

5 - El Polimorfismo del Transportador de Serotonina Altera los Efectos del Citalopram sobre la Respuesta al Dolor Físico

Ma Y, Wang C, Han S y colaboradores

Peking University, Beijing, China

[Serotonin Transporter Polymorphism Alters Citalopram Effects on Human Pain Responses to Physical Pain]

Neuroimage 135:186-196, Jul 2016

El transportador de serotonina es el encargado de trasladar la serotonina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica. El polimorfismo del gen que lo codifica influye sobre la respuesta al tratamiento contra el dolor en pacientes con dolor crónico.

Se estima que uno de cada 1.5 a 8.3 pacientes con dolor obtiene un alivio efectivo al recibir tratamiento. Esto demuestra que existen diferencias relacionadas con los mecanismos subyacentes y la respuesta al tratamiento analgésico. Las diferencias entre los individuos con dolor también se vinculan con la experiencia subjetiva de dolor y la respuesta a la estimulación dolorosa. Los aspectos genéticos contribuyen en forma significativa con las diferencias mencionadas. Un determinante importante es la variación genética del transportador de serotonina (5-HTT), encargado de trasladar la serotonina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica. Asimismo, el 5-HTT desempeña un papel importante en el procesamiento nociceptivo.

El polimorfismo genético de la región promotora del 5-HTT (5-HTTLPR) incluye las variantes corta (s) y larga (l) del transportador y se asocia con una variación en las manifestaciones clínicas del dolor. Las variantes del 5-HTTLPR influyen sobre la expresión, la actividad transcripcional y la función del transportador. Concretamente, el perfil homocigota ll se asocia con un aumento de la expresión del 5-HTT. Esto se traduce en un aumento de la sensibilidad al dolor en comparación con lo observado en presencia de alelos s. De todos modos, no queda clara la influencia del polimorfismo sobre la respuesta al tratamiento y los mecanismos cerebrales implicados en la aparición de dolor.

En el presente estudio se realizó un abordaje genético, farmacológico y de neuroimágenes durante la generación de dolor mediante estimulación eléctrica con el fin de conocer los mecanismos neurobiológicos mediante los cuales el polimorfismo 5-HTTLPR afecta la percepción del dolor y la respuesta al tratamiento con citalopram. El citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) con efectos antinociceptivos.

Pacientes y métodos

Participaron 50 estudiantes universitarios sanos de sexo masculino evaluados con el fin de conocer su genotipo para el 5-HTTLPR. De ellos, 25 fueron homocigotas s/s y 25 fueron homocigotas ll. Los grupos no difirieron en términos de edad ni nivel de educación,

autoestima o ansiedad. El análisis del ADN fue realizado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con el fin de definir el genotipo del 5-HTTLPR.

Cada participante asistió a dos sesiones separadas por un período mínimo de siete días. En cada sesión, los sujetos recibieron dosis únicas de citalopram o placebo. La dosis de citalopram fue de 30 mg. Antes de ser explorados mediante resonancia magnética funcional (RMNf), los participantes completaron la *Positive and Negative Affect Scale* (PANAS), para luego tomar la droga o el placebo, según correspondiera. La evaluación del umbral de dolor y la exploración mediante RMNf comenzaron a las dos horas de la administración del tratamiento. Luego de la exploración se solicitó a los pacientes que clasificaran su nivel de temor, ansiedad y malestar relacionado con cada estímulo doloroso y no doloroso, y que completaran nuevamente la PANAS.

El umbral del dolor fue evaluado mediante estimulación eléctrica, adaptada al umbral de dolor de cada individuo. Mediante un análisis de regresión, los autores evaluaron si el genotipo 5-HTTLPR influyó sobre la relación entre la magnitud de las respuestas cerebrales a la estimulación dolorosa y la eficacia del tratamiento.

Resultados

No se observó una interacción significativa entre el genotipo y el tratamiento al analizar el nivel subjetivo de dolor. Dicho nivel fue menor entre los individuos que recibieron citalopram en comparación con los que recibieron placebo, aunque los grupos no difirieron significativamente al respecto. Este hallazgo tuvo lugar en pacientes con genotipo *s/s* o *l/l*. El dolor influyó en forma significativa sobre la manifestación de miedo, ansiedad y malestar. Los resultados del análisis efectuado indicaron que el citalopram tuvo un efecto nulo sobre el estado de ánimo. En consecuencia, los efectos de la droga sobre el procesamiento del dolor no pueden atribuirse a su influencia sobre el estado afectivo.

Durante la administración de placebo se observó que la aplicación de estímulos dolorosos aumentó la actividad en el circuito clásico del dolor. Este incluye la ínsula anterior y posterior, el cerebelo, la región somatosensorial secundaria, el tálamo, el mesencéfalo, las cortezas parietal superior y cingulada y el área motora suplementaria. Según lo observado en el tálamo, el cerebelo, la ínsula anterior derecha, la corteza cingulada y la corteza frontal media y lateral inferior, el citalopram disminuyó la respuesta neural a la estimulación dolorosa en individuos con un genotipo *l/l*. En cambio, no influyó significativamente en la actividad cerebral relacionada con el dolor en individuos con un genotipo *s/s*. Concretamente, el citalopram disminuyó significativamente la activación de ciertas regiones cerebrales en presencia del genotipo *l/l*, pero no *s/s*. Puede indicarse, entonces, que el efecto de la droga sobre la actividad cerebral relacionada con el dolor es superior en individuos con un genotipo *l/l*.

La interacción entre el genotipo 5-HTTLPR y la actividad del cerebelo y la ínsula anterior predijo la eficacia del tratamiento con citalopram. En individuos homocigotas *l/l*, la administración de citalopram redujo el nivel de dolor en mayor medida en aquellos participantes que mostraban una actividad del cerebelo e ínsula anterior más intensa frente al estímulo doloroso cuando se administró placebo. En cambio, la droga disminuyó el nivel de dolor en mayor medida en los participantes que presentaron una actividad del cerebelo e ínsula anterior más débil frente al estímulo doloroso al recibir placebo, en los sujetos con genotipo *s/s* homocigotas. La activación bilateral de la ínsula anterior, el tálamo, el cerebelo, la corteza cingulada y el área motora suplementaria fue mayor en individuos con un genotipo *l/l* en comparación con lo observado en presencia del genotipo *s/s*. En cambio, este último genotipo no se asoció con una activación mayor en ninguna de las regiones evaluadas. Ante la presentación de indicios relacionados con el dolor se observó una actividad anticipatoria significativa en la ínsula anterior, el cerebelo, el área somatosensorial secundaria, el tálamo, la corteza cingulada, el área motora suplementaria y la corteza parietal superior. No obstante, no se observó un efecto significativo del tratamiento, del genotipo o de ambas variables en conjunto al analizar la actividad cerebral implicada en la anticipación del dolor. Por lo tanto, la interacción entre el genotipo y el tratamiento se asociaría en forma específica con la respuesta cerebral a la percepción del dolor.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten apreciar la interacción entre los factores genéticos y farmacológicos relacionados con el sistema serotoninérgico y su influencia sobre la respuesta cerebral vinculada con el dolor. De acuerdo con lo observado, la administración aguda de citalopram disminuyó significativamente la actividad neural relacionada con el dolor en individuos homocigotas para el genotipo *l/l*. En cambio, no se observó el mismo efecto en individuos con un genotipo *s/s*. En consecuencia, el efecto del citalopram sobre la respuesta neural al dolor físico dependería del genotipo 5-HTTLPR. Dicho genotipo también reguló la asociación entre la respuesta neural inicial al dolor y el efecto del citalopram. Los resultados mencionados influyen sobre la elección del tratamiento de los pacientes con dolor.

Los autores sugieren que los hallazgos obtenidos se relacionan con la inhibición descendente de la señalización nociceptiva mediada por el sistema serotoninérgico. Además, los datos que surgen de la exploración mediante RMNf permiten indicar que el sistema serotoninérgico interviene en el procesamiento agudo del dolor. Si bien los hallazgos tienen repercusiones terapéuticas, es necesario crear herramientas que permitan identificar a los individuos que responderán al tratamiento. Este tipo de abordaje

se denomina "medicina estratificada" y tiene el fin de incrementar la eficacia del tratamiento. Tanto el genotipo 5-HTTLPR como la actividad cerebral relacionada con el dolor predijeron las diferencias individuales de eficacia del tratamiento. Por lo tanto, la evaluación genética puede brindar una estimación adecuada de los efectos potenciales del citalopram sobre el dolor.

Los ISRS son empleados con una frecuencia creciente para el tratamiento de los pacientes con diferentes cuadros de dolor. De acuerdo con los resultados obtenidos, la interacción entre la farmacología y la genética del sistema serotoninérgico influye sobre el tipo de individuos que responderán mejor al tratamiento. No obstante, la generalización de los resultados se ve limitada debido a que solo se incluyeron individuos sanos de sexo masculino. Es necesario contar con estudios adicionales sobre el papel del tratamiento con ISRS y del 5-HTT en pacientes con dolor crónico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152589

6 - La Evolución de la Genética: Enfermedades de Alzheimer y de Parkinson

Singleton A, Hardy J

National Institute on Aging, Bethesda, EE.UU.

[The Evolution of Genetics: Alzheimer's and Parkinson's Diseases]

Neuron 90(6):1154-1163, Jun 2016

La genética humana facilita la creación de tratamientos fundamentados en la etiología de las enfermedades, ya que la identificación de mutaciones permite comprender en mayor medida los procesos moleculares que originan la enfermedad. Esto se aplica a las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, entre otras.

La genética como base de la creación de tratamientos

La genética humana facilita la creación de tratamientos fundamentados en la etiología de las enfermedades, ya que la identificación de mutaciones permite comprender en mayor medida los procesos moleculares que la originan la enfermedad. Durante los últimos años se produjo un progreso en las herramientas y habilidades necesarias para identificar los genes asociados con las enfermedades. No obstante, la aplicación de los conocimientos sobre la obtención de tratamientos fundamentados no es simple. Los autores consideran que la comprensión de los mecanismos patológicos está limitada por la ausencia de abordajes no sesgados y sistémicos.

Formas monogénicas de las enfermedades

La detección sistemática de asociaciones genéticas es un método no sesgado para hallar regiones cromosómicas segregadas. La primera herramienta empleada para ello fue el ligamiento, seguido de la clonación posicional. Si bien su aplicación requiere tiempo y recursos, permite identificar las causas genéticas de las enfermedades monogénicas. En la actualidad se utiliza la secuenciación de segunda generación, casi siempre la secuenciación del exoma completo (WES; *whole-exome sequencing*) o del genoma completo (WGS; *whole-genome sequencing*). En el caso de la enfermedad de Parkinson (EP), permitió identificar las mutaciones p.D620N en VPS35, DNAJC13 y CHCHD2 relacionadas con el origen de la enfermedad de tipo monogénico. También se identificaron mutaciones dominantes y recesivas asociadas con la aparición de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Factores de riesgo genéticos

La variabilidad del riesgo genético se determinó mediante la genotipificación realizada con ensayos de polimorfismo de nucleótido único (SNP) del genoma completo. Esto permitió la identificación de variantes mediante estudios de asociación del genoma completo (GWA; *genome-wide association*), un recurso de gran utilidad. Los estudios de GWA (GWAS) brindaron información valiosa para reconocer las bases genéticas de enfermedades complejas.

En el caso de la EA y la EP, se cuenta con numerosos GWAS que permitieron identificar más de 18 *loci* que contienen alelos de riesgo. La presencia de estos *loci* confiere un riesgo moderado para padecer la enfermedad. Hasta el momento, los GWAS permitieron registrar sólo un décimo del componente hereditario de las enfermedades. Queda claro que hay *loci* de riesgo en común entre la EA y la EP aún no descubiertos.

En cuanto a la identificación de alelos de riesgo para EA se destaca la mutación homocigota del gen *TREM2* como causa de demencia frontotemporal. Dicha mutación se asoció con un riesgo moderado de EA y se halló mediante estudios de secuenciación. Los autores consideran que los GWAS se convertirán en un instrumento estándar de estudio. No obstante, los avances en la obtención de información sobre las bases genéticas de la EP y la EA se lograrán combinando diferentes herramientas, algunas de las cuales deben ser descubiertas o perfeccionadas.

Genes y patología

El traslado de los hallazgos genéticos a hipótesis sobre el origen de las enfermedades no es simple y requiere un trabajo considerable. Por ejemplo, en el caso de la EA, las mutaciones de la proteína precursor de amiloide y la presenilina generaron la hipótesis de la cascada de amiloide y la consiguiente creación de nuevos abordajes terapéuticos. El proceso fue costoso y podría perfeccionarse mediante la utilización

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

de métodos de detección sistemática del genoma completo.

Detección sistemática e integración de la información

El papel patológico de los genes y sus productos fue posible gracias a la manipulación de sistemas mediante el uso de proteínas mutadas. Es un abordaje difícil de aplicar cuando se trata de alelos que confieren un riesgo bajo o moderado, con lo cual el efecto patológico también será leve o moderado. Para la mayoría de los *loci* identificados no se conoce el gen efector, lo que implica la identificación del gen y la proteína de interés. La mayoría de los alelos de riesgo bajo o moderado no se asocian con variantes de proteínas codificantes sino que afectan la expresión de un transcrito. Lo antedicho pone de manifiesto las dificultades para realizar este tipo de estudio.

No obstante, ahora se cuenta con bases de datos muy útiles en este campo de investigación. La integración de datos genéticos y funcionales de gran escala brinda información genética y biopatológica. Además, da sentido a la continuidad de la investigación genética, ya que cuantos más genes y *loci* se conozcan, más probabilidades habrá de relacionar el gen con su producto en un esquema de tipo patológico. De todos modos, algunas limitaciones disminuyen la fiabilidad de las investigaciones. Asimismo, la regulación genética es un proceso complejo y las investigaciones no siempre permiten identificar asociaciones relevantes para una determinada enfermedad.

Recientemente se llevó a cabo un abordaje de detección sistemática en gran escala que permite combinar información sobre la interacción entre la genética y la función proteica. En el caso de la EP, los autores realizaron pruebas de detección sistemática para el hallazgo de las interacciones de la proteína Lrrk2. Como resultado se identificaron numerosas interacciones potenciales. Mediante el uso combinado de diferentes tipos de abordaje se logró identificar las proteínas GAK y Rab-7L1 (RAB29) que forman un complejo con Lrrk2 que favorece la depuración de vesículas mediante autofagia. Es posible que este tipo de información permita conocer la etiología molecular de la enfermedad al integrar una cantidad considerable de genes y *loci*.

Incertidumbre genética

El progreso de la secuenciación genética permitió identificar una clase adicional de variabilidad genética: la codificación de proteínas raras y los alelos de riesgo no codificantes. Estos hallazgos son infrecuentes y confieren un riesgo, pero no causan una enfermedad. En consecuencia, identificar los procesos patológicos relacionados con ellos representa un desafío. La asociación con las enfermedades se evaluó mediante diferentes esquemas que incluyeron la integración de la información existente, la evaluación de la probabilidad estadística y la generación de información funcional. Debido a la baja probabilidad de

comprobar la asociación con la enfermedad mediante pruebas genéticas aisladas, hay numerosos alelos de importancia patogénica desconocida. Para clasificarlos, es fundamental la comprensión de la incertidumbre asociada con los hallazgos y los posibles sesgos de los abordajes empleados.

Definición del riesgo genético y creación de nuevos tratamientos

Aún queda mucho por investigar acerca del riesgo genético de EP y EA. Se invierte un monto considerable de recursos y tiempo para identificar más factores asociados con dicho riesgo. El empleo de GWAS resultó útil, aunque produjo la genotipificación de cientos de muestras y no queda clara la posibilidad de extender los estudios de genotipificación.

La accesibilidad de la secuenciación genética de segunda generación es creciente. La WES es el método principal para descubrir nuevos genes y la acumulación de información obtenida mediante su aplicación facilitará la identificación de alelos de riesgo mediante la realización de estudios poblacionales. Hasta el momento no se cuenta con trabajos que incluyan suficiente cantidad de pacientes con EA o EP como para obtener resultados fidedignos al respecto. Entre los beneficios de la WES y la secuenciación genética se incluyen la velocidad, el bajo costo y el análisis estandarizado. No obstante, estos métodos serán inevitablemente reemplazados por la WGS.

Tanto la EA como la EP son enfermedades progresivas de comienzo tardío y base genética compleja cuyo tratamiento es complicado. Una vez que el paciente presenta síntomas, la enfermedad ya progresó considerablemente y afectó diferentes sistemas. El tratamiento efectivo es aquel que permite enlentecer la evolución. Cuanto más temprana sea su aplicación, más respuesta terapéutica podrá obtenerse. En consecuencia, es importante lograr la identificación temprana de los pacientes con más probabilidades de presentar la enfermedad con el fin de aplicar intervenciones terapéuticas preclínicas.

En la actualidad se evalúa el uso del crenezumab, un fármaco antiamiloides beta que puede administrarse a individuos asintomáticos que portan la mutación PSEN1 p.E280A. Además, hay numerosas mutaciones genéticas relacionadas con la EA y la EP, cuya presencia podría emplearse para reclutar individuos y realizar estudios clínicos destinados a identificar tratamientos preventivos. No obstante, la identificación de los individuos que presentarán la enfermedad es compleja, ya que la causa no es sólo genética. En cambio, el riesgo genético constituye un componente que forma parte de una batería de pruebas destinadas a identificar a los pacientes que presentarían la enfermedad.

Un ejemplo de lo antedicho proviene de un estudio sobre la EP en el que se consideró la edad, el sexo, los antecedentes familiares de la enfermedad, la anosmia y el riesgo genético acumulativo para asignar un nivel de riesgo de EP. Mediante este modelo, los

autores lograron un poder predictivo considerable que permitió demostrar que los pacientes con un perfil de alto riesgo tenían más probabilidades de presentar un déficit dopaminérgico. La obtención de marcadores de progresión es importante en la etapa preclínica. Los estudios genéticos pueden ser adecuados para identificar biomarcadores y definir las cohortes de alto riesgo. Es necesario contar con más estudios para lograr dichos objetivos. Actualmente están en marcha estudios como la *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) y la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI).

Conclusión

El conocimiento de las bases genéticas de una enfermedad es clave para obtener estrategias terapéuticas eficaces. Los estudios genéticos brindan información útil cuyo aprovechamiento requiere la caracterización funcional de la variabilidad genética relacionada con la enfermedad. Es necesaria la creación de bases de datos no sesgadas y de gran magnitud que puedan integrarse con los conocimientos genéticos para lograr alternativas terapéuticas que modifiquen la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152594

7 - Trastornos Cognitivos y Psiquiátricos en Pacientes con Síndromes Parkinsonianos

Zweig R, Disbrow E, Javalkar V

Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, EE.UU.

[*Cognitive and Psychiatric Disturbances in Parkinsonian Syndromes*]

Neurologic Clinics 34(1):235-246, Feb 2016

La enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la atrofia multisistémica son síndromes parkinsonianos que pueden asociarse con trastornos cognitivos y psiquiátricos.

La enfermedad de Parkinson (EP), la demencia por cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la atrofia multisistémica son síndromes parkinsonianos caracterizados por la acumulación anormal de proteínas en el sistema nervioso que contribuye con la disfunción y la muerte neuronal, entre otras consecuencias. El cuadro clínico asociado con dichos síndromes incluye la acinesia, la bradicinesia y la rigidez, resultantes del compromiso de las neuronas dopaminérgicas ubicadas en la sustancia *nigra*.

En este estudio se evaluaron los trastornos cognitivos y psiquiátricos de los pacientes con EP temprana o leve sin demencia. Además, se valoró la presencia de demencia y sus características en pacientes con EP. Por último, se analizaron los trastornos cognitivos y psiquiátricos relacionados con los diferentes síndromes parkinsonianos.

Trastornos cognitivos y psiquiátricos en los pacientes con EP leve o temprana sin demencia

Muchos pacientes con EP presentan síntomas no motores antes del inicio de los síntomas motores, posiblemente debido a la afectación del bulbo olfatorio y el tronco cerebral generada por los cuerpos de Lewy. Se estima que la prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes con diagnóstico reciente de EP es del 55%. Este cuadro afecta el funcionamiento ejecutivo en lo vinculado con la memoria, la flexibilidad cognitiva y la planificación, la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal y el procesamiento visuoespacial. La aplicación de pruebas clásicas de evaluación neuropsicológica, como el *Wisconsin Card Sort Test*, permite observar el déficit.

Es posible que haya una asociación entre el déficit cognitivo y el déficit motor observado en los pacientes con EP. Hasta el momento no se comprendió la fisiopatología de la disfunción ejecutiva asociada con la EP. Es probable que se relacione con la disfunción de los ganglios basales, ya que tienen un nivel elevado de conectividad con el tálamo y la corteza cerebral. Al igual que la disfunción motora, la disfunción ejecutiva se relaciona con el sistema dopaminérgico y mejora con la terapia dopaminérgica de reemplazo.

Los trastornos psiquiátricos y conductuales de los pacientes con EP que no presentan demencia pueden relacionarse con la enfermedad subyacente o con los efectos adversos de los fármacos administrados. Los cuadros incluyen la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño y la apatía. El diagnóstico de estos cuadros puede ser difícil debido a la coincidencia con los síntomas propios de la EP. Por lo tanto, las prevalencias estimadas son heterogéneas. La administración de fármacos dopaminérgicos, en especial agonistas dopaminérgicos, se asoció con la aparición de alucinaciones, cuadro que suele remitir con la disminución de la dosis. Además, estos fármacos pueden ocasionar trastornos del control de los impulsos que no siempre mejoran con la reducción de la dosis.

Demencia en los pacientes con EP y demencia por cuerpos de Lewy

El inicio de los trastornos cognitivos dentro del primer año del comienzo de los síntomas motores parkinsonianos se asocia con el diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy, ya que en presencia de EP el inicio de la demencia es más tardío. Esta distinción clínica es terapéuticamente útil, aunque no siempre se corrobora al evaluar la anatomía patológica.

El depósito temprano de cuerpos de Lewy y la aparición de demencia asociada con él podrían estar determinados por la presencia de placas de amiloide y haces neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer (EA). La edad avanzada y la presencia del gen *APOE-4*, entre otros factores, da lugar al depósito de placas de amiloide y aceleración de la afección relacionada con el depósito de la proteína tau y los cuerpos de Lewy. Esto vincula la demencia por cuerpos de Lewy con la demencia asociada con la EP y la EA.

Más allá de la asociación patológica entre la demencia por cuerpos de Lewy y la EP con la demencia y la EA, dichos cuadros difieren clínicamente. Por ejemplo, una característica principal de la demencia por cuerpos de Lewy es la fluctuación episódica de la cognición. Otro síntoma son las alucinaciones visuales, presentes casi siempre en forma temprana. En cambio, los pacientes con EP presentan alucinaciones más tardías asociadas con el depósito de cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal, entre otras regiones. No obstante, en estudios recientes se informó una asociación entre las alucinaciones y la atrofia cortical en regiones relacionadas con la percepción visual.

El trastorno conductual del sueño REM es frecuente y característico de las sinucleinopatías alfa. En presencia de EP, este trastorno es un marcador de demencia de inicio temprano. Otros trastornos asociados con el sueño nocturno frecuentes en los pacientes con EP son el síndrome de las piernas inquietas, la apnea obstructiva y el insomnio. La somnolencia diurna también es frecuente y puede agravarse ante el uso de determinados fármacos. Tanto la demencia por cuerpos de Lewy como la EP se asocian con un déficit colinérgico. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa puede ser eficaz en dichos casos, en especial, la rivastigmina, aunque los beneficios son moderados y pueden observarse efectos adversos significativos. La memantina también podría ser eficaz, pero sus efectos adversos dificultan el tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con EP y demencia o con demencia por cuerpos de Lewy que presentan alucinaciones puede ser complicado, ya que la mayoría de los antipsicóticos empeoran el parkinsonismo. Estos síntomas causan considerable malestar, sobre todo si se asocian con agitación y confusión. Además, aumentan la probabilidad de internación. Se recomienda evaluar la presencia de factores estresantes y la dosis de los fármacos administrados; también suspender el tratamiento con amantadina. Los anticolinérgicos pueden empeorar las alucinaciones y, cuando es posible, deben suspenderse. Lo mismo se aplica al uso de benzodiazepinas.

La quetiapina es el antipsicótico atípico que suele prescribirse a los pacientes con EP. Es eficaz aun en dosis bajas, pero puede empeorar levemente el parkinsonismo si se utiliza en dosis altas. La clozapina también es eficaz, aunque requiere una evaluación periódica mediante análisis de laboratorio con el fin de evaluar el recuento de leucocitos, lo que limita su uso. Otra limitación es la sedación que pueden ocasionar tanto la quetiapina como la clozapina.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) pueden ser beneficiosos en los pacientes con EP y depresión. Los beneficios también se observan al administrar el inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) rasagilina, en tanto que el ejercicio aeróbico puede mejorar la función motora, el estado de ánimo y el control ejecutivo en los pacientes con EP.

Manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal

Los pacientes con atrofia multisistémica pueden presentar deterioro cognitivo y disfunción ejecutiva, trastornos mnésicos y de las habilidades visuoespaciales. El perfil de afectación varía según las características del cuadro clínico. Se desconocen las bases patológicas del deterioro cognitivo en los pacientes con esta enfermedad. De acuerdo con los datos disponibles, los pacientes con atrofia multisistémica pueden presentar adelgazamiento cortical en regiones similares a las afectadas en los pacientes con EA o con EP con demencia. También se informó una disminución del metabolismo glucídico cortical. Más allá de la disfunción ejecutiva, estos enfermos pueden tener ansiedad y depresión. Además, se observaron casos de incontinencia emocional, ataques de pánico e ideación suicida.

Los pacientes con parálisis supranuclear progresiva pueden presentar enlentecimiento cognitivo, disfunción ejecutiva y trastornos mnésicos. El cuadro clínico puede ser similar a la demencia frontotemporal. Se observó un patrón de atrofia cortical similar entre los pacientes con parálisis supranuclear progresiva y la variante conductual de la demencia frontotemporal. Los pacientes con parálisis supranuclear progresiva también pueden presentar desinhibición, apatía y depresión. La degeneración corticobasal puede asociarse con trastornos del funcionamiento ejecutivo y la memoria, aunque la afectación más característica se produce en el lenguaje, la capacidad visuoespacial y la cognición social. Por último, la depresión y la irritabilidad son más frecuentes en los pacientes con degeneración corticobasal que en aquellos con parálisis supranuclear progresiva.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/152592

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

8 - Efectos de la Pregabalina en los Enfermos con Dolor Neuropático Secundario a Daño Medular

Sadosky A, Parsons B, Emir B, Nieshoff E

Journal of Pain Research 15(9):405-416, Jun 2016

En los Estados Unidos, alrededor de 273 000 habitantes tienen daño de la médula espinal (DME) y se registran unos 12 000 casos nuevos por año. Aproximadamente, el 40% de estos enfermos refieren dolor neuropático (DN) central crónico, una complicación del DME; el DN es secundario a la lesión de las vías somatosensitivas en el sistema nervioso central. En estos pacientes, la presencia de dolor compromete aún más la funcionalidad, aumenta la incapacidad, reduce la calidad de vida y contribuye en el desempleo y la depresión. El DN asociado con el DME genera costos significativos para los sistemas de salud.

El tratamiento adecuado del dolor representa un aspecto crucial en los programas de rehabilitación de los pacientes con DME; empero, el dolor crónico complica considerablemente la terapia. En los enfermos con DME y dolor, el principal objetivo terapéutico es el alivio del síntoma, ya que la resolución completa del dolor rara vez se logra. Los antidepresivos, los anticonvulsivos, los opiáceos y diversos fármacos que se administran por vía intratecal son algunas de las opciones farmacológicas posibles para el alivio del DN; sin embargo, los estudios que analizaron la eficacia de estos agentes en los enfermos con DN secundario a DME incluyeron números escasos de pacientes, tratados durante períodos breves.

En la actualidad, el único fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos para el tratamiento del DN, asociado con el DME, es la pregabalina. La aprobación se basó en los resultados de dos estudios clínicos, en los cuales se comprobaron reducciones significativamente más importantes del dolor, respecto del placebo; además, un porcentaje sustancialmente mayor de enfermos alcanzó reducciones del dolor, clínicamente relevantes. En esos estudios, el tratamiento con pregabalina también se asoció con mejoras en diversas variables de funcionalidad. Un metanálisis reciente de los gabapentinoides avaló, incluso más, la eficacia de la pregabalina para el alivio del dolor y de otras variables secundarias de valoración, en los pacientes con DN secundario a DME.

Mediante la aplicación del *Brief Pain Inventory* (BPI) se han comprobado correlaciones moderadas a intensas entre la intensidad del dolor y la interferencia del síntoma con las actividades cotidianas; los niveles más altos de dolor se asocian con mayor compromiso del rendimiento funcional. En este escenario es razonable asumir que el alivio del dolor se acompañaría de mejoras importantes de la función; sin embargo, esta

asociación no ha sido específicamente estudiada en pacientes con DME. El objetivo del presente estudio fue analizar las vinculaciones entre la mejoría del dolor y los cambios en la función, en pacientes tratados con pregabalina o placebo en dos trabajos clínicos. Se aplicó una definición más amplia de las funciones corporales, la actividad y la participación, sobre la base de los criterios de la *International Classification of Functioning, Disability and Health*.

Se analizaron los datos de los trabajos de Siddall y colaboradores y de Cardenas y colaboradores, dos estudios realizados en pacientes con DN asociado con DME, tratados con pregabalina. Los dos estudios fueron de diseño aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego en los cuales se analizaron los efectos de dosis flexibles de pregabalina (150 a 600 mg por día), respecto del placebo, dos veces por día, durante 12 semanas. A nivel global se evaluaron 181 pacientes tratados con pregabalina y 172 enfermos asignados a placebo. Los participantes de ambas investigaciones tenían 18 años o más, DME y DN de intensidad, al menos, moderada. En el estudio de Siddall y colaboradores, el 57.7% y 42.3% de los enfermos estaban parapléjicos o tetrapléjicos, respectivamente, mientras que la mayoría de los pacientes del estudio de Cardenas y colaboradores pertenecían a la clasificación A (48.4%) o D (28.8%) de la *American Spinal Injury Association*.

En el estudio de Siddall y colaboradores, el tratamiento con pregabalina se inició en dosis de 150 mg por día durante la primera semana, con incrementos graduales con el objetivo de llegar a los 600 mg por día después de la segunda semana; en caso de intolerancia, las dosis pudieron ser reducidas. En el trabajo de Cardenas y colaboradores, el tratamiento con pregabalina se indicó en dosis iniciales de 150 mg por día durante siete días, con aumentos, según la tolerabilidad, a 300 mg, 450 mg y 600 mg en los días 8, 15 y 22, respectivamente; posteriormente, la terapia se mantuvo en dosis estables durante 12 semanas, aunque pudo reducirse en los enfermos con mala tolerancia.

En el estudio de Cardenas y colaboradores se aplicó el BPI de diez secciones; este instrumento ha sido específicamente modificado y validado para ser utilizado en pacientes con DME. El BPI cuantifica la interferencia del dolor con el funcionamiento diario, en escalas de 11 puntos, para diez dominios de salud (actividad general, disfrute de la vida, movilidad, estado de ánimo, sueño, trabajo normal, cuidados personales, relaciones, actividades recreativas y actividades sociales). El uso del BPI se basa en las recomendaciones de la *Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT).

La versión modificada del BPI (mBPI) incluye tres secciones adicionales que permiten evaluar la interferencia del dolor con los cuidados personales,

las actividades recreativas y las actividades sociales. Además de los dominios del mBPI, como parte del análisis exploratorio, se analizaron dos subescalas del BPI original (interferencia afectiva e interferencia para las actividades).

En el presente análisis *post hoc* de ambos estudios se analizaron los criterios de eficacia, es decir las modificaciones en las escalas en relación con el tratamiento; los datos faltantes se abordaron con el método de arrastre de la última observación. El dolor referido por los enfermos se determinó con escalas numéricas de 11 puntos (*Numeric Rating Scale* [NRS]), la *Medical Outcomes Study Sleep Scale* (MOS-SS), una NRS de interferencia del dolor con el sueño, y la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), con las subescalas de depresión (HADS-D) y de ansiedad (HADS-A). La MOS-SS es una escala de 12 secciones acerca de las percepciones subjetivas del inicio, el mantenimiento y la calidad del sueño, la somnolencia diurna y los trastornos de la respiración asociados con el sueño en las cuatro semanas previas; el *Sleep Problems Index* se calcula con los puntajes de nueve dominios.

Las asociaciones se analizaron con gráficos de dispersión de puntos; las elipses brindan una representación gráfica de la extensión y la fuerza de las relaciones, en tanto que las curvas obtenidas por regresión local (*smoothed loess curves* [SLC]) reflejan la presencia o ausencia de relaciones lineales; este método permite describir las asociaciones entre dos variables, incluso con la consideración de los datos atípicos, alejados de la mayoría (*outliers*).

En los análisis se consideraron umbrales de mejoría < 5%, de 15% a < 30%, de 30% a < 50% y de 50% o más, sobre la base de las recomendaciones del IMMPACT para la determinación de la reducción clínicamente significativa del dolor. La disminución de 15% se considera mínimamente importante; la reducción $\geq 30\%$ se considera clínicamente significativa, en tanto que el descenso $\geq 50\%$ es significativo y clínicamente relevante. Mediante análisis de covarianza se determinaron las diferencias promedio de los cuadrados mínimos, con ajuste según el valor basal de cada variable.

La edad, el sexo y las características clínicas fueron similares en los participantes de los dos estudios; sin embargo, el 97.1% y el 38.8% de los pacientes de los estudios de Siddall y colaboradores y de Cardenas y colaboradores, respectivamente, fueron de raza blanca, mientras que el 50.3% de los sujetos de esta última investigación fueron de origen asiático.

En el estudio de Cardenas y colaboradores, las elipses que graficaron el porcentaje de cambio del dolor, respecto del cambio en las diez secciones del *mBPI Pain Interference Index*, mostraron mejoras más importantes para la pregabalina sobre el dolor y la función, respecto del placebo (la mejoría funcional más importante se observó en los pacientes que presentaron reducciones más pronunciadas del dolor). Los resultados se confirmaron en las SLC: el mayor alivio del dolor se asoció con mejoría funcional más importante; la

pendiente fue más pronunciada para la pregabalina, respecto del placebo, a partir de las mejoras del dolor del 30% o más. En las subescalas *affective interference* y *activity interference* de la BPI de siete dominios se observaron las mismas tendencias. Se comprobó una relación más lineal entre el dolor y la función con la pregabalina, respecto del placebo, y en comparación con la subescala afectiva.

Las elipses para todas las secciones individuales del mBPI revelaron mejoras funcionales más importantes en relación con el mayor alivio del dolor, para la pregabalina en comparación con el placebo. En las SLC, la relación más pronunciada ocurrió entre el dolor y el sueño; para la pregabalina, la relación fue casi lineal. Para los dominios relacionados con los componentes mentales, las interacciones fueron más complejas, en comparación con las que ocurrieron entre el dolor y los dominios asociados con la actividad física.

En el análisis combinado de los dos estudios, las elipses para la MOS-SS mostraron que la pregabalina se asoció con una desviación más importante respecto del placebo, en los beneficios del sueño: éstos fueron más pronunciados en los enfermos que tuvieron niveles más altos de alivio del dolor. En la SLC, la relación entre el dolor y la MOS-SS fue casi lineal tanto para la pregabalina, como para el placebo; sin embargo, la magnitud de la mejora del sueño fue más importante en el primer caso, a partir del alivio del dolor del 30% o más.

Los gráficos en conjunto mostraron una falta de vinculación entre las mejoras del dolor y de la ansiedad o depresión.

En el análisis de tendencia lineal se comprobaron niveles de significancia ($p < 0.0001$) en el mBPI *Pain Interference Index* para los distintos umbrales de mejoría de dolor; la mayor reducción de la interferencia del dolor, un cambio de -3.0 puntos, se observó en el umbral más alto de mejoría de dolor, de 50% o más. Las mismas direcciones se comprobaron al evaluar los 10 dominios funcionales del mBPI, con excepción de la sección de las relaciones interpersonales; nuevamente, la mayor correlación se observó entre el dolor y la interferencia del dolor con el sueño ($p < 0.0001$). El mismo patrón se observó en la MOS-SS, es decir que con cada nivel de aumento en la mejoría del dolor ocurrió un incremento en la mejoría del sueño. Los cambios en el dolor, en cambio, no se vincularon con modificaciones sustanciales de la depresión o ansiedad.

En el presente estudio se analizaron, por primera vez, las relaciones entre el alivio del dolor y las mejorías en la función, en pacientes con DN secundario a DME. Los resultados en conjunto sugieren que la reducción del dolor se asocia con mejoría de diversos dominios de funcionalidad. Si bien las asociaciones tuvieron la misma dirección con la pregabalina y el placebo, la magnitud fue mayor con la pregabalina. Los hallazgos avalan el concepto de que los sujetos que se benefician en términos del dolor también logran beneficios en otras áreas; estas interacciones fueron particularmente obvias en los gráficos de elipses, con desviaciones francas de

los puntos hacia el cuadrante superior derecho, con la pregabalina.

Los efectos del alivio del dolor se manifestaron, especialmente, en los cambios en los puntajes de interferencia del dolor del mBPI, especialmente en las secciones relacionadas con la función física, es decir el sueño, la movilidad, el trabajo y los cuidados personales. La relación más firme se observó entre el dolor y el sueño, evaluado en la MOS-SS y en el dominio de interferencia del dolor con el sueño del mBPI. Los resultados son relevantes en términos clínicos, ya que los trastornos del sueño son comunes en los enfermos con DME.

Por el diseño de la investigación, los hallazgos podrían no ser aplicables a la práctica diaria; la generalización también se complica porque la mayoría de los enfermos fue de sexo masculino y de etnias blanca o asiática.

Para los enfermos con DN asociado con DME, las mejoras más importantes en diversos dominios funcionales asociados con las actividades diarias y la calidad de vida se observaron en los niveles más altos de reducción del dolor. Sin embargo, estos hallazgos deben ser confirmados en la práctica clínica. En los estudios futuros, además, se deberían evaluar los mecanismos subyacentes en las relaciones encontradas.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152577

9 - Utilidad del Levetiracetam en Neonatos con Crisis Epilépticas

Sedighi M, Asadi F, Moradian M y colaboradores

Neurosciences (Riyadh) 21(3):232-235, Jul 2016

El diagnóstico y tratamiento oportunos de las crisis epilépticas neonatales son fundamentales con el fin de prevenir sus consecuencias sobre la mortalidad y el funcionamiento motor y cognitivo. Hasta el momento, el fenobarbital es la droga de primera línea para tratar las crisis neonatales. No obstante, la eficacia de los fármacos tradicionales como el fenobarbital es del 30% al 50%. Además, este fármaco tiene efectos adversos a largo plazo, aumenta la apoptosis neuronal en modelos con animales y afecta el funcionamiento cognitivo en niños.

El levetiracetam es un agente anticonvulsivo de segunda generación aprobado para su empleo como complemento del tratamiento antiepiléptico con otras drogas en niños y adultos. No obstante, no fue aprobado para ser administrado a los neonatos. A diferencia de otras drogas antiepilépticas, el levetiracetam no tiene efectos neurodegenerativos. Además, es un fármaco seguro debido a sus características farmacocinéticas.

En el presente estudio se evaluó la eficacia y la seguridad del uso de levetiracetam para el tratamiento de las crisis en neonatos.

Los autores realizaron una selección de estudios incluidos en las bases de datos Medline, Ovid, Cinahl, Ebsco y PubMed. El presente estudio fue prospectivo y se llevó a cabo en neonatos de más de 30 semanas de edad gestacional y hasta 29 días de edad posnatal con crisis epilépticas diagnosticadas mediante el examen clínico y electroencefalográfico. Todos requerían tratamiento antiepiléptico y pesaban más de 2 kg. Las crisis neonatales fueron definidas de acuerdo con la clasificación de Volpe.

El levetiracetam fue administrado en solución oral como droga de primera línea, en tanto que el fenobarbital y la fenitoína fueron agentes de segunda y tercera línea permitidos durante los primeros dos días de administración del levetiracetam. La dosis inicial de levetiracetam fue de 10 mg/kg en dos tomas diarias y fue incrementada hasta alcanzar un máximo de 30 mg/kg según la respuesta clínica. Los pacientes fueron evaluados en forma continua al inicio del tratamiento y en forma periódica con posterioridad. La evaluación clínica fue complementada con una valoración electroencefalográfica. Una vez transcurrida una semana de control de las crisis, el tratamiento por seguir fue definido en forma individual.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante ecografía cerebral durante las primeras 48 horas de vida. También se efectuaron análisis de laboratorio. La información clínica y demográfica correspondiente a los padres fue recabada mediante un formulario prediseñado. El análisis de los datos tuvo lugar mediante el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

Se incluyeron 50 neonatos de una media de 8.7 días de edad, de 30 a 41 semanas de edad gestacional y de 2.05 a 4.2 kg. Los cuadros observados incluyeron el estado epiléptico y las crisis repetitivas. La administración de levetiracetam se asoció con la ausencia total de crisis en 47 neonatos. Dicho resultado se obtuvo a los pocos días de tratamiento con dosis de 20 mg/kg/día. No obstante, en otros casos fue necesario el uso de 40 mg/kg/día. Además, 40 neonatos requirieron el uso de fenobarbital durante las primeras 24 horas de tratamiento con levetiracetam, en tanto que diez pacientes debieron recibir una dosis adicional de fenobarbital el segundo día de tratamiento y tres requirieron fenitoína.

En total, 47 neonatos alcanzaron la ausencia completa de las crisis mediante la administración de levetiracetam al final de la primera semana de tratamiento y permanecieron en dicho estado clínico luego de 4 semanas de seguimiento. Asimismo, 46 neonatos alcanzaron la ausencia de crisis durante doce semanas y diez presentaron una mejoría notoria del trazado electroencefalográfico luego de cuatro semanas de seguimiento. La recurrencia de las crisis durante la primera semana de tratamiento se observó en tres casos. Dicho cuadro fue tratado mediante el reemplazo del levetiracetam por fenobarbital. En 25 pacientes el levetiracetam se interrumpió luego de 2 a 4 semanas de ausencia de crisis, en tanto que en

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

los 25 casos restantes la administración de la droga fue continuada hasta tres meses luego de iniciado el tratamiento. No se observaron efectos adversos durante el estudio.

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, el tratamiento con levetiracetam resultó eficaz y seguro para controlar las crisis neonatales en la mayoría de los pacientes evaluados. Los neonatos tratados con levetiracetam lograron la ausencia completa de crisis luego de pocos días de iniciado el tratamiento con 20 mg/kg del fármaco. La información disponible sobre la dosis óptima de levetiracetam para emplear en neonatos es heterogénea. En consecuencia, es necesario contar con estudios adicionales que permitan definir la dosis más adecuada.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores mencionaron que no se efectuó un monitoreo electroencefalográfico continuo al inicio del tratamiento y la respuesta fue evaluada en forma clínica. También se destacó la ausencia de un grupo control, la inclusión de pocos pacientes y la falta de medición del nivel sanguíneo de las drogas antiepilépticas.

El levetiracetam es eficaz y seguro para el control de las crisis epilépticas en neonatos. Es necesario contar con más estudios que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152580

10 - Alteraciones Axónicas en la Enfermedad de Alzheimer

Marin M, Ziburkus J, Jankowsky J, Rasband M

Experimental Neurology 28:193-98, Jul 2016

Las neuronas tienen diferentes campos excitables eléctricamente, incluidos el segmento axónico inicial (SAI), los nódulos de Ranvier y las sinapsis. El SAI integra los impulsos sinápticos somatodendríticos entrantes e inicia los potenciales de acción axónicos. También mantiene la polaridad neuronal al separar los compartimentos axónicos y los somatodendríticos, al tiempo que excluye del axón las moléculas transportadas por las dendritas. Los SAI, esenciales para la iniciación del potencial de acción y el mantenimiento de la polaridad neuronal, son canales iónicos activados por voltaje, moléculas de adhesión celular y proteínas de armazón, como la ankG y la espectrina beta-IV. Los autores mostraron en estudios previos que la ankG y la espectrina beta-IV son objetivos potentes para la proteólisis mediada por la calpaína en diversas lesiones del sistema nervioso central.

La alteración del SAI tiene efectos importantes en las funciones cerebrales. Los ratones que carecen de la proteína de armazón anquirina G carecen de SAI y mueren al nacer. Las mutaciones en los genes que regulan el SAI se asocian con enfermedades

neuroológicas, y los modelos experimentales de accidente cerebrovascular, de lesión traumática cerebral y de otros trastornos del desarrollo tienen en común la alteración del SAI.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo, caracterizado por el depósito de placas del péptido amiloide beta. Los estudios en modelos animales de EA sugieren que el microambiente que rodea a estas placas es tóxico para las sinapsis. Se observaron pérdidas sinápticas, varicosidades axónicas, alteración en la integración de la red neuronal e hiperactividad neuronal en las placas de depósito y en las áreas adyacentes. Algunos estudios informaron una disminución significativa del número de sinapsis gabaérgicas que inervan el SAI de las neuronas corticales adyacentes a las placas, pero no observaron alteraciones estructurales del SAI en sí. Sin embargo, estos estudios no realizaron un análisis detallado de la estructura del SAI en función de su proximidad a la placa de amiloide beta.

El objetivo de los autores de este estudio fue determinar si las placas de amiloide beta afectan la estructura del SAI, mediante un modelo con animales genéticamente modificados.

Se utilizó un modelo de EA con ratones que expresan una proteína precursora del amiloide de tipo quimérico (ratones APP/TTA). Estos animales transgénicos expresan la proteína anormal en niveles muy superiores a los normales y presentan una afección amiloidea de comienzo temprano. Se utilizaron ratones de ambos sexos para el análisis, con animales no transgénicos (ratones NTG) como control. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución para la investigación con animales, de acuerdo con las normativas estándares vigentes. Los animales fueron sacrificados y el tejido cerebral fue fijado con técnicas aptas para los estudios inmunohistoquímicos posteriores. Luego de las tinciones, el tejido cerebral se analizó en un microscopio de fluorescencia.

Se capturaron imágenes con la técnica del apilamiento enfocado (apilamiento z) en las capas superficiales de tres zonas de la corteza cerebral. En los cerebros de los animales con EA se colocaron tres círculos concéntricos en regiones de interés, sobre placas individuales de dimensiones equivalentes. Se cuantificó: el número de SAI y su longitud, el número de núcleos y la microglía activada presentes dentro de cada círculo. Las mediciones se hicieron en forma paralela en los ratones APP/TTA y en los ratones NTG. Los datos se compararon con la prueba de ANOVA de dos colas y con la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para determinar si las placas de amiloide beta rompían el SAI, se realizó una inmunotinción en distintos cortes cerebrales de ratones APP/TTA, con anticuerpos dirigidos contra la espectrina beta-IV y neuronas maduras (NeuN). Se encontró que las placas de amiloide beta desplazaban las neuronas y los SAI, de modo que éstos frecuentemente se curvaban o tomaban trayectoria para rodear las placas, en lugar

de atravesarlas. Se observaron con frecuencia núcleos celulares marcados con la tinción de Hoechst alrededor de las placas y dentro de ellas. Estos núcleos no estaban asociados con inmunoreactividad a NeuN ni a la espectrina beta-IV.

Se identificaron y observaron las placas mediante marcación con tioflavina-S y autofluorescencia. Se encontraron ocasionales SAI que atravesaban las placas o que estaban adyacentes a ellas en animales con un volumen de placas moderado (aproximadamente seis meses de edad) y con un volumen alto (aproximadamente once meses de edad). En estos casos, los SAI eran más fragmentados, cortos y delgados que los encontrados lejos de las placas. Para determinar si los axones atravesaban las placas de amiloide beta, se utilizaron inmunotinciones con anticuerpos dirigidos contra los neurofilamentos M. Los cerebros del grupo control mostraban axones fuertemente teñidos, a menudo orientados en trayectorias paralelas. Por el contrario, los cerebros con un alto volumen de placas amiloideas presentaban axones distróficos, con orientación aleatoria y cambios degenerativos, como la presencia de "torpedos", dilataciones y secciones axónicas en el sitio de contacto con la placa. Estos hallazgos sugieren que las placas de amiloide beta son nocivas para los axones y que causan, en forma directa o indirecta, su degeneración.

Se halló también que la densidad de células nerviosas cercanas a las placas de amiloide beta era similar en los ratones APP/TTA y en los ratones NTG, cuando era razonable esperar menor cantidad de células en presencia de un alto volumen de placas. Esta observación aparentemente contradictoria podría deberse a la proliferación de células gliales y de células inflamatorias estimulada por la presencia de las placas. Se observó un aumento significativo de la microglía alrededor de las placas en comparación con los cerebros de control. En el estudio se comprobó una disminución significativa en el número de SAI en los ratones APP/TTA en comparación con los ratones NTG. En conjunto, los resultados apoyan la conclusión de que tanto el volumen de amiloide beta como las placas de amiloide en sí mismas afectan el número y la estructura de los SAI.

Los SAI son esenciales para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso, dado que representan la conexión anatómica y fisiológica para los impulsos que llegan a las neuronas y para los que salen de ellas. Integran la información sináptica entrante para iniciar el potencial de acción y controlan la distribución polarizada de las proteínas axónicas y de las somatodendríticas. Los autores utilizaron un modelo murino de EA para investigar cómo la cantidad de placas de amiloide beta y su proximidad afectaba el número y la estructura de los SAI.

El estudio mostró dos resultados principales: que el aumento del número y del volumen de placas amiloideas disminuye la densidad de los SAI en la vecindad de las placas, y que la proximidad a las placas afecta la longitud de los SAI. Se especula que

la reducción en la densidad de los SAI es el resultado del desplazamiento neuronal, de la muerte neuronal, del efecto directo del amiloide beta sobre los axones (a través de la proteólisis del citoesqueleto de los SAI) o de una combinación de estos factores. La observación de que las trayectorias de los axones muchas veces rodean, más que atraviesan, las placas, lleva a la conclusión de que las placas causan el desplazamiento físico de las neuronas y de los axones. Muchos axones en contacto con las placas aparecen seccionados o distorsionados. Los autores argumentan que una reducción en la densidad de los SAI debida simplemente al desplazamiento de las células debería aumentar la densidad de los SAI en regiones alejadas de la placa amiloide. Sin embargo, esto no fue lo observado. La disminución progresiva de los SAI parece deberse a un efecto directo del amiloide beta sobre los axones. El aumento significativo del número de células microgliales en la región, que indica la presencia de inflamación local, se produjo también en cercanía de las placas. El amiloide beta se ha propuesto como uno de los mayores responsables de la patogenia de la EA. La pérdida total del SAI en una neurona da por resultado la mala identificación proteica y el fracaso para integrar los impulsos sinápticos entrantes y para generar potenciales de acción adecuados. Estas observaciones indican que la pérdida de SAI, o su remodelación, es un componente importante de la alteración cognitiva y de la disfunción sináptica observadas en la EA.

En conclusión de los investigadores, en un modelo animal las placas de amiloide beta causaron una disminución significativa tanto en el número como en la longitud de los SAI, y un aumento significativo en la presencia de microglía activada que dependen de la proximidad a la placa y de su volumen. Los resultados sugieren que la estructura alterada de los SAI contribuye a la fisiopatología de la EA.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/152587

11 - Eficacia y Seguridad de la Pregabalina para el Tratamiento del Dolor Neuropático Periférico en el Ámbito Clínico Asistencial

Crawford M, Poulsen P, Bach F y colaboradores

Journal of Pain Research 20(9):293-302, 2016

La neuropatía diabética dolorosa (NDD) y la neuralgia posherpética (NPH) son formas de dolor neuropático periférico (DNP). Según las normas de la *European Federation of Neurological Societies*, la pregabalina representa la droga de primera línea para el tratamiento de las formas más comunes de DNP. Los antidepresivos tricíclicos (ATC), el gabapentín y la duloxetina o venlafaxina (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) tienen las mismas indicaciones.

Estos mismos fármacos se utilizan para el tratamiento del DNP en Dinamarca; sin embargo, en ese país, las

autoridades sanitarias consideran a la pregabalina una opción terapéutica de tercera línea, luego de los ATC y del gabapentín, motivo por el cual el reintegro del costo de la medicación sólo se realiza en los enfermos que no responden de manera satisfactoria, o cuando aparecen efectos adversos importantes en el contexto de las opciones de terapia de primera o segunda línea.

Diversos estudios evaluaron la eficacia de la pregabalina en diferentes tipos de DNP; en estos trabajos, la pregabalina fue eficaz: los números necesarios para tratar estuvieron entre 3.4 y 4.2 en los enfermos con NDD y entre 3.4 y 5.6 en los pacientes con NPH. No obstante, la eficacia y tolerabilidad de la pregabalina en el ámbito de la práctica clínica sólo fueron evaluadas en unas pocas investigaciones. Los estudios de observación son necesarios para confirmar la utilidad de un determinado medicamento, evaluado en los trabajos clínicos. Por lo tanto, los trabajos de no intervención, en la práctica rutinaria, son un complemento importante de los estudios clínicos aleatorizados y controlados.

En este escenario, el objetivo del presente estudio fue aportar información adicional acerca de la eficacia de la pregabalina en el ámbito de la vida real y conocer los patrones de utilización de este fármaco en la asistencia primaria y secundaria de Dinamarca.

El estudio prospectivo, multicéntrico, de observación y de no intervención se llevó a cabo en el ámbito de la atención primaria y secundaria de Dinamarca. Los pacientes con DNP, diagnosticado por médicos generales o especialistas, recibieron pregabalina y fueron informados acerca de la finalidad del estudio. El esquema terapéutico estuvo a criterio del profesional; la dosis y la duración se basaron en las normas vigentes. En algunos enfermos, el tratamiento estuvo parcialmente cubierto por el gobierno; sin embargo, este aspecto no se consideró un criterio de inclusión ni de exclusión. Los enfermos fueron controlados durante 3 meses.

Los criterios principales de valoración fueron el nivel promedio de dolor en la semana previa, respecto de los valores basales, el nivel máximo de dolor en la semana anterior, en comparación con los registros basales y el nivel mínimo de dolor en los siete días anteriores, respecto del dolor al inicio. En todos los casos, las valoraciones correspondieron a la semana anterior al control realizado telefónicamente al tercer mes.

El dolor se determinó con escalas numéricas de 11 puntos. La mejoría del dolor en al menos dos puntos se consideró clínicamente relevante.

La interferencia del dolor con el sueño, evaluada con escalas de Likert de 11 puntos, fue un criterio secundario de valoración; la mejoría se consideró clínicamente relevante en presencia de una disminución del 30% o más. La *Patient's Global Impression of Change* (PGIC) de 7 puntos permitió conocer la

mejoría, referida por el enfermo (mejoría importante y muy importante, 6 y 7 puntos en la escala). Las consecuencias del dolor sobre la productividad laboral se determinaron con el cuestionario *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI), utilizado con anterioridad en pacientes con DNP y dolor crónico. La calidad de vida se conoció con el instrumento genérico y estandarizado EQ-5D. Los criterios de valoración se evaluaron en todos los controles clínicos durante los tres meses del período de observación, como también en el control telefónico realizado al tercer mes.

Los pacientes debían reunir los requisitos habituales para el tratamiento con pregabalina; la incorporación al protocolo fue decisión del profesional. Sin embargo, los enfermos debían tener 18 años o más y diagnóstico de DNP; los enfermos recibieron pregabalina por primera vez, o un nuevo tratamiento con pregabalina, en cuyo caso, el fármaco no debía haberse utilizado en los seis meses previos. Se excluyeron los pacientes que habían recibido pregabalina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada o epilepsia.

Los datos se registraron en formularios electrónicos; se obtuvo información demográfica y socioeconómica, sobre el dolor (duración, etiología, otros tipos de dolor, enfermedades concomitantes y tratamientos previos), el uso anterior de pregabalina, la dosis de pregabalina, los criterios de valoración y los efectos adversos.

Los parámetros de valoración se analizaron en todos los enfermos que persistieron tratados con pregabalina durante tres meses; para los datos faltantes se aplicó el abordaje de arrastre a partir de la última observación. Se efectuaron análisis de regresión con los participantes para quienes se dispuso de datos para los tres meses de seguimiento y que continuaban tratados con pregabalina en ese momento.

La mejoría de dos puntos o más en la escala de Likert de 11 puntos de dolor se consideró clínicamente relevante y estadísticamente significativa. Las comparaciones se realizaron con pruebas de Wilcoxon; mediante modelos de regresión de variables múltiples se identificaron los factores que influyeron en el cambio del dolor (máximo, promedio y mínimo).

Entre diciembre de 2012 y marzo de 2014, 128 pacientes fueron incluidos en el protocolo por 28 médicos generales y cuatro profesionales especializados en el tratamiento del dolor (86 y 42 enfermos, respectivamente). En 100 de ellos, el seguimiento fue completo, es decir que se dispuso de datos basales y en la visita telefónica a los tres meses; los restantes 28 enfermos no completaron el protocolo. Ochenta y seis pacientes permanecían en tratamiento con pregabalina al momento de la evaluación telefónica; estos enfermos integraron la población para el análisis de eficacia.

La edad promedio de los enfermos fue de 59 años (26 a 89 años; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 55.8 a 63); el 61% era de sexo femenino.

La mayoría de los enfermos disponibles para la evaluación de la eficacia de la pregabalina refirieron DNP durante períodos prolongados; alrededor del 80% presentó DNP durante más de 12 meses y más de

la mitad de los enfermos (51% a 52%) presentaban otras condiciones asociadas con dolor nociceptivo o dolor visceral. Muchos pacientes tenían, también, dolor musculoesquelético, dolor posquirúrgico o dolor postraumático. Alrededor del 38% referían trastornos concomitantes; la interferencia del dolor con el sueño fue el más común. La depresión y la ansiedad fueron otras enfermedades intercurrentes frecuentes.

El 35% de los enfermos habían sido tratados previamente con ATC, el 54% había recibido gabapentín y el 6% había utilizado duloxetina con anterioridad para el alivio del DNP. En el 36% de los casos, la pregabalina se prescribió por primera vez durante el estudio. Al inicio, la dosis de pregabalina fue de 25 a 600 mg, con una dosis promedio de 81.5 mg. A los tres meses, la dosis se incrementó a 241 mg por día en promedio (25 a 900 mg), por debajo de la dosis diaria recomendada de 300 mg por día. Los incrementos de la dosis fueron infrecuentes en el transcurso de los tres meses, debido a que en muchos pacientes, el dolor no siempre fue el síntoma que motivó las consultas.

Al inicio, el 96.5% de los participantes utilizaban fármacos para el alivio del dolor; una vez comenzado el tratamiento con pregabalina, sólo el 77.7% de los pacientes utilizaron otros fármacos para el dolor. El fenómeno obedeció esencialmente a la interrupción de la terapia con gabapentín, de 23.1% a 5.4% de los enfermos, luego del inicio del uso de pregabalina. Igualmente, los porcentajes de pacientes tratados con opiáceos leves y antiinflamatorios se redujeron luego de recibir pregabalina (de 24.5% a 21.4% y de 17.5% a 14.3%, respectivamente).

El nivel promedio de dolor se redujo en 2.2 puntos en la escala de Likert de 11 puntos, a los tres meses de comenzado el tratamiento con pregabalina. La intensidad del dolor disminuyó de 6.7, en los registros basales, a 4.5 en la escala (mínimo-máximo: 3 a 10, $p < 0.001$). Para los tres criterios principales de valoración, las reducciones del dolor fueron estadísticamente significativas; para el dolor de intensidad promedio y de mayor intensidad, los resultados a los tres meses también reflejaron mejoras clínicamente importantes (cambios de dos puntos o más).

En los modelos de regresión de variables múltiples, para los tres niveles de dolor, el dolor de mayor intensidad al inicio se asoció con alivio significativo del síntoma. Para el dolor de mayor intensidad, el antecedente de dolor de más de 12 meses al inicio se asoció con reducción importante de la mejoría del dolor ($p = 0.027$).

La interferencia del sueño por el dolor se redujo, en promedio, en 3 puntos (57%) durante los tres meses de tratamiento; la mejoría fue clínicamente relevante (30% o más) y estadísticamente significativa. Después de tres meses, sólo se comprobó interferencia mínima, con un valor de 2.3 puntos en la escala de Likert. La mediana de la interferencia disminuyó en 4 puntos (de 6 puntos al inicio, a 2 puntos luego de los tres meses). Se comprobaron mejoras importantes

en la PGIC, luego de los tres meses de terapia con pregabalina; el 62% de los enfermos ($n = 53$) refirieron estar mejor o mucho mejor. El 30% ($n = 26$) refirió mejoras mínimas y sólo siete enfermos no presentaron ningún tipo de mejoría.

La calidad de vida referida por los pacientes mejoró en el transcurso de los tres meses del período de observación. La media de los años ganados, ajustados por calidad de vida (QALY, por su sigla en inglés), al inicio fue de 0.47 (EQ-5D), con aumento a 0.63 después de los tres meses de tratamiento, lo cual corresponde a una mejoría estadísticamente significativa de 0.16 QALY en una escala de 0 a 1 QALY (resultados a partir de 64 pacientes). En la escala visual analógica del EQ-5D se observaron mejoras similares.

Sólo 25 pacientes (20%) trabajaban al momento del estudio. Para estos 25 participantes, el número de horas laborales afectadas por el DNP en los siete días previos (28 a 30 horas) en el cuestionario WPAI fue similar al inicio y a los 3 meses de tratamiento. Sin embargo, la productividad laboral se incrementó sustancialmente con el tratamiento ($p = 0.0081$), debido a que el dolor interfirió menos con el rendimiento en el trabajo. El rendimiento para las actividades cotidianas, no relacionadas con el trabajo, también mejoró ($p = 0.0005$); un menor número de horas en promedio estuvieron afectadas por el dolor ($p = 0.001$) a los tres meses.

No se registraron efectos adversos graves; 21 de los 128 enfermos (16%) presentaron 28 efectos adversos, 27 de los cuales se consideraron relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos más comunes fueron los mareos ($n = 5$), la sedación ($n = 4$), las náuseas ($n = 3$), el vértigo ($n = 3$) y el aumento de peso ($n = 3$).

Catorce pacientes abandonaron el protocolo de manera prematura por efectos adversos, en tanto que otros cuatro enfermos lo hicieron por falta de eficacia. El resto interrumpió el protocolo por otros motivos.

Los resultados del presente trabajo, realizado en el ámbito de la asistencia clínica en pacientes con DNP, confirman la eficacia y la seguridad de la pregabalina para el DNP de difícil tratamiento; de hecho, la mayoría de los enfermos referían dolor de más de 12 meses de duración y un amplio porcentaje había recibido ATC o gabapentín.

Aunque la dosis de pregabalina se incrementó de manera gradual, la dosis promedio, de 241 mg por día después de tres meses, fue en general más baja que la recomendada, de 300 mg diarios, e inferior, en comparación con la que se utiliza en los estudios clínicos controlados. Estas diferencias podrían obedecer, en parte, a la inclusión de un número importante de pacientes de edad avanzada y al breve período de seguimiento. Cabe destacar que en otros estudios de observación se constató este mismo fenómeno.

Las limitaciones del estudio tuvieron que ver, esencialmente, con su diseño, es decir con la falta de un grupo control y de intervención cegada; por lo tanto, la eficacia y la seguridad pudieron estar influidas por las expectativas de los enfermos y de los profesionales.

Aunque no fue posible analizar 115 enfermos, el tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas, no se observaron diferencias importantes entre los 86 pacientes aptos para el análisis de eficacia y los 42 enfermos que no pudieron ser analizados. Estos últimos, sin embargo, referían DNP de mayor tiempo de evolución y tenían, por lo general, más enfermedades concomitantes. A pesar de las limitaciones mencionadas, el estudio tuvo una fuerte validez externa, ya que demostró la eficacia de la pregabalina en la práctica diaria, para los pacientes con DNP de difícil tratamiento. Los autores consideran, incluso, que la validez externa podría ser más importante, respecto de la de los estudios clínicos controlados, en los cuales se aplican criterios estrictos de inclusión y exclusión.

Los resultados del presente estudio, realizado en el ámbito de la práctica asistencial de Dinamarca, indican que la pregabalina es eficaz y segura para el alivio del DNP, luego del tratamiento durante tres meses (población evaluable de 86 enfermos de los 128 pacientes reclutados).

El agregado de pregabalina al tratamiento analgésico previo se asoció con una reducción significativa de la intensidad del dolor y con mejoras del bienestar general, en los sujetos con dolor de difícil tratamiento y sin respuesta satisfactoria al uso de ATC o gabapentín. Cuanto mayor fue la intensidad del dolor al inicio, mayor fue la reducción del puntaje de dolor luego de tres meses de tratamiento. Los pacientes que no completaron los tres meses de terapia referían DNP de mayor duración, tenían más enfermedades intercurrentes y recibieron dosis más altas, y más rápidamente, de pregabalina. El perfil de tolerabilidad de la pregabalina fue similar al que se ha referido en los estudios clínicos; por lo tanto, la eficacia y la seguridad de la pregabalina para el tratamiento del dolor, encontradas en los trabajos clínicos, se confirmaron en el presente estudio realizado en el ámbito de la práctica asistencial.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152579

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 5 (2016) 26

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

| TD N° | Enunciado | Seleccione sus opciones |
|-------|--|---|
| 1 | ¿Cuál es el mecanismo de acción del armodafinilo? | A) Es un inhibidor del transportador de dopamina de baja afinidad. B) Es un inhibidor del transportador de dopamina de alta afinidad. C) Es un activador del transportador de dopamina de baja afinidad. D) Es un inhibidor del transportador de serotonina de baja afinidad. |
| 2 | ¿Cómo se relaciona el nivel educativo con el envejecimiento cognitivo? | A) El nivel educativo predice las capacidades cognitivas. B) La educación retrasa la declinación cognitiva patológica. C) Ambos enunciados son correctos. D) El nivel educativo no se vincula con la funcionalidad cognitiva. |
| 3 | ¿Cuál es el mecanismo de acción del tacrolimus y la ciclosporina? | A) Son inhibidores de la calcineurina. B) Son inhibidores de la monoaminoxidasa. C) Son bloqueantes de los canales de calcio dependientes de voltaje. D) Son antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). |
| 4 | ¿Cuál de las siguientes es una característica común de la epilepsia del lóbulo temporal en los adultos? | A) Demencia progresiva. B) Déficit de la memoria. C) Emaciación muscular. D) Todas las opciones son correctas. |
| 5 | Señale la opción correcta sobre el efecto del citalopram en presencia de dolor: | A) Es afectado por el polimorfismo del gen que codifica el transportador de serotonina. B) Es siempre el mismo, sin importar el genotipo del individuo. C) Difiere según el individuo posea la variante corta o larga del transportador de serotonina. D) A y C son correctas. |
| 6 | Señale la opción correcta sobre la codificación de proteínas raras y los alelos de riesgo no codificantes. | A) Son frecuentes. B) Confieren un riesgo para padecer una enfermedad. C) Causan una enfermedad. D) Ninguna opción es correcta. |
| 7 | Señale la opción correcta sobre los síntomas no motores observados en los pacientes con enfermedad de Parkinson: | A) Siempre aparecen luego de los síntomas motores. B) Se relacionarían con la afectación del bulbo olfatorio. C) Se relacionarían con la afectación del tronco cerebral. D) Las opciones B y C son correctas. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|---|--|--------|
| 1 | Es un inhibidor del transportador de dopamina de baja afinidad. | El armodafinilo es un inhibidor del transportador de dopamina de baja afinidad. | A |
| 2 | Ambos enunciados son correctos. | Los modelos creados a partir de los datos longitudinales del <i>Health and Retirement Study</i> confirmaron estas asociaciones. | C |
| 3 | Son inhibidores de la calcineurina. | La ciclosporina y el tacrolimus son inhibidores de la calcineurina. | A |
| 4 | Déficit de la memoria. | La epilepsia del lóbulo temporal afecta estructuras cerebrales relacionadas con la memoria, por lo que la disfunción mnemónica es particularmente frecuente en los pacientes con esta enfermedad. | B |
| 5 | A y C son correctas. | El polimorfismo de la región promotora del gen que codifica el transportador de serotonina influye sobre el efecto del citalopram sobre el dolor al generar las variantes corta y larga de la proteína. | D |
| 6 | Confieren un riesgo para padecer una enfermedad. | La codificación de proteínas raras y los alelos de riesgo no codificantes son infrecuentes y confieren un riesgo, pero no causan una enfermedad. | B |
| 7 | Las opciones B y C son correctas. | Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson presentan síntomas no motores antes del inicio de los síntomas motores, posiblemente debido a la afectación del bulbo olfatorio y el tronco cerebral bajo generada por los cuerpos de Lewy. | D |