

Colección

# Trabajos Distinguidos

# serie Neurología

Volumen 6, Número 4, Julio 2022

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC), Fuentes científicas ..... 3

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

1 - Frecuencia de Manifestaciones Neurológicas en COVID-19: Revisión Sistemática y Metanálisis  
*Misra S, Kolappa K, Prasad K y col.*  
*Neurology* 97(23):2269-2281, Dic 2021 ..... 4

2 - Resultados de la Eficacia de la Pimavanserina en un Estudio Multicéntrico, de Extensión de Tipo Abierto en Pacientes con Psicosis Asociada con la Enfermedad de Parkinson  
*Isaacson S, Ballard C, Stankovic S y col.*  
*Parkinsonism & Related Disorders* 87:25-31, Jun 2021 ..... 5

3 - Por Qué los Médicos Clínicos Prescriben Fármacos Profilácticos para las Crisis Epilépticas después de una Hemorragia Intracerebral: Un Análisis Adaptativo Conjunto  
*Pinto D, Prabhakaran S, Tipton E, Naidech A*  
*Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 29(4):1-4, Abr 2020 ..... 7

4 - Impacto del Tratamiento con Levodopa en el Patrón de Voz de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson: Revisión Sistemática y Metanálisis  
*Pinho P, Monteiro L, Nóbrega AC y col.*  
*Codas* 30(5):e20170200, Oct 2018 ..... 8

### Novedades seleccionadas

5 - Biomarcador Potencial de la Epilepsia  
*Russo E*  
*Neurobiology of Disease* 163:105598, Feb 2022 ..... 10

6 - Eficacia y Seguridad del Metilfenidato de Liberación Inmediata en Niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad  
*Kaalund-Brok K, Houmann T, Jeppesen P y col.*  
*PLoS One* 16(10):e0253727, Oct 2021 ..... 11

7 - Vacunación contra COVID-19 y Síndrome de Guillain-Barré  
*Hanson KE, Goddard K, Klein NP y colaboradores*  
*JAMA Netw Open* 5(4):e228879, Abr 2022 ..... 13

8 - La Estimulación Cognitiva en el Lugar de Trabajo Reduce el Riesgo de Demencia en la Vejez  
*Kivimäki M, Walker K, Lindbohm J y col.*  
*BMJ* 374(1804):1-13, Ago 2021 ..... 14

9 - Una Base de Datos para la Identificación Temprana de la Enfermedad de Alzheimer  
*Belleville S, LeBlanc A, Gauthier S y col.*  
*Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 11:787-796, Nov 2019 ..... 15

Contacto directo ..... 17  
Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas ..... 18

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	1, 7, 9
Bioquímica	1, 9
Cardiología	8
Cuidados Intensivos	1, 3
Diagnóstico por Imágenes	9
Diagnóstico por Laboratorio	9
Educación Médica	1, 3, 7
Emergentología	1, 7
Epidemiología	1, 7-9
Farmacología	4-7
Fonoaudiología	4
Gastroenterología	5
Geriatría	1, 4, 8, 9
Infectología	1, 5, 7
Inmunología	7
Medicina del Trabajo	8
Medicina Familiar	7, 8
Medicina Farmacéutica	7
Medicina Interna	1-7
Medicina Nuclear	9
Neumonología	1, 7
Otorrinolaringología	1
Pediatría	6
Psicofarmacología	2
Psiquiatría Clínica de Adultos	1, 2
Salud Mental	1, 8, 9
Salud Pública	1, 4, 6-9



Una publicación de la

Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)



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)

https://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

## Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo  
Ana Clara Bernal  
Agustín Álvarez Dengra  
Ricardo Cárdenas  
Ignacio Ciccarelli

Diego Costa  
Carina Elizalde  
Iván Fernández Bessone  
Julieta Finkelstein  
Matías Kunst Michemberg

Néstor López  
Daniel Martínez Rubio  
Marcela Moris  
Alejo Pérez de la Hoz  
Graciela Rey

Gabriela Rocas  
Daniela Roisman  
María del Pilar Villa Clavijo  
Ezequiel Zaidel  
César Zoni

### Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo  
Raúl Costamagna  
Roberto Elizalde  
Pedro Forcada  
Nery Fures  
Juan Gagliardi

Oscar Levalle  
Néstor López  
José Luis Mansur  
Nicolás Masquelet  
Amelia Musacchio de Zan  
Tomás Orduna

Domingo Palmero  
Daniel L. Piskorz  
Graciela Rey  
Guillermo Roccatagliata  
Graciela B. Salis  
Ariel Sánchez

Graciela Scagliotti  
Edgardo Schapachnik  
Marcelo Trivi  
José Vázquez  
María del Pilar Villa Clavijo  
Andrés Zubrzycki

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,  
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,  
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.  
Chachques, Luis A. Colomato (h),  
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,  
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo  
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,  
Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto  
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán  
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,  
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María  
E. Gómez del Río, Alcides Greca,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,  
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,  
Daniel Lewi, Antonio Lorusso,  
Javier Lottersberger, Olindo Martino<sup>†</sup>,  
Jorge Máspero, Marcelo Melero,  
José M. Méndez Ribas, José Milei,  
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar  
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,  
Angel Nadales, Carlos Nery Costa,  
Beatriz Oliveri, Domingo Palmero,  
Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo  
Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz,  
Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata,  
Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis,  
Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez,  
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,  
Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C.  
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.  
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
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

### 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  
Pediatria  
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  
Gliia  
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

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

## 1 - Frecuencia de Manifestaciones Neurológicas en COVID-19: Revisión Sistemática y Metanálisis

Misra S, Kolappa K, Prasad K y colaboradores

Rajendra Institute of Medical Sciences, Jharkhand, India

[Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis]

Neurology 97(23):2269-2281, Dic 2021

Hasta un tercio de los pacientes con COVID-19 tuvieron, al menos, una manifestación neurológica y más de un tercio de los enfermos de 60 años o más tuvieron confusión aguda y delirio. En este grupo, la presencia de manifestaciones neurológicas se asoció con casi el doble de riesgo de mortalidad.

Desde el inicio de la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), provocada por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), se comunicaron más de 202 millones de casos y 4.28 millones de decesos en 220 países y territorios. La enfermedad se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde casos asintomáticos y síntomas respiratorios leves hasta insuficiencia respiratoria y disfunción de múltiples órganos.

En el transcurso del año previo aumentaron las comunicaciones de pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas, con compromiso del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el sistema musculoesquelético.

La Organización Mundial de la Salud reconoció la relevancia clínica de las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Revisiones sistemáticas previas pusieron de manifiesto la frecuencia de síntomas neurológicos comunes, como fatiga, mialgias, pérdida del gusto y del olfato y cefaleas. Otros trastornos neurológicos, referidos con frecuencia variable en pacientes con COVID-19, son los mareos, el estado confusional agudo y el delirio, la agitación, el accidente cerebrovascular (ACV), el daño isquémico hipóxico, las convulsiones y la encefalitis. Sin embargo, existen diferencias sustanciales en las manifestaciones neurológicas en relación con la etnia, la edad y las características clínicas de los enfermos (internados o no internados) y la gravedad de la COVID-19. Las consecuencias de las manifestaciones neurológicas

sobre la evolución de la COVID-19, especialmente sobre la mortalidad, no se conocen con precisión.

El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue estimar la prevalencia de los trastornos neurológicos en pacientes con COVID-19, y comprender las variaciones en las frecuencias referidas para los distintos síntomas, en relación con los diferentes grupos de edad. Los resultados de la presente revisión son una actualización de revisiones publicadas con anterioridad; en la presente oportunidad también se analizan las posibles vinculaciones entre las manifestaciones neurológicas, la evolución clínica de la COVID-19 y la mortalidad.

### Métodos

Los artículos para la presente revisión sistemática, publicados desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 15 de diciembre de 2020, se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en PubMed, Embase, Medline, Google Scholar, la Cochrane Library y ClinicalTrials.gov.

Para la revisión se consideraron pacientes con COVID-19 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa inversa en tiempo real (RT-PCR) u otras pruebas virales en muestras de hisopado nasofaríngeo, detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2 o ambas. En los estudios se debían referir manifestaciones neurológicas de reciente comienzo, temporalmente asociadas con la infección por SARS-CoV-2, sin otras causas posibles. También se consideraron estudios con pacientes con casos probables de COVID-19, según la definición de casos de la Organización Mundial de la Salud. El criterio principal de valoración fue la frecuencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Las variaciones en los síntomas neurológicos, según la edad, y la asociación entre COVID-19, la gravedad y la mortalidad fueron criterios secundarios de valoración. Para la presente revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocol* (PRISMA-P). Se tuvieron en cuenta el año de publicación, el diseño de los estudios, el tamaño de las muestras, la edad promedio de los enfermos, las comorbilidades, los parámetros clínicos, la gravedad de la COVID-19, los síntomas neurológicos y los diagnósticos, y la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2. El riesgo de sesgo se determinó con el índice del *Joanna Briggs Institute*. Se estimó la prevalencia global para cada manifestación neurológica, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para lo cual se aplicaron modelos de efectos aleatorios. Las asociaciones entre los síntomas

neurrológicos y la gravedad y la mortalidad de la COVID-19 se determinaron con *odds ratio* con IC 95%. En análisis por subgrupos se analizaron las manifestaciones neurrológicas según la edad (sujetos jóvenes y sujetos de edad avanzada). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico  $I^2$ , mientras que el sesgo de publicación se valoró con regresión de Egger. Mediante análisis de metarregresión se determinó la fuente de la heterogeneidad para los síntomas neurrológicos y los diagnósticos, cuando pudieron analizarse globalmente 10 estudios o más.

## Resultados

Entre 2455 citas identificadas a partir de la búsqueda inicial, 350 estudios fueron aptos para la presente revisión sistemática con metanálisis. Se analizaron 145 721 pacientes con COVID-19, 89% de ellos internados.

Se identificaron 41 manifestaciones neurrológicas (24 síntomas y 17 diagnósticos). La prevalencia global de los síntomas neurrológicos más comunes fue de 32% para la fatiga, 20% para las mialgias, 21% para el compromiso del gusto, 19% para las alteraciones del olfato y 13% para las cefaleas. Para el 85% de los estudios se encontró riesgo bajo de sesgo; los estudios con riesgo alto de sesgo mostraron prevalencias más altas.

El diagnóstico neurrológico más frecuente fue el de ACV, con una prevalencia global de 2%. Entre los pacientes con COVID-19 de 60 años o más, la prevalencia global de confusión aguda y delirio fue de 34%; la presencia de cualquier manifestación neurrológica en este grupo de edad se asoció significativamente con la mortalidad por COVID-19 (OR de 1.80; IC 95%: 1.11 a 2.91).

## Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que hasta el tercio de los pacientes con COVID-19 tienen, al menos, una manifestación neurrológica. Además, 1 de cada 50 pacientes tuvo ACV. Más de un tercio de los enfermos de 60 años o más tuvieron confusión aguda y delirio. En este grupo de pacientes, la presencia de manifestaciones neurrológicas se asoció con casi el doble de riesgo de mortalidad. Sin embargo, se destaca que los resultados deben ser interpretados con cautela, debido a las limitaciones inherentes a los estudios de observación y el riesgo de sesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/168793](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/168793)

## 2 - Resultados de la Eficacia de la Pimavanserina en un Estudio Multicéntrico, de Extensión de Tipo Abierto en Pacientes con Psicosis Asociada con la Enfermedad de Parkinson

Isaacson S, Ballard C, Stankovic S y colaboradores

Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, EE.UU.; University of Exeter Medical School, Exeter, Reino Unido

[Efficacy Results of Pimavanserin from a Multi-center, Open-label Extension Study in Parkinson's Disease Psychosis Patients]

**Parkinsonism & Related Disorders** 87:25-31, Jun 2021

*Se ha analizado la eficacia de la pimavanserina para el tratamiento de la psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson, específicamente las alucinaciones y los delirios, y se proporcionan datos adicionales de eficacia hasta por 10 semanas.*

Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan síntomas psicóticos durante el transcurso de su afección que complican el tratamiento y aumentan la comorbilidad. La psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson (PEP) es, en sí misma, un importante factor de riesgo de hospitalización, residencia en geriátricos y mortalidad. Los antipsicóticos de uso *off label* o los inhibidores de la acetilcolinesterasa no han demostrado eficacia de manera concluyente, pueden empeorar los síntomas motores, tienen efectos secundarios limitantes o requieren controles sanguíneos para detectar riesgos significativos. La pimavanserina es un antagonista/agonista inverso, selectivo del receptor de 5-HT<sub>2A</sub>, que carece de actividad dopaminérgica, histaminérgica, adrenérgica o muscarínica en modelos con animales. En un estudio central de fase III, controlado con placebo, la pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día (equivalente a 40 mg de tartrato de pimavanserina) mostró efectos antipsicóticos significativos (mejora de las alucinaciones y los delirios), con criterios de valoración secundarios que demostraron mejora del sueño y reducción de la carga de los cuidadores durante el período de tratamiento enmascarado de 6 semanas en la PEP. La tolerabilidad fue buena y no hubo empeoramiento de la función motora. La pimavanserina fue aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de las alucinaciones y los delirios asociados con la PEP en abril de 2016. En este análisis del estudio de extensión de tipo abierto (EEA) de fase III, se evaluó la eficacia de la pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día en más de 400 pacientes de todo el mundo con PEP, que continuaron el tratamiento por 4 semanas más luego de haber completado 3 análisis a doble ciego y controlados por placebo (centrales), o un estudio de extensión previo.

## Métodos

El presente fue un análisis de los resultados de eficacia de un EEA a largo plazo, de grupo único en pacientes que habían completado 1 de los 3 estudios a doble ciego controlados con placebo o un EEA previo. Todos los pacientes recibieron pimavanserina en dosis

de 34 mg una vez al día. Las evaluaciones de eficacia comprendieron las escalas *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS), subescalas EP y H (alucinaciones) + D (delirios), *Clinical Global Impression* (CGI) *Improvement and Severity Scales* y *Caregiver Burden Scale* (CBS), durante 4 semanas en el EEA. Se realizaron evaluaciones de seguridad en cada visita.

## Resultados

Los datos de los pacientes se recogieron entre julio de 2007 y mayo de 2018 en 114 centros clínicos de 14 países. Este informe resume todos los criterios de valoración de eficacia durante un total de 10 semanas, que comprende la fase de 6 semanas controlada con placebo (estudio central) más las primeras 4 semanas del EEA. De los 538 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 459 ingresaron en el estudio de EEA; 39 terminaron el estudio en las primeras 4 semanas y 424 (92.4%) pacientes contaron con una evaluación de eficacia en la semana 4 del EEA.

Al inicio de la investigación, la edad promedio (desviación estándar) fue de 71.2 (8.2) años, el 92.2% de los participantes era de raza blanca y el 61.7% de sexo masculino. Más del 80% de los pacientes tenía al menos 65 años, y el 31% más de 75 años. Más de dos tercios de los pacientes procedían de Norteamérica. Al inicio, la media (desviación estándar) de los puntajes en las escalas SAPS-PD, SAPS-H + D y CGI-S de todos los pacientes fueron de 9.2 (6.8), 10.3 (8) y 3.3 (1.3), respectivamente. Al inicio, 458 (99.8%) sujetos tenían antecedentes de un trastorno psiquiátrico que comprendía alucinaciones visuales (88%), delirios (65.4%) y alucinaciones auditivas (46.2%).

En la semana 4 del EEA (10 semanas de tratamiento total), el cambio promedio (desviación estándar) en el puntaje de la SAPS-PD con respecto al inicio del EEA fue de -1.8 (5.5) y en la SAPS-H + D fue de -2.1 (6.2) con pimavanserina 34 mg. Los pacientes que recibieron placebo durante los estudios centrales tuvieron mejorías de mayor magnitud (SAPS-PD -2.9 [5.6]; SAPS-H + D -3.5 [6.3]) durante el EEA. En el caso de los participantes tratados con pimavanserina en dosis de 8.5 o 17 mg durante los estudios centrales, se observó una mejora adicional durante el EEA con pimavanserina en dosis de 34 mg. El cambio promedio en el puntaje de la SAPS-PD con respecto al inicio del estudio central fue similar entre los participantes tratados previamente con pimavanserina 34 mg y aquellos que habían recibido previamente placebo (-7.1 frente a -7). La tasa de respuesta en la CGI-I (puntaje de 1 o 2) en la semana 4 fue del 51.4%.

Un total de 215 pacientes (46.8%) comunicaron eventos adversos durante las primeras 4 semanas del EEA. Veintisiete (5.9%) participantes presentaron un efecto adverso que provocó la interrupción del estudio o del fármaco en análisis. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos más frecuentes fueron caídas (5.9%), alucinaciones (3.7%), infección urinaria (2.8%), insomnio (2.4%) y edema periférico (2.2%). No se

observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos séricos, hematológicos o de análisis de orina, así como en los resultados del electrocardiograma.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de este estudio de EEA, de grupo único, demostraron que los efectos de la pimavanserina en dosis de 34 mg una vez al día sobre los síntomas psicóticos observados en los ensayos controlados con placebo se mantuvieron durante las 4 semanas adicionales en más 400 pacientes con PEP en todo el mundo. Entre los pacientes que cambiaron de placebo a 34 mg de pimavanserina en el estudio de EEA, los puntajes promedio mejoraron hasta el mismo nivel observado en el grupo de 34 mg de pimavanserina durante las siguientes 4 semanas del estudio de EEA. Los participantes de los grupos tratados con menos de 34 mg de pimavanserina (8.5 mg y 17 mg) demostraron una mejoría más moderada en los puntajes de la SAPS-PD cuando se cambiaron a 34 mg del fármaco. Se observó una respuesta duradera con 34 mg de pimavanserina en los puntajes de las escalas SAPS-PD y SAPS H + D en la semana 4 del EEA, que se mantuvo entre los pacientes que ingresaron en el estudio de EEA luego de las 6 semanas de tratamiento con pimavanserina 34 mg de los ensayos centrales enmascarados.

En este estudio de EEA, el cambio promedio en el puntaje de la escala SAPS-PD en la semana 4 fue de -2.9 puntos entre los pacientes que recibieron placebo en los análisis a doble ciego, que fue comparable al efecto observado del tratamiento con pimavanserina en dosis de 34 mg sobre el placebo en los estudios centrales enmascarados de 6 semanas de pimavanserina. La pendiente de las curvas para los grupos de pimavanserina < 34 mg-34 mg y pimavanserina 34 mg-34 mg durante el EEA fue similar, lo que refleja una mejoría continua en los puntajes de la SAPS-PD a partir de los estudios centrales hasta el EEA. La diferencia en los puntajes promedio entre estos dos grupos de tratamiento activo refleja probablemente la dosis más baja de 8.5 o 17 mg de pimavanserina en los estudios centrales. La mejoría más marcada en el grupo de placebo que pasó a pimavanserina en dosis de 34 mg durante el EEA refleja los efectos del tratamiento farmacológico activo durante la fase de extensión. Los resultados obtenidos en este EEA son congruentes con una mejoría clínicamente significativa. Según los autores, los resultados obtenidos proporcionan los primeros datos de eficacia del tratamiento prolongado con pimavanserina en una población de pacientes con PEP, que permanecieron enmascarados a la asignación del tratamiento en los estudios centrales durante las 4 semanas del EEA.

Las limitaciones de este estudio fueron su diseño de tipo abierto, de grupo único y la falta de un grupo de comparación. Solo se realizaron estadísticas descriptivas.

En conclusión, los pacientes que recibieron previamente pimavanserina en dosis de 34 mg en

3 estudios centrales enmascarados, tuvieron una persistencia de la eficacia durante las siguientes 4 semanas del EEA en los puntajes de la escala SAPS-PD. Los pacientes que habían recibido previamente placebo mejoraron después de 4 semanas de tratamiento con pimavanserina en el EEA. Estos resultados en más de 400 pacientes de 14 países apoyan la eficacia de la pimavanserina para el tratamiento de la PEP. Los datos obtenidos corroboran la eficacia de la pimavanserina en el tratamiento de las alucinaciones y los delirios asociados con la PEP y proporcionan datos adicionales de eficacia hasta por 10 semanas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/167777](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/167777)

### 3 - Por Qué los Médicos Clínicos Prescriben Fármacos Profilácticos para las Crisis Epilépticas después de una Hemorragia Intracerebral: Un Análisis Adaptativo Conjunto

Pinto D, Prabhakaran S, Tipton E, Naidech A

Marquette University, Milwaukee; University of Chicago; Northwestern University, Chicago, EE.UU.

[Why Physicians Prescribe Prophylactic Seizure Medications after Intracerebral Hemorrhage: An Adaptive Conjoint Analysis]

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 29(4):1-4, Abr 2020

*Las crisis epilépticas son una complicación frecuente en pacientes con hemorragia intracraneal (HIC), y aumentan el riesgo de hernias y epilepsia, además de estar asociadas con peor pronóstico. Es importante determinar los factores que pesan sobre la decisión del médico para administrar levetiracetam de forma profiláctica en pacientes con HIC.*

La aparición de crisis epilépticas es una complicación frecuente de las hemorragias intracerebrales (HIC), y se asocia con crisis epilépticas subclínicas continuas, cambios en línea media y muerte. Su prevención mediante medidas profilácticas es una terapia que podrá mejorar los resultados clínicos de los pacientes con HIC.

La administración de fenitoína en forma preventiva se recomendaba en muchas normativas de abordaje de las HIC, aunque suele estar asociada con fiebre y empeoramiento del desenlace del paciente, por lo que, en la actualidad, se desaconseja su uso y se sugiere emplear levetiracetam; en la actualidad, el 40% de los pacientes con HIC en los Estados Unidos recibe este último fármaco.

El puntaje CAVE es un instrumento de diagnóstico validado para predecir crisis epilépticas posteriores, al menos una semana después de la HIC. Por su parte, el uso indiscriminado de levetiracetam puede tener efectos negativos sobre la función cognitiva, por lo que es necesario administrarlo solo a pacientes con alto riesgo convulsivo. Este estudio tuvo el objetivo de probar si las medicaciones profilácticas para las

crisis epilépticas, administradas a pacientes con HIC, se correlacionan con atributos clínicos observables al momento de la presentación.

#### Metodología

Se incorporaron profesionales médicos miembros del *NIH StrokeNet Working Group*, los cuales recibieron un vínculo para una página Web que realizó el análisis conjunto adaptativo (ACA). Este análisis adaptó preguntas de la prueba CAVE (edad, ubicación y volumen del hematoma). Se incorporó, además, el nivel de conciencia según la escala de Glasgow, dado que podría dar idea de las crisis epilépticas subclínicas. El sistema ACA indaga a un respondedor para seleccionar entre pares de criterios con el fin de tomar una decisión terapéutica. La encuesta determina el peso que representa la importancia relativa de cada atributo para cada participante.

Los datos fueron representados como media  $\pm$  desviación estándar, mediana o n (%).

#### Resultados

Respondieron a la encuesta 42 médicos, con una edad promedio de  $43.4 \pm 9.4$  años. Los resultados de la encuesta señalaron los criterios utilizados para tomar la decisión de administrar levetiracetam de forma profiláctica. No hubo asociación entre estas respuestas y completar totalmente el ACA. La ubicación del hematoma lobar fue el predictor más fuerte de la decisión de administrar levetiracetam, seguido por un nivel deprimido de conciencia. Los rangos de importancia relativa para la toma de decisiones fueron estadísticamente diferentes ( $p < 0.0001$ ).

#### Discusión

Este trabajo determinó, mediante una encuesta a médicos especialistas, que el atributo más importante al momento de decidir la administración de levetiracetam de forma profiláctica es la ubicación lobar del hematoma, en primer lugar, y el nivel de conciencia, en segundo lugar. Estos hallazgos permiten planificar el cuidado clínico y la investigación en los pacientes que requieren tratamiento profiláctico de sus crisis epilépticas.

Se seleccionaron criterios sobre la base de la literatura publicada. Los puntajes CAVE predicen crisis epilépticas tardías a partir de criterios como crisis epilépticas tempranas, edad menor de 65 años, volumen del hematoma mayor de 10 ml y ubicación lobar del hematoma; este último criterio fue el que mayor peso tuvo al momento de tomar la decisión antes mencionada. Por otro lado, los médicos que respondieron no fueron propensos a administrar levetiracetam a pacientes menores de 65 años,

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

probablemente porque consideraron que la mayor edad es un predictor de mayor gravedad de daño o de mayor probabilidad de crisis epilépticas.

En este estudio se tuvo en cuenta la etnia, dado que se informaron asociaciones entre el empleo de levetiracetam y esta variable. Sin embargo, durante esta encuesta, la ubicación del hematoma tuvo mayor peso que la etnia o la raza.

No se incorporaron criterios electroencefalográficos dado que, al momento en el que se realizó este análisis, no se disponía de información acerca del valor predictivo de las interpretaciones electroencefalográficas.

En la actualidad existe una brecha respecto de las recomendaciones de las normativas, que desaconsejan el uso profiláctico de levetiracetam, y la práctica clínica. Los pacientes que pueden beneficiarse de las medidas profilácticas son los que tienen mayor riesgo de crisis epilépticas. Son necesarios más estudios para determinar si este subgrupo de pacientes puede beneficiarse con estas medidas, mediante ensayos prospectivos u observacionales.

En conclusión, con el empleo de una encuesta adaptativa se determinó que el fenotipo del hematoma lobar y la depresión del estado de conciencia son los criterios más importantes a la hora de decidir la administración de levetiracetam después de una HIC. Son necesarios más estudios respecto de estas características clínicas con el fin de lograr la mejor atención de estos pacientes.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/resiic.php/163112](http://www.siiisalud.com/dato/resiic.php/163112)

#### 4 - Impacto del Tratamiento con Levodopa en el Patrón de Voz de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson: Revisión Sistemática y Metanálisis

Pinho P, Monteiro L, Nóbrega AC y colaboradores

[Impact of Levodopa Treatment in the Voice Pattern of Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis]

Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador (BA), San Salvador de Bahia, Brasil

Codas 30(5):e20170200, Oct 2018

*El tratamiento con levodopa mejora la frecuencia fundamental de la voz y la fluctuación vocal, pero no la intensidad, en pacientes con enfermedad de Parkinson.*

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico asociado con síntomas motores y manifestaciones no motoras; estas últimas tienen un impacto negativo en la interacción social y la calidad de vida de los pacientes, y los cuidadores y los médicos no suelen tenerlas en cuenta. Los trastornos vocales, como la ronquera y el temblor vocal, entre otros, son frecuentes en pacientes con esta enfermedad.

Se han propuesto diversos tratamientos para estos síntomas vocales. La levodopa es eficaz para tratar los síntomas motores asociados con la EP; sin embargo, no está claro si afecta la voz y los parámetros vocales en estos pacientes.

El propósito de la presente revisión sistemática y metanálisis fue evaluar si la levodopa modifica las características vocales en pacientes con EP.

#### Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos electrónicas Medline, LILACS y SciELO. Se incluyeron ensayos clínicos, publicados en inglés, entre 1960 y diciembre de 2016, que analizaron individuos con diagnóstico confirmado de EP, tratados con levodopa sola o en combinación con otros antiparkinsonianos, en dosis estables, y que informaron los resultados de las evaluaciones de las características y los parámetros vocales mediante análisis acústico, análisis auditivo-perceptivo o ambos. Se verificaron las referencias de los artículos seleccionados para identificar aquellos no encontrados en la búsqueda electrónica. La calidad de los ensayos incluidos se evaluó con el *Methodological Index for Non-randomized Studies* (MINORS). En el análisis de la percepción auditiva se consideraron la ronquera, la aspereza, el temblor vocal, el volumen y el tono, mientras que en el análisis acústico se consideraron las diferencias de las medias estandarizadas (DME) de la frecuencia fundamental ( $F_0$ ) de la voz, el temblor, la intensidad, la fluctuación y el brillo vocal.

Las DME se calcularon con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y un nivel de significación de 5%. La heterogeneidad se calculó y confirmó mediante pruebas de chi al cuadrado e  $I^2$ , respectivamente. Se utilizó un modelo de efectos fijos para estimar el tamaño del efecto. Además, se realizó un análisis de subgrupos por sexo para verificar la existencia de variaciones en el tamaño del efecto. Los sesgos de publicación se verificaron mediante gráficos en embudo.

#### Resultados

Se incluyeron 9 artículos con 119 individuos en la revisión sistemática. El metanálisis incluyó 6 artículos con 83 pacientes. Para realizar el metanálisis solo se incluyeron los estudios que realizaron análisis acústico con datos comparativos.

La  $F_0$  de la voz en el metanálisis de 4 estudios con 67 individuos con EP demostró la modificación de esta variable después del uso de levodopa (DME: 0.39, IC 95%: 0.21 a 0.57;  $p = 0.00$ ;  $I^2$ : 31.3%). En el análisis de subgrupos, 2 estudios con 30 individuos no demostraron modificaciones en la  $F_0$  de la voz después de la terapia con levodopa. La intensidad vocal se analizó en 3 estudios con 41 individuos y no se observó una modificación significativa de este parámetro después de la administración de levodopa (DME: 0.09, IC 95%: -0.22 a 0.39;  $p = 0.58$ ;  $I^2$ : 0%). La fluctuación vocal se investigó en 3 estudios, pero

solo 2 presentaron datos que pudieron agruparse en el metanálisis. La evaluación de la fluctuación vocal en 2 estudios con 35 individuos con EP demostró una modificación significativa en este parámetro después de la terapia con levodopa (DME: 0.23; IC 95%: 0.02 a 0.45;  $p = 0.03$ ;  $I^2$ : 0%). El brillo vocal se analizó en 2 estudios con 22 participantes; ambos demostraron una reducción significativa en el estado *on* de la terapia con levodopa, pero uno de estos no presentó datos comparativos que pudieran agruparse en el metanálisis. La intensidad del temblor vocal se investigó en un estudio con 20 individuos y demostró una variación menor mediante la evaluación subjetiva del espectrograma.

Según el MINORS, la calidad de los 9 estudios incluidos varió de 10 a 22 puntos. Los resultados del gráfico en embudo demostraron que los estudios incluidos tendieron a favorecer el tratamiento con levodopa.

## Discusión

La levodopa modifica la  $F_0$  de la voz en pacientes con EP. Este resultado debe tomarse con cautela y es necesario un análisis de subgrupos por sexo para esclarecer si la modificación es positiva o negativa entre varones y mujeres. Los estudios que realizaron análisis por sexo no encontraron diferencias en la  $F_0$  de la voz entre varones y mujeres después de la administración de levodopa. Este agente no parece modificar la intensidad vocal en los pacientes con EP. Se ha demostrado que la levodopa mejora los parámetros respiratorios restrictivos y disminuye la rigidez muscular de laringe, los labios y la lengua en pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, no está claro si mejora la función laríngea o la movilidad de las estructuras bucales involucradas en el habla. En el presente estudio se verificó que la levodopa se asoció con la reducción del temblor de la voz y mayor amplitud de vibración de las cuerdas vocales. La disminución de la rigidez laríngea y el aumento de la amplitud de los ciclos glóticos podrían contribuir a la reducción del brillo y el temblor vocal en el estado *on* de la terapia con levodopa. Sin embargo, estos datos no se analizaron debido a la ausencia de resultados comparativos entre los estudios incluidos. Tampoco fue posible comparar los datos en los estudios que utilizaron el análisis de percepción auditiva de los parámetros vocales debido al uso de diferentes escalas analógicas y resultados.

El análisis auditivo-perceptivo es el método de referencia para la evaluación vocal; sin embargo, los resultados de estas pruebas se basan en la impresión subjetiva del evaluador. Por el contrario, el análisis acústico proporciona datos objetivos y evalúa diferentes parámetros vocales. Por lo tanto, los resultados de estas dos pruebas pueden no correlacionarse.

El análisis conjunto de las características vocales por los dos métodos puede proporcionar resultados mejores y más congruentes.

Hay que tener en cuenta que el tratamiento farmacológico concomitante para la EP, además de la terapia con levodopa, como biperideno, tolcapona y selegilina, pueden proporcionar un mejor rendimiento en la comunicación de los pacientes con EP. Aunque la levodopa actúa como un precursor de la dopamina, se ha informado que los trastornos vocales observados en la EP pueden no ser causados únicamente por el agotamiento dopaminérgico del circuito nigroestriatal. La disartria hipocinética observada en esta enfermedad se correlaciona con los síntomas axiales, que no demuestran una respuesta significativa a la terapia de reemplazo dopaminérgico.

Dentro de las limitaciones del presente análisis se encuentran los diferentes métodos y pruebas que se usaron para valorar la voz y el número pequeño de estudios principales incluidos.

Los trabajos incluidos en esta revisión no informaron si otras terapias dopaminérgicas utilizadas por los pacientes con EP se suspendieron durante las evaluaciones, lo que dificulta asignar los efectos logrados en los parámetros vocales exclusivamente a la levodopa. Tampoco se informó el tiempo de exposición a la levodopa ni las dosis utilizadas por los participantes, lo que imposibilitó el análisis del impacto de esas variables en los resultados investigados. Este efecto justifica la realización de estudios adicionales con muestras más grandes y una combinación de análisis acústico y de percepción auditiva de los parámetros de la voz. Además, se debe controlar el tiempo de acción de otros fármacos dopaminérgicos.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio sugirieron que el uso de levodopa mejora los parámetros vocales, como la frecuencia fundamental de la voz y la fluctuación vocal, en pacientes con EP; sin embargo, la intensidad de la voz se reduce en los estados *on* y *off* de la terapia con levodopa.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170476](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170476)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 5 - Biomarcador Potencial de la Epilepsia

Russo E

**Neurobiology of Disease** 163:105598, Feb 2022

La epilepsia es un trastorno neurológico heterogéneo y multifactorial que no posee biomarcadores definidos. Estos brindan información objetiva y confiable para el diagnóstico, pronóstico y abordaje de un proceso patológico. Además, son herramientas útiles para la investigación de nuevos medicamentos. La microbiota intestinal (MI) está relacionada con diversos trastornos neurológicos. El análisis de la MI permite valorar el estado fisiopatológico del cerebro y predecir la aparición de enfermedades o los resultados del tratamiento. Debido que a las alteraciones en la MI están vinculadas con la epilepsia, se ha postulado la MI como biomarcador de esta enfermedad. La modulación de la MI también se ha propuesto como enfoque terapéutico de la epilepsia. Sin embargo, los resultados de los estudios que evaluaron la MI como biomarcador de la epilepsia no son concluyentes. Esto se debe, en parte, a la cantidad y variedad de factores que influyen en la MI.

El objetivo de la presente revisión fue analizar los resultados disponibles con respecto a la epilepsia y la MI, tratando de identificar biomarcadores potenciales y definir los pros y los contras de este enfoque.

Todavía no se ha determinado que la MI pueda indicar la sensibilidad o el potencial de presentar epilepsia en un individuo sano o que sufre un traumatismo craneoencefálico o un accidente cerebrovascular. Esto parece difícil de determinar, y se ha planteado utilizar de manera conjunta el análisis genético y la valoración de la MI para obtener una capacidad mejorada en la predicción del desarrollo de un fenotipo específico y comorbilidades asociadas, antes del diagnóstico de epilepsia.

La composición de la MI de los pacientes con epilepsia es significativamente diferente a la de los sujetos sanos. Esto demuestra la posibilidad de usar la MI como biomarcador de diagnóstico. Sin embargo, al igual que en otras enfermedades, esta asociación no es clara. Por lo tanto, es debatible el papel de la MI como marcador diagnóstico de la epilepsia. Los estudios que compararon la MI de sujetos sanos y pacientes con epilepsia cuentan con numerosas limitaciones, lo que impide esclarecer el papel de la MI como biomarcador diagnóstico. Se necesitan investigaciones adicionales más amplias para diferenciar los subgrupos existentes, según

variables que aún no se han valorado. Algunos autores informaron que la MI permite diferenciar sujetos sanos de pacientes con epilepsia y, dentro de estos últimos, a subgrupos de individuos farmacorresistentes. Además, se han identificado diferencias a nivel de filo y género entre sujetos sanos y pacientes con epilepsia. La MI parece estar alterada antes de que ocurran las convulsiones en la epilepsia genética, y su composición varía con la edad y la gravedad de la enfermedad. Esto respalda la validez potencial de la MI como biomarcador, pero también la complejidad de tener diferentes MI en diferentes etapas de la enfermedad y de acuerdo con la respuesta al fármaco. En general, parece que la MI siempre es diferente entre pacientes con epilepsia y controles, así como en modelos de animales. Sin embargo, la heterogeneidad de los grupos analizados, pero también la dieta, la edad y otros parámetros, inhiben la posibilidad de comparaciones significativas. Lo que sí está claro es el hecho de que la diversidad alfa no siempre es diferente entre sujetos con epilepsia y personas sanas, y que se necesita identificar diferencias en diferentes niveles, como filos y géneros, para discriminar entre grupos.

El papel de la MI como biomarcador de seguimiento de la epilepsia aún no se ha estudiado en profundidad. Este tipo de biomarcador podría ser útil para determinar la aparición/progresión de la epilepsia u otras comorbilidades, aunque también otros tipos de biomarcadores tienen la misma potencialidad.

Un modelo en animales indicó que la composición de la MI permite discriminar la probabilidad de presentar epilepsia. Estos resultados serán difíciles de confirmar en pacientes, ya que aún no se puede predecir qué sujetos manifestarán crisis de ausencia. Podrían diseñarse estudios específicos a largo plazo para el seguimiento de pacientes con una lesión potencialmente epileptógena, síndromes seleccionados en los que ya se conoce la progresión de la enfermedad, así como en modelos de epileptogénesis.

Hasta ahora no se han realizado estudios de biomarcadores que podrían usarse en la epilepsia para predecir la resistencia o la respuesta a los medicamentos, o los resultados de la cirugía u otras intervenciones. Un estudio reciente informó que la eficacia del ácido valproico y los parámetros metabólicos asociados en pacientes con epilepsia están influenciados por la composición de la MI. Esto demuestra el potencial de la MI como biomarcador predictivo, aunque, en este caso, la muestra estudiada fue muy pequeña y se necesitan estudios adicionales con un seguimiento más largo.

Se ha investigado el efecto de la dieta cetogénica sobre la MI de los pacientes con epilepsia. Existen estudios que indican que la dieta cetogénica modifica la composición de la MI en pacientes con

epilepsia, aunque no en todos. Se ha señalado que la composición de la MI de los pacientes con epilepsia tratados con dieta cetogénica, después de una semana se vuelve similar a la de los controles sanos. Tanto en pacientes que responden como en aquellos que no responden a la terapia con dieta cetogénica se observa reducción de la diversidad alfa. Sin embargo, ambos grupos muestran diferencias en la composición de la MI. La respuesta a la dieta cetogénica es muy variable entre los pacientes con epilepsia. Asimismo, la respuesta de las convulsiones a este tratamiento también es variable. Otros estudios han indicado que la dieta cetogénica no modifica la diversidad alfa, pero sí modifica la composición de la MI considerando la diversidad beta y la taxonomía. Hasta ahora, los datos respaldan la posibilidad de usar la MI como marcador sustituto para evaluar la capacidad de respuesta/resistencia durante la terapia con dieta cetogénica, pero estudios adicionales determinarán definitivamente esta posibilidad. Los productos bacterianos también podrían usarse como biomarcadores de respuesta al tratamiento. Los cambios que provoca la dieta cetogénica en la MI se han vinculado con la frecuencia y duración de las convulsiones motoras.

El análisis de la MI se puede utilizar para discriminar entre los individuos que responden a los medicamentos y los que no responden. Los pacientes resistentes a los fármacos tienen una diversidad alfa significativamente mayor que aquellos que responde a los medicamentos, mientras que la diversidad beta también discrimina entre sujetos resistentes a los medicamentos y sensibles a los medicamentos. Los pacientes sensibles a los fármacos demuestran una composición de MI similar a los controles sanos. Se ha informado que los individuos con 4 o menos convulsiones por año presentan una diversidad alfa similar a la de los controles sanos. A nivel filo también existen diferencias entre los sujetos que responden a los medicamentos y aquellos que no responden. Aún queda mucho por esclarecer en cuanto al papel de la MI como biomarcador de respuesta al tratamiento de la epilepsia, aunque los resultados de los estudios son prometedores y alentadores.

Aún no se han estudiado biomarcadores de seguridad en la epilepsia que indiquen la presencia o el alcance de la toxicidad relacionada con una intervención o exposición.

La investigación de la MI abre nuevas perspectivas y posibilidades en la identificación de biomarcadores de la epilepsia. En la actualidad, aún no se ha identificado ningún biomarcador específico o preciso dentro de la MI, pero los resultados de los estudios apoyan el vínculo entre esta última y la epilepsia, y la probabilidad de identificar algunos biomarcadores. Los productos de la MI, que pueden medirse no solo en las heces sino también en la sangre, también pueden representar biomarcadores adecuados para la epilepsia.

## 6 - Eficacia y Seguridad del Metilfenidato de Liberación Inmediata en Niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Kaalund-Brok K, Houmann T, Jeppesen P y colaboradores

PLoS One 16(10):e0253727, Oct 2021

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo, de etiología poligénica y multifactorial. El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central que se recomienda como tratamiento farmacológico de primera línea para el TDAH en niños. Algunos estudios indican que el metilfenidato de liberación inmediata (LI) alivia los síntomas del TDAH y mejora las funciones cognitivas, el comportamiento en el aula y en el hogar, y el rendimiento académico. En general, los ensayos que analizan la eficacia de este agente consideran que la respuesta es clínicamente significativa cuando se observa una reducción de los síntomas del 25% o del 30% de la Escala de Calificación del TDAH (EC-TDAH). Sin embargo, no existe una definición aceptada de la respuesta clínicamente significativa al tratamiento del TDAH, y las tasas de respuesta varían con el instrumento psicométrico, el informante y los criterios de respuesta definidos. Además, las reacciones adversas al tratamiento con metilfenidato están mal descritas en la bibliografía. Aunque el efecto del metilfenidato está bien documentado en ensayos clínicos aleatorizados, se sabe poco acerca de la eficacia y seguridad en el "mundo real" de este agente para el tratamiento de muestras heterogéneas de niños y adolescentes con TDAH.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con metilfenidato LI en una muestra clínica de niños sin tratamiento previo con metilfenidato, diagnosticados recientemente con TDAH.

El presente estudio de intervención prospectivo y no controlado fue realizado en Dinamarca. Los pacientes se inscribieron durante un período de estudio de 12 semanas, desde el 1 de mayo de 2012 hasta el 1 de agosto de 2014. Se incluyeron niños y niñas sin tratamiento previo con metilfenidato, de 7 a 12 años, con diagnóstico reciente según la *International Classification of Diseases and Related Health Problems* de trastorno hiperkinético o trastorno por déficit de atención sin hiperactividad, e indicación clínica para el tratamiento con metilfenidato LI. La evaluación diagnóstica se basó en la evaluación exhaustiva, que incluyó observaciones clínicas y exámenes de los niños utilizando la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present and Lifetime Version*, la EC-TDAH calificada por los padres (EC-TDAH-P) y la EC-TDAH calificada por los médicos (EC-TDAH-M), la *Parent Rated Child Behaviour Checklist and Teacher Rated Teacher Report Form*, la *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Version* (WFIRS-P) y el *Test of Variables of Attention* (TOVA). El metilfenidato LI

se administró en una dosis inicial de 2.5 o 5 mg según el peso del paciente (</> 30 kg). Las tabletas se administraron dos o tres veces al día según las necesidades de cada paciente, y se administraron entre padres y maestros. El incremento semanal de la dosis individual de 2.5 o 5 mg de metilfenidato LI por dosis continuó hasta que se logró una respuesta clínicamente significativa –definida como normalización o normalización límite en la EC-TDAH-M–, los efectos adversos prohibieron más aumentos de la dosis diaria total, o se alcanzó la dosis máxima. La eficacia y seguridad del tratamiento se evaluó semanalmente durante 12 semanas utilizando las EC-TDAH, la escala *Clinical Global Impression Severity* (CGI-S), la *Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I), el TOVA y la *WFIRS-P*, y la *Barkley's Stimulant Side Effect Rating Scale* calificada por el médico (BSSERS-C). El peso corporal, la altura, la frecuencia cardíaca y la presión arterial se midieron cada cuatro semanas. Se consideró que el paciente no respondía al tratamiento si interrumpía la medicación debido a efectos adversos o no alcanzaba el estado normalización o normalización límite en la EC-TDAH.

Los criterios principales de valoración fueron el porcentaje de pacientes que obtuvieron normalización (puntaje  $t \leq 60$ ) o normalización límite (puntaje  $t \leq 60 \leq 70$ ) de los puntajes de la EC-TDAH-M de falta de atención e hiperactividad-impulsividad en la semana 12; el curso de los puntajes semanales de la EC-TDAH-M de falta de atención y de hiperactividad-impulsividad durante las semanas 0 a 12; el curso de los puntajes semanales de la BSSERS-C de efectos adversos durante las semanas 0 a 12, y la dosis final de metilfenidato LI. Se analizó si las características clínicas iniciales de los pacientes eran predictores de los resultados.

Se incluyeron un total de 207 pacientes (promedio de edad: 9.6 años; 75.4% varones). De los pacientes incluidos, 187 (90.3%) completaron el estudio de 12 semanas.

En el 5.8% ( $n = 12$ ) de los pacientes los médicos decidieron interrumpir la medicación con metilfenidato LI debido a efectos adversos ( $n = 10$ ) o efectos adversos graves ( $n = 2$ ).

En la semana 12 de tratamiento, 42 (22.5%) individuos demostraron normalización o normalización límite en la subescala de falta de atención o hiperactividad-impulsividad de la EC-TDAH-M, 126 (67.4%) pacientes demostraron normalización o normalización límite en ambas subescalas de EC-TDAH-M, y 19 (10.1%) sujetos no tenían normalización o normalización límite en ninguna de estas subescalas. Los cambios en los puntajes totales de la EC-TDAH de la semana 0 a la semana 12 demostraron una reducción significativa y un tamaño del efecto entre 0.3 y 2.7 de la gravedad de los síntomas de falta de atención y los síntomas de

hiperactividad-impulsividad, calificados por médicos, padres y maestros. La reducción de los problemas de conducta fue estadísticamente significativa en las calificaciones de los padres ( $p < 0.001$ ), pero no en las calificaciones de los maestros ( $p = 0.293$ ). Las medias de las reducciones porcentuales de los puntajes en la subescala de la EC-TDAH-M desde la semana 0 a la semana 12 fueron del 52% en falta de atención y del 56% en hiperactividad-impulsividad, mientras que las medias de las reducciones porcentuales en la subescala de la EC-TDAH-P fueron 48.1% en falta de atención, 45% en hiperactividad-impulsividad y 50.7% en problemas de conducta. Se observaron mejoras significativas en la escala CGI-S, desde la semana 0 hasta la semana 12. La media del puntaje de la escala CGI-I en la semana 12 fue de 1.8. Después de 12 semanas de tratamiento, el desempeño diario y social de los pacientes mejoró en la WFIRS-P. Todas las reducciones en esta escala fueron estadísticamente significativas y tuvieron tamaños del efecto entre 0.2 y 1.6. Los promedios de los cuatro resultados del TOVA demostraron mejoras significativas y tamaños del efecto entre 0.6 y 1.1 en el tiempo de respuesta, la variabilidad del tiempo de respuesta, los errores de omisión y los errores de comisión ( $n = 115$ ), desde la semana 0 hasta la semana 12. En general, el promedio del puntaje total de la BSSERS-C disminuyó significativamente durante 12 semanas de tratamiento. La reducción del apetito fue la variable que aumentó de manera significativa con el tiempo, mientras que los otros efectos adversos valorados en la BSSERS-C fueron estables o disminuyeron con el tiempo. No hubo un cambio significativo en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca desde la semana 0 hasta la semana 12. Se registró un aumento significativo en la estatura de los niños, a pesar de que se observó pérdida de peso. Treinta y un pacientes (15%) no respondieron al tratamiento. La edad, el sexo y la comorbilidad de los pacientes que respondieron al tratamiento no difirieron de las de aquellos que no respondieron al tratamiento. Estos últimos se caracterizaron por presentar mayor gravedad de la enfermedad al inicio.

El sexo, la edad y el número de semanas en tratamiento se asociaron significativamente con el curso de los síntomas de falta de atención. La edad y el número de semanas en tratamiento se vincularon de manera significativa con el curso de los síntomas de hiperactividad-impulsividad. El sexo femenino (*hazard ratio* [HR]: 0.64, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.54 a 0.75) y el diagnóstico de *inferioritas intelectualis* (HR: 0.74, IC 95%: 0.63 a 0.86) fueron predictores significativos de menor probabilidad de normalización o normalización límite en la subescala de falta de atención de la EC-TDAH-M. La edad joven (7 a 9 años) (HR: 0.88, IC 95%: 0.71 a 0.96) y la *inferioritas intelectualis* (HR: 0.82, IC 95%: 0.78 a 0.99) predijeron significativamente menor probabilidad de normalización o normalización límite en la subescala de hiperactividad-impulsividad de la

EC-TDAH-M. La comorbilidad (HR: 1.17, IC 95%: 1.02 a 1.35) mejoró significativamente la posibilidad de normalización o normalización limítrofe en la subescala de hiperactividad-impulsividad de la EC-TDAH-M. La escala CGI-S, medida en la semana 0, y el número de semanas en tratamiento se asociaron de manera significativa con el curso de los efectos adversos. La escala CGI-S se relacionó significativamente con el curso de reducción del apetito.

La media de la dosis final de metilfenidato LI fue de 1 mg/kg/día. Los puntajes más altos de la escala CGI-S en la semana 0 predijeron una dosis final más alta de metilfenidato LI. La CGI-S en la semana 0 y la edad explicaron, juntos, el 12.7% ( $p < 0.001$ ) de la varianza de la dosis final de este agente. La edad joven predijo una dosis final más baja de metilfenidato LI. Se estimó que los pacientes de 7 a 9 años recibieron una dosis final de 0.13 mg/kg/día más baja que aquellos de 10 a 12 años.

Los resultados del presente estudio, realizado en un entorno del mundo real con un grupo heterogéneo de participantes, demostraron que el tratamiento con metilfenidato LI durante 12 semanas se asocia con reducciones estadística y clínicamente significativas de los síntomas de TDAH en niños. Además, mejora el desempeño de la vida diaria. En total, el 15% de pacientes con TDAH no respondieron al tratamiento, en comparación con aquellos que sí respondieron, y se caracterizaron por síntomas más graves de hiperactividad-impulsividad y deterioro global antes del inicio de la terapia. Curiosamente, la queja mental y física, medida como posibles efectos adversos, obtuvo el puntaje más alto antes del inicio del tratamiento y disminuyó significativamente durante la titulación ascendente del metilfenidato LI, lo que sugiere que estos síntomas estaban relacionados con el TDAH y no con el fármaco. No obstante, la reducción del apetito y la pérdida de peso aumentaron durante el período de tratamiento con metilfenidato LI. No parece necesario modificar la dosificación de este agente según la edad, el sexo, el coeficiente intelectual entre 70 y 85 o la comorbilidad psiquiátrica. Las dosis ajustadas individualmente variaron (rango 0.3 a 2 mg/kg/día), y los niveles más altos de deterioro clínico global antes del inicio del tratamiento predijeron dosis finales más altas, mientras que tener entre 7 y 9 años se asoció con dosis finales ligeramente más bajas. La dosis final de metilfenidato LI estuvo dentro de las recomendadas. Los autores del presente estudio hacen notar que la BSSERS no diferencia entre síntomas y efectos adversos, por lo que existe una necesidad urgente de crear un mejor instrumento para monitorizar la seguridad del metilfenidato LI en la práctica clínica.

Los resultados del presente estudio respaldan el uso del metilfenidato LI como fármaco de primera línea para tratar el TDAH en niños y adolescentes. La titulación ascendente de este agente debe ir acompañada de monitorización continua de los posibles efectos adversos.

## 7 - Vacunación contra COVID-19 y Síndrome de Guillain-Barré

Hanson KE, Goddard K, Klein NP y colaboradores

JAMA Netw Open 5(4):e228879, Abr 2022

En los Estados Unidos existen 3 vacunas para prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, la vacuna con ARN mensajero 1273 de Moderna y la vacuna Ad.26.COVS.2 de Janssen.

Las vacunas con ARNm (BNT162b2 y 1273) se administran en dos dosis, mientras que la vacuna Ad.26.COVS.2, con vector de adenovirus, se administra en un esquema de única dosis.

Las vacunas con ARNm se autorizaron para su uso en adultos en diciembre de 2020; en mayo de 2021 se aprobó el uso de la vacuna BNT162b2 en adolescentes.

La vacuna Ad.26.COVS.2 se aprobó para ser usada en adultos el 27 de febrero de 2021; sin embargo, su utilización se interrumpió temporalmente a mediados de abril de 2021, como consecuencia de la posible asociación con el síndrome de trombosis y trombocitopenia.

En julio de 2021, los datos del *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) sugirieron riesgo más alto de síndrome de Guillain-Barré (SGB), un trastorno neurológico infrecuente, en asociación con la aplicación de la vacuna Ad.26.COVS.2, respecto del uso de vacunas con ARNm.

En consecuencia, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos emitió un alerta acerca de este síndrome, cuyo riesgo debía agregarse en el prospecto del producto.

En diciembre de 2021, el *Advisory Committee on Immunization Practices* estableció una recomendación preferencial a favor del uso de vacunas con ARNm, respecto de la vacuna Ad.26.COVS.2, ya que el equilibrio para riesgos y beneficios fue más favorable con las vacunas con ARNm, en comparación con la vacuna Ad.26.COVS.2, especialmente en términos del riesgo aumentado de SGB y de síndrome de trombosis y trombocitopenia.

Los sistemas de vigilancia posteriores a la autorización de las vacunas son particularmente útiles para la detección de efectos adversos infrecuentes que no se identificaron en los ensayos clínicos. En el presente estudio se describieron los casos de SGB y la incidencia de SGB luego de la aplicación de vacunas contra la COVID-19 desde el 13 de diciembre de 2020 hasta el 13 de noviembre de 2021, y se determinó el riesgo de SGB en relación con la aplicación de vacunas con ARNm y de la vacuna Ad.26.COVS.2. Se consideró una incidencia basal de SGB de entre 1 y 2 por cada 100 000 persona-años.

El presente estudio de cohorte se realizó con datos del *Vaccine Safety Datalink* en 8 sistemas integrados de salud de los Estados Unidos. Se analizaron 10 158 003 pacientes de 12 años como mínimo; los datos se analizaron entre noviembre de 2021 y

febrero de 2022. La variable de exposición fue la aplicación de la vacuna Ad.26.COV2.S, la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech o la vacuna con ARNm-1273 de Moderna (primeras y segundas dosis). El criterio principal de valoración fue la aparición de síntomas de SGB entre 1 y 84 días después de la vacunación, con confirmación por medio de la revisión de las historias clínicas y la adjudicación. Se estimaron los índices de incidencia de SGB durante intervalos de riesgo posteriores a la vacunación para cada tipo de vacuna, respecto de la incidencia basal (*rate ratios* [RR] entre 1 y 21 días, y entre 22 y 42 días luego de la vacunación). Se compararon los RR luego de la aplicación de la vacuna Ad.26.COV2.S, respecto de las vacunas con ARNm, para lo cual se utilizaron modelos de regresión de Poisson con ajuste por edad, sexo, etnia y día calendario.

Entre el 13 de diciembre de 2020 y el 13 de noviembre de 2021 se aplicaron 15 120 073 de dosis de vacunas contra COVID-19 en 7 894 989 sujetos de 46.5 años en promedio; 8 138 318 dosis se aplicaron en mujeres (53.8%).

Se aplicaron 483 053 dosis de la vacuna Ad.26.COV2.S, 8 806 595 dosis de la vacuna BNT162b2, y 5 830 425 dosis de la vacuna con ARNm-1273.

Se confirmaron 11 casos de SGB luego de la aplicación de la vacuna Ad.26.COV2.S. El índice de incidencia de SGB por cada 100 000 persona-años entre 1 y 21 días después de la aplicación de la vacuna Ad.26.COV2.S fue de 32.4 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 14.8 a 61.5), significativamente más alto que el basal; el RR entre los días 1 y 21, respecto del RR entre los días 22 y 42 luego de la aplicación de la vacuna Ad.26.COV2.S, fue de 6.03 (IC 95%: 0.79 a 147.79).

Se confirmaron 36 casos de SGB luego de la aplicación de vacunas con ARNm, con índice de incidencia por cada 100 000 persona-años de 1.3 entre los días 1 y 21, y de 0.56 entre los días 22 y 42.

En las comparaciones directas para la vacuna Ad.26.COV2.S, respecto de las vacunas con ARNm, el RR ajustado fue de 20.56 (IC 95%: 6.94 a 64.66).

En conclusión, en el presente estudio de cohorte, la incidencia de SGB estuvo aumentada luego de la aplicación de la vacuna contra la COVID-19 Ad.26.COV2.S.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resic.php/170151](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/170151)

## 8 - La Estimulación Cognitiva en el Lugar de Trabajo Reduce el Riesgo de Demencia en la Vejez

*Kivimäki M, Walker K, Lindbohm J y colaboradores*

BMJ 374(1804):1-13, Ago 2021

Se ha formulado la hipótesis de que la estimulación cognitiva ayuda a preservar la función cognitiva y reduce el riesgo de demencia en la vejez. Sin embargo, los resultados de los estudios no son concluyentes. La estimulación cognitiva en el lugar de trabajo puede extenderse durante décadas y ascender a decenas de miles de horas, por lo que esta estimulación dura considerablemente más que las intervenciones cognitivas o pasatiempos estimulantes cognitivamente. Los trabajos "activos" que estimulan la cognición incluyen tareas exigentes y una gran libertad de decisión laboral.

El objetivo del presente estudio fue examinar la asociación entre la estimulación cognitiva en el lugar de trabajo y el riesgo subsiguiente de demencia, e identificar proteínas plasmáticas involucradas en esta asociación.

Se realizó un estudio de diversas cohortes poblacionales del Reino Unido, Europa y Estados Unidos con tres conjuntos de análisis. Se examinaron tres asociaciones: la estimulación cognitiva y el riesgo de demencia en 107 896 participantes de siete estudios de cohorte prospectivos basados en la población; la estimulación cognitiva y las proteínas plasmáticas en una muestra aleatoria de 2261 participantes de un estudio de cohorte, y las proteínas plasmáticas y el riesgo de demencia en 13 656 participantes de dos estudios de cohortes.

La estimulación cognitiva se midió al inicio del estudio utilizando instrumentos de cuestionario estándar sobre trabajos activos frente a pasivos, y al inicio y a lo largo del tiempo utilizando un indicador de matriz de exposición laboral.

Se escanearon 4953 proteínas en muestras de plasma. El seguimiento de la demencia incidente varió entre 13.7 y 30.1 años, según la cohorte. Las personas con demencia fueron identificadas mediante registros de salud y exámenes clínicos repetidos. En los tres análisis, en modelos multivariados se ajustaron las estimaciones del efecto por edad, sexo, factores de riesgo de demencia establecidos en la infancia y la edad adulta, y enfermedades cardiometabólicas antes de la demencia.

De 107 896 participantes incluidos en el análisis de estimulación cognitiva-demencia, el 58.2% eran mujeres, y la media de edad fue de 44.6 años, al inicio del estudio. Durante 1.8 millones de personas-año en riesgo, se registraron 1143 individuos con demencia entre las edades de 42 y 93 años. Se encontró que el riesgo de demencia era menor para los participantes con estimulación cognitiva alta, en comparación con aquellos con estimulación cognitiva baja en el trabajo (incidencia bruta de demencia por 10 000 personas-año,

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

4.8 en el grupo de estimulación cognitiva alta y 7.3 en el grupo de estimulación cognitiva baja, *hazard ratio* (HR) ajustado por edad y sexo: 0.77; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0.65 a 0.92, heterogeneidad en las estimaciones específicas de la cohorte  $I^2$ : 0%,  $p = 0.99$ ).

Esta asociación fue significativa y sólida al ajuste adicional para la educación, los factores de riesgo de demencia en la edad adulta (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, inactividad física, tensión laboral, obesidad, hipertensión y diabetes prevalente al inicio del estudio) y enfermedades cardiometabólicas (diabetes, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular) antes del diagnóstico de demencia (HR totalmente ajustado: 0.82; IC 95%: 0.68 a 0.98). El riesgo de demencia también se observó durante los primeros 10 años de seguimiento (HR: 0.60, IC 95%: 0.37 a 0.95) y desde el año 10 en adelante (HR: 0.79, IC 95%: 0.66 a 0.95) y se replicó utilizando un indicador de matriz de exposición laboral repetida de estimulación cognitiva (HR por aumento de una desviación estándar: 0.77; IC 95%: 0.69 a 0.86).

En el análisis que controló las pruebas múltiples, una mayor estimulación cognitiva en el trabajo se asoció con niveles más bajos de proteínas que inhiben la axonogénesis y la sinaptogénesis del sistema nervioso central: proteína homóloga Slit 2 (SLIT2, beta ajustado completamente: -0.34,  $p < 0.001$ ), carbohidrato sulfotransferasa 12 (CHSTC, beta ajustado completamente: -0.33,  $p < 0.001$ ) y monooxigenasa alfa-amidante de peptidil-glicina (AMD, beta ajustado completamente: -0.32,  $p < 0.001$ ). Estas proteínas se asociaron con mayor riesgo de demencia, con el HR completamente ajustado por una desviación estándar de 1.16 (IC 95%: 1.05 a 1.28) para SLIT2, 1.13 (IC 95%: 1.00 a 1.27) para CHSTC y 1.04 (IC 95%: 0.97 a 1.13) para AMD.

La asociación de la estimulación cognitiva en el lugar de trabajo con el riesgo de demencia no difirió entre varones y mujeres o entre menores y mayores de 60 años, y no dependió de la medida de estimulación cognitiva en el trabajo o del método de determinación de la demencia, pero hubo indicios de que la asociación estimulación cognitiva-demencia fue más fuerte para enfermedad de Alzheimer que para otras demencias ( $p = 0.06$ ).

Los resultados del presente estudio indican que el riesgo de demencia en la vejez es menor en personas con trabajos que estimulan la cognición que en aquellos con trabajos que no estimulan la cognición. Los hallazgos de que la estimulación cognitiva en el lugar de trabajo se asocia con niveles más bajos de proteínas plasmáticas que potencialmente inhiben la axonogénesis y la sinaptogénesis y aumentan el riesgo de demencia, podrían proporcionar pistas sobre los mecanismos biológicos subyacentes.

## 9 - Una Base de Datos para la Identificación Temprana de la Enfermedad de Alzheimer

Belleville S, LeBlanc A, Gauthier S y colaboradores

**Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring** 11:787-796, Nov 2019

La enfermedad de Alzheimer (EA) se diagnostica actualmente en la etapa de demencia, cuando el cerebro ya ha sufrido daños graves y los síntomas afectan la autonomía del individuo. Este diagnóstico tardío plantea grandes desafíos para comprender la causa y desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad. El diagnóstico de EA en una etapa muy temprana estaría lejos de realizarse por completo. Las personas con esta enfermedad experimentan un cuadro llamado Deterioro Cognitivo Leve (DCL) que ahora se considera un objetivo válido para estudiar la EA prodrómica.

Los estudios de neuroimagen han identificado diversos biomarcadores que habrían demostrado ser relevantes en el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con EA y DCL. La preservación de biomateriales de individuos bien comprobados es necesaria para investigar y establecer biomarcadores biológicos que puedan ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se han identificado predictores útiles de la progresión clínica de la EA. Sin embargo, todavía existe una gran necesidad de identificar biomarcadores biológicos adicionales de las primeras etapas de la EA, no solo en el LCR, sino también en la sangre.

Las células mononucleares de la sangre periférica criopreservadas (CMSPC) pueden reprogramarse en células madre pluripotentes inducidas por seres humanos, que luego pueden diferenciarse en neuronas y otros tipos de células cerebrales para investigar los mecanismos moleculares subyacentes de la enfermedad. El deterioro cognitivo objetivo en personas con DCL puede diferenciar a aquellas que sufren los primeros signos de EA de las que permanecerán estables.

Además, diversos síntomas neuropsiquiátricos predicen un futuro deterioro cognitivo. Hay algunas pruebas de que el DCL podría estar precedido por una fase de deterioro cognitivo subjetivo (DCS) que corresponde a la primera fase de EA detectable en el comportamiento.

El objetivo del presente *Consortium for the early identification of Alzheimer's disease-Quebec* (CIMA-Q) fue crear una infraestructura de investigación para reclutar, caracterizar y rastrear la progresión de la enfermedad en individuos con riesgo de demencia, con la esperanza de que esta cohorte proporcione herramientas valiosas para identificar biomarcadores tempranos de EA.

El presente fue un estudio multicéntrico longitudinal de grupos paralelos. Todos los participantes fueron sometidos a evaluaciones clínicas y pruebas psicométricas. Se obtuvieron muestras de sangre y los participantes podían dar su consentimiento

para pruebas opcionales que incluían resonancia magnética (RM), tomografía computarizada por emisión de positrones (PET), recolección de LCR y criopreservación de sus CMSPC. También podían dar su consentimiento para la recuperación cerebral *post mortem*. El porcentaje de individuos que recibieron procedimientos opcionales fueron los siguientes: RM 49%, PET 10%, recolección de LCR 21%, estudio con células madre 100%, donación de cerebro 77%.

El diagnóstico clínico realizado por médicos expertos se verificó mediante listas de verificación estandarizadas utilizando criterios aceptados. Los criterios de diagnóstico para la EA y el DCL se basaron en el *National Institute on Aging/Alzheimer's Association* (NIA/AA). Los individuos con DCL se subdividieron en etapas temprana y tardía. El objetivo era que la cohorte reflejara el tipo de participantes visto en un entorno clínico de atención primaria cotidiana (para el DCS y el DCL) y clínicas de memoria (para la EA). El intervalo de seguimiento actual para la evaluación completa es cada 2 años. El seguimiento de 2 años incluye las evaluaciones clínicas, neuropsicológicas y neuropsiquiátricas, extracción de sangre y neuroimagen para todos los participantes con RM compatible.

El CIMA-Q estableció protocolos estandarizados clínicos, neuropsicológicos, de neuroimagen, de sangre (plasma, suero, ácido ribonucleico [ARN], ácido desoxirribonucleico [ADN] genómico), de CMSPC y de recolección de LCR. Estos datos y materiales biológicos están disponibles para todos los científicos interesados en la investigación de la EA.

En la fase inicial la cohorte CIMA-Q estuvo compuesta por 290 participantes; 115 con DCS, 88 con DCL, 31 con EA probable temprana y 56 adultos mayores sin preocupaciones ni impedimentos fueron sometidos a evaluaciones clínicas y cognitivas detalladas, además proporcionaron muestras de sangre y CMSPC. Entre ellos, 142 se sometieron a RM, 29 a PET y 60 a punción lumbar. Los participantes escaneados en RM tenían un promedio de edad de 73.6 años, 30 eran controles y el 67% eran mujeres. Se obtuvieron CMSPC de 302 individuos. En promedio, se obtuvieron 12 millones de CMSPC por paciente. No hubo correlación significativa entre el número de células obtenidas y la edad, el sexo o la clasificación clínica de los sujetos. Hubo una asociación negativa débil entre el rendimiento de ARN y la edad, pero no con el sexo o la clasificación clínica. El alelo *APOE-ε3*, con una frecuencia del 76.57%, fue el más abundante. Los niveles de Ab38, Ab40 y Ab42 en el LCR indicaron un nivel ligeramente inferior de Ab38 en los individuos con EA en relación con los otros grupos, pero no hubo cambios en Ab40. Se observaron niveles significativamente más

bajos de Ab42 y Ab42/Ab total en la EA en relación con el DCS.

El CIMA-Q creó un registro que contiene exámenes longitudinales en múltiples dominios en diversas etapas de la EA. Además, proporciona procedimientos y recursos para identificar biomarcadores tempranos y nuevos objetivos terapéuticos, y es prometedor para detectar el deterioro cognitivo en esa enfermedad.

Este trabajo también apunta a contribuir con recomendaciones de investigación y actualizaciones de las guías de práctica clínica.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/162359](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/162359)



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 6 (2022) 18

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale el enunciado correcto para las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19:	A) Hasta un tercio de los pacientes con COVID-19 tienen, al menos, una manifestación neurológica. B) Uno de cada 50 pacientes tiene accidente cerebrovascular. C) Más de un tercio de los enfermos de 60 años o más tienen confusión aguda y delirio. D) En este grupo de pacientes, la presencia de manifestaciones neurológicas se asoció con casi el doble de riesgo de mortalidad. E) Todos los enunciados son correctos.
2	¿Cuáles afirmaciones con respecto a la pimavanserina son correctas?	A) Carece de actividad dopaminérgica B) Carece de actividad histaminérgica. C) Carece de actividad adrenérgica. D) Carece de actividad muscarínica. E) Todas son correctas.
3	¿Qué criterios se consideran más importantes al momento de administrar levetiracetam de forma profiláctica a un paciente con hemorragia intracraneal?	A) Ubicación del hematoma y edad del paciente. B) Ubicación del hematoma y nivel de conciencia. C) Nivel de conciencia y edad del paciente. D) Ninguna respuesta es correcta. E) No hay en la actualidad criterios válidos.
4	¿Qué efecto tiene la terapia con levodopa sobre los parámetros vocales en pacientes con enfermedad de Parkinson?	A) La levodopa mejora los parámetros vocales, como la frecuencia fundamental de la voz y la fluctuación vocal. B) No modifica la frecuencia fundamental de la voz. C) No modifica ningún parámetro vocal. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) Empeora los parámetros vocales en general.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos los enunciados son correctos.	En una revisión sistemática con metanálisis de 350 estudios con 145 721 pacientes se observaron todas estas hallazgos.	E
2	Todas son correctas.	La pimavanserina es un antagonista agonista inverso, selectivo del receptor 5-HT <sub>2A</sub> , que carece de actividad dopaminérgica, histaminérgica, adrenérgica o muscarínica en modelos con animales.	E
3	Ubicación del hematoma y nivel de conciencia.	Mediante una encuesta a médicos especialistas, se encontró que el atributo más importante al momento de decidir la administración de levetiracetam de forma profiláctica es la ubicación lobar del hematoma, en primer lugar, y el nivel de conciencia, en segundo lugar.	B
4	La levodopa mejora los parámetros vocales, como la frecuencia fundamental de la voz y la fluctuación vocal.	Según una revisión sistemática de 9 artículos con 19 individuos, la terapia con levodopa mejora los parámetros vocales, como la frecuencia fundamental de la voz y la fluctuación vocal, en pacientes con enfermedad de Parkinson.	A