



JOURNAL CLUB

TU RECURSO MENSUAL PARA ESTAR AL DÍA EN NEUROLOGÍA

NOVIEMBRE 2022



NEUROINMUNOLOGIA Cómo Los Pacientes Con Esclerosis Múltiple Adquieren Discapacidad	4
Inflamación Reparadora En Esclerosis Múltiple	6
Reducción En La Velocidad De Procesamiento Cognitivo Alrededor De La Recaída De Esclerosis MúltiplE	8
Reducción Temprana De La Actividad De Resonancia Magnética Durante Los 6 Meses De Tratamiento Con	
Cladribine Para Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Altamente Activa	11
ENFERMEDADES NEUROVASCULARES	
Características Clínicas, Etiología Y Pronóstico Del Ictus En El Área Cerebral De La Mano: Una Serie De Casos	14
Craniectomía Descompresiva Para Accidente Cerebrovascular: ¿Quién, ¿Cuándo Y Cómo?	17
Síndrome Afectivo Cognitivo Cerebeloso Después De Una Enfermedad Cerebrovascular Cerebelosa Agudo	19
<u>DEMENCIAS</u> Alteraciones Del Sueño Durante La Pandemia De Covid-19: Revisión Sistemática, Metanálisis Y Metarregresión	23
Enfermedad De Alzheimer: Avances En El Diagnóstico	25
Demencia Rápidamente Progresiva	28
La Inter-Relacion Entre Delirium Y Demencia: La Importancia De Prevenir El Delirium	31
DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO Cerrando El Ciclo Para Los Paciente Con Enfermedad De Parkinson: ¿Dónde Estamos?	34
El Impacto De La Diabetes Tipo 2 En La Enfermedad De Parkinson	36
Respuesta De La Levodopa En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson Temprana: Observaciones Adicionales Estudio Leap	
Eficacia De La Acupuntura Para La Ansiedad En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson Un Ensayo Clínico Aleatorio	42
Un Enfoque Práctico Para El Parkinsonismo De Inicio Temprano	45
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES	
Agregados De Tdp-43 Fosforilados En Nervios Motores Periféricos De Pacientes Con Esclerosis Lateral Amiotrófica	48
Tratamiento Actual De Miastenia Gravis	52





JOURNAL CLUB

NEUROINMUNOLOGÍA

CÓMO LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE ADQUIEREN DISCAPACIDAD

Dra. Verónica Fleitas

Médica Neuróloga Centro Nacional de Esclerosis Múltiple - MSPBS Hospital de Especialidades INGAVI Asunción- Paraguay

La esclerosis múltiple(EM) es una enfermedad crónica del Sistema Nervioso Central que produce discapacidad a largo plazo, el avance o no de esa discapacidad ha sido discutido en innumerables artículos que han sugerido que esa discapacidad depende tanto de el RAW(empeoramiento asociado a recaídas) como del PIRA (progresión independiente a la actividad de la recaída).

Los puntos más resaltantes fueron los siguientes:

- Los datos utilizados fueron del N.O M.S(Novartis Oxford EM),se incluyeron más de 27.000 pacientes tanto de población adulta como pediátrica ,así como todos los fenotipos, el seguimiento fue de 15 años.
- 2. Fueron incluidos 3 grupos de pacientes provenientes de: a)Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y observacionales (27328), b)Ensayos clínicos de Fase III (8348) y c)Ensayos clínicos controlados con placebo (4970).
- 3. Se cruzaron datos entre las recaídas y la discapacidad y se determinó la importancia relativa de RAW y PIRA además de investigar el papel de las recaídas en el empeoramiento de la discapacidad y el impacto de las terapias modificadoras de la enfermedad en el curso del tiempo.
- 4. Se objetivo que PIRA comienza en etapas tempranas de la enfermedad en la etapa de remitente recurrente y va ocurriendo en todos los fenotipos, este se convirtió en el principal impulsor de la acumulación de discapacidad en la fase progresiva de la enfermedad.
- 5. Las recaídas aumentaron significativamente el riesgo de empeoramiento de la discapacidad después de un año en comparación al año sin recaídas, este riesgo aumentó en un 31–48 %.

- 6. La discapacidad preexistente y la edad avanzada fueron los principales factores de riesgo para la recuperación incompleta de la recaída.
- 7. El tratamiento de pacientes con terapias modificadoras de la enfermedad retrasó estos tiempos significativamente en 3,51 años (IC 95%).
- 8. Los datos confirman que tanto el RAW como PIRA se convierten en el impulsor dominante de la acumulación de discapacidad a medida que evoluciona la enfermedad y que el uso de terapias modificadoras de la enfermedad retrasa la acumulación de discapacidad por años, y el potencial de ganar tiempo es mayor en las primeras etapas de la esclerosis múltiple.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Fred D Lublin, Dieter A Häring, Habib Ganjgahi Alex Ocampo, Farhad Hatami, Jelena Čuklina et al. (2022) How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain. 14;145(9):3147-3161. doi: 10.1093/brain/awac016.

INFLAMACIÓN REPARADORA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dr. Iván Dueñas Médico Neurólogo Hospital Maria Auxiliadora Lima - Perú

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica con episodios recurrentes de ataques auto inflamatorios agudos que resultan en lesión desmielinizante en cualquier parte del sistema nervioso central (SNC).

La respuesta inmune ante el daño del tejido es buscar restaurar la homeostasis propiciando mecanismos regenerativos, esto inicia una respuesta inflamatoria que busca eliminar estímulos perturbadores.

La duración e intensidad de la reacción inflamatoria depende del grado de lesión, una actividad inflamatoria excesiva puede producir daño del tejido cercano lo que es especialmente peligroso en el SNC debido a su pobre capacidad de regeneración.

Las respuestas antiinflamatorias son muy importantes para limitar el proceso inflamatorio, a costa de no eliminar los estímulos perturbadores completamente resultando en una inflamación crónica.

La reacción inflamatoria no solo requiere una regulación cuantitativa sino también una cualitativa ya que, dependiendo del tipo y ubicación del daño, en el caso de EM las lesiones inflamatorias pueden ocurrir en materia gris o blanca con diferencias significativas en la densidad de las fibras mielinizadas.

La microglía tiene diferentes sensores que le permiten reconocer el tipo de tejido dañado y generar una respuesta más específica, en el caso de que la respuesta de la microglía no sea suficiente y los requerimientos funcionales no se puedan reconocer, las señales inflamatorias reclutan más microglías además de macrófagos y otras células inmunes.

La recuperación de las lesiones suele ser menos eficiente con el paso del tiempo debido a:

- Envejecimiento: cambia el ambiente de la lesión, disminuye el número de células que contribuyen a la regeneración y su capacidad de activarse y diferenciarse, es más probable que resulte en inflamación crónica.
- Colesterol: el colesterol libre es tóxico para las células, debe ser transferido de las microglías al espacio extracelular en lipoproteínas, de no lograrse las microglías se encuentran sobrecargadas de colesterol.
- Dieta: ciertas dietas inducen una activación proinflamatoria de microglías.

Al progresar la enfermedad las lesiones pasan a tener una inflamación crónica no resolutiva infiltrante y difusa, este proceso de inflamación crónica consiste en microglías reactivas y linfocitos perivasculares, que pueden permanecer por años e incluso expandirse.

Las lesiones activas crónicas se caracterizan por 2 áreas: una central con inflamación resuelta y un borde con inflamación persistente y microglías activas.

Un reto para los estudios futuros será entender la inflamación, como interactúa e influencia además de buscar opciones terapéuticas para la inflamación crónica en EM.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

 Cantuti-Castelvetri, L.; Gokce, O.; Simons Alhaidar, M. (2022) Reparative inflammation in multiple sclerosis. Seminars in Immunology. https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101630

REDUCCIÓN EN LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO COGNITIVO ALREDEDOR DE LA RECAÍDA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dr. Elisa Carolina Jacomé Sánchez

Médico Internista Hospital Gineco Obstétrico y Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi Ecuador

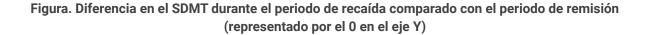
La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), con una variada sintomatología, tanto física como mental, por ejemplo, el deterioro cognitivo que se presenta entre el 34 % y el 65 % en cualquier etapa de la enfermedad. La inflamación aguda en el SNC es un sello distintivo de EM, y dependiendo de su ubicación las recaídas se presentan de diversas maneras, incluidas deficiencias sensoriales y motoras, fatiga y disfunción de la vejiga, además se ha demostrado que también afecta a la cognición temporalmente.

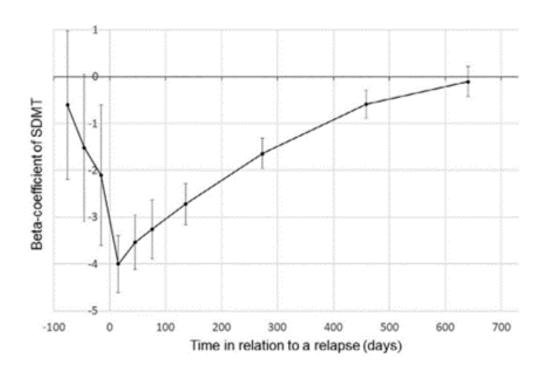
El mecanismo del deterioro cognitivo en la EM no se entiendo completamente; sin embargo, las lesiones corticales, atrofia de la sustancia gris y alteración en la conectividad cerebral podrían contribuir con la disminución de la cognición a lo largo del tiempo. Del mismo modo, la inflamación puede alterar la sinapsis, alterando la organización y recuperación de la información.

Este es un estudio cohorte que buscó explorar la relación longitudinal entre las recaídas de la EM y la eficiencia del procesamiento de la información entre 4000 personas con EM remitente-recurrente en toda Suecia durante 10 años. Se utilizó el SDMT (test de símbolos y dígitos), un evaluador cognitivo que mide un componente de la cognición, la eficiencia del procesamiento de la información.

Los resultados fueron que hasta 30 días antes de una recaída, hubo evidencia de deterioro cognitivo, que empeoró inmediatamente después de una recaída, y posteriormente mejoraba hasta alcanzar la remisión después de un año y medio. Lo mencionado, sugiere una etapa subclínica del período de inflamación inmediatamente

anterior a la clínica de una recaída. Los factores de riesgo de la recaída incluyen el estrés e infección, ambos asociados con inflamación sistémica aumentada.





Por otro lado, otros estudios mostraron una variabilidad en el tiempo de recuperación, mientras que unos informaron efectos duraderos en el SDMT al año de la recaída, otros informaron un regreso a niveles de remisión 1 mes después de la recaída. Los primeros a diferencia de los otros, se centraron en las recaídas cognitivas aisladas (RCI) definido como reducción transitoria del funcionamiento cognitivo no asociada con otra sintomatología neurológica subjetiva u objetiva, destacando que las habilidades cognitivas en declive actúan como evidencia de una recaída, esto y otros efectos no cognitivos como el cansancio no se consideró en el estudio presentado como un contribuidor de la reducción en el SDMT. Este estudio tampoco consideró el RCI ya que no se consideraron como recaídas durante el periodo de estudio; se espera que la inclusión de tales recaídas conduzca a tamaños de efecto aún mayores que los que

observamos. Este estudio nos da una perspectiva clínica ya que el uso del SDMT podría representar una oportunidad para detectar eficientemente la actividad de la enfermedad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. McKay, K. A., Bedri, S. K., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Olsson, T., Hillert, J., & Fink, K. (2022). Reduction in Cognitive Processing Speed Surrounding Multiple Sclerosis Relapse. Annals of neurology, 91(3), 417–423. https://doi.org/10.1002/ana.26301.

REDUCCIÓN TEMPRANA DE LA ACTIVIDAD DE RESONANCIA MAGNÉTICA DURANTE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON CLADRIBINE PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE ALTAMENTE ACTIVA

Dr. Edgar Patricio Correa Díaz Médico Neurólogo Hospital Carlos Andrade Marín Quito - Ecuador

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica y neurodegenerativa en la cual la resonancia magnética tiene un rol crucial en el diagnóstico de la enfermedad, y en el monitoreo del tratamiento. La EM altamente activa típicamente se caracteriza por una rápida y temprana progresión de discapacidad, en este tipo de EM es importante determinar el tiempo que toma un tratamiento en actuar, especialmente de las inmunoterapias de alta eficacia. El estudio (MAGNIFY-MS), es un estudio diseñado para evaluar el efecto de cladribine sobre la resonancia magnética, esto mediante la observación de cambios en la carga lesional visto durante los primeros 6 meses de tratamiento en pacientes con EM recurrente altamente activa.

En este estudio la resonancia magnética se realizó al momento de la selección de los pacientes, al inicio y en los meses 1, 2, 3 y 6 después de iniciar el tratamiento con cladribina a dosis de 3,5 mg/kg. El recuento de las lesiones en la resonancia magnética fue a través de la suma de las lesiones realzadas con gadolinio (Gd+) T1 y las lesiones activas T2 nuevas o en aumento de tamaño (sin Gd+ T1). Se comparó entre las resonancias magnéticas obtenidas al inicio del tratamiento y las obtenidas durante el estudio.

En este estudio se incluyeron a 270 pacientes que recibieron ≥1 dosis de comprimidos de cladribina. Después inicio del tratamiento, se observaron reducciones significativas en los recuentos medios de las lesiones desde el mes 1 en adelante en comparación con el período de referencia (estudios de resonancia magnética basales) (-1.193 entre

el mes 1 y el mes 6, -1,500 entre el mes 2 y el mes 6, y -1,692 entre el mes 3 y el mes 6; todo p < 0,0001). Los recuentos medios de lesiones en T1 y Gd+ disminuyeron a partir del mes 2 en comparación con basal (-0,857 en el mes 2, -1,355 en el mes 3 y -1,449 en el mes 6; todos p < 0,0001), mientras que la proporción de pacientes sin lesiones aumentó del 52,0% entre mes 1 y mes 6 al 80,5% entre el mes 3 y el mes 6.

Estos resultados sugieren que hay un temprano efecto de cladribina en la resonancia magnética, efecto que puede ser observado dentro de un mes de iniciado el tratamiento, con una reducción creciente de las lesiones activas de resonancia magnética a lo largo del tiempo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

 De Stefano, N., Barkhof, F., Montalban, X., Achiron, A., Derfuss, T., Chan, A., Hodgkinson, S., Prat, A., Leocani, L., Schmierer, K., Sellebjerg, F., Vermersch, P., Wiendl, H., Keller, B., Roy, S., & MAGNIFY-MS Study Group (2022). Early Reduction of MRI Activity During 6 Months of Treatment With Cladribine Tablets for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: MAGNIFY-MS. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation, 9(4), e1187. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001187.

2.





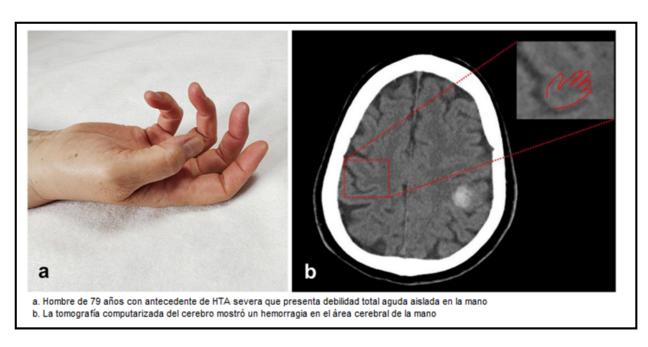
JOURNAL CLUB

ENFERMEDADES NEUROVASCULARES

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ETIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DEL ICTUS EN EL ÁREA CEREBRAL DE LA MANO: UNA SERIE DE CASOS

Dra. Carmen Julia Salvatierra RochaMédica Neuróloga
Hospital Japonés
La Paz - Bolivia

El ictus del área cerebral de la mano es un trastorno clínico raro que a menudo se diagnostica erróneamente como neuropatía periférica. El propósito de este estudio es reconocer este tipo particular de ictus mediante el análisis de las características clínicas, etiología y pronóstico.



Inscribieron a 19 pacientes con ictus agudo en el área de la mano en el Departamento de Neurología del Hospital Geriátrico de Beijing desde enero de 2018 hasta enero de 2022, y se recopilaron y resumieron los datos clínicos y de imágenes de los pacientes

durante la hospitalización y el seguimiento. Con los resultados que se muestran en la tabla concluyeron que el ictus del área cerebral de la mano:

- Es raro, tiene buen pronóstico y baja tasa de recurrencia.
- El ictus isquémico es el tipo predominante y la principal manifestación clínica es la paresia de la mano.
- La causa principal de la hemorragia del área del área de la mano es la hipertensión
- Las causas principales de la isquemia del área cerebral la mano son la oclusión de vasos pequeños y la aterosclerosis de las arterias grandes, hay otras etiologías pero son raras.

Tabla de información de los pacientes y resultados

Edad (años, media±SD) Sexo	62.2±13.2 15/4
(masculino/femenino)	
Factores de riesgo vascular	
Hipertensión	13 (68,4%)
Hiperlipidemia	11 (57,9%)
fumar	10 (52,6%)
Alcoholismo	7 (36,8%)
Diabetes mellitus	6 (31,6%)
Enfermedad cardiaca	3 (15,8%)
Manifestaciones clínicas	
Paresia aislada de la mano	12 (63,2%)
Paresia de la mano con entumecimiento leve	4 (21,1%)
de la mano	
Paresia de la mano con disartria transitoria	3 (15,8%
Tipos de evento	
Ataque hemorrágico	2 (10,5%)
Accidente cerebrovascular isquémico	17 (89,5%)
Clasificación TOAST del infarto cerebral	
oclusión de pequeños vasos	6 (35,3%)
Aterosclerosis de grandes arterias	6 (35,3%)
Ictus de otra etiología determinada	2 (11,8%)
Ictus de etiología indeterminada	(11,8%)
Cardioembolismo	1 (5,9%)

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Zhang, Z., Sun, X., Liu, X. et al. (2022). Clinical features, etiology, and prognosis of hand knob stroke: a case series. BMC Neurol.. https://doi.org/10.1186/s12883-022-02858-0.

CRANIECTOMÍA DESCOMPRESIVA PARA ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: ¿QUIÉN, ¿CUÁNDO Y CÓMO?

Servin Moreno, Oscar Arturo MD

Médico Neurólogo Instituto de Previsión Social – Hospital Central, Servicio de Neurocirugía Asunción, Paraguay

El accidente cerebrovascular isquémico por oclusión de vasos grandes representa del 24% al 38% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos, representando un problema de salud pública. Se estima que es responsable de hasta el 96% de la mortalidad posterior al accidente cerebrovascular, siendo el Edema Cerebral Maligno (ECM) un importante contribuyente a la morbimortalidad. Por ello, conocer las indicaciones, complicaciones y modo del procedimiento de la Craneotomía Descompresiva (CD) es importante ya que reduce la mortalidad y mejora el buen funcionamiento

En la década de los 2000, iniciaron los ensayos clínicos aleatorizados (DECIMAL, DESTINITY y HAMLET) que evaluaron la eficacia de la craneotomía descompresiva dentro de las 48 horas para el edema cerebral maligno frente al tratamiento médico intensivo, demostrando una mejor supervivencia. Sin embargo, hay consideraciones para decidir si un paciente es elegible y si se beneficiará con la CD:

- No hay evidencia suficiente de un beneficio de la CD en paciente mayores de 60 años, por lo que se aconseja asesorar a la familia sobre la alta probabilidad de muerte, discapacidad y baja calidad de vida post CD.
- La CD en las primeras 48 horas ha demostrado ser eficaz, los resultados más allá de las 48 horas no son claros.
- Se utiliza la TC de cabeza sin contraste, angiografía y resonancia magnética para evaluar los territorios vasculares comprometidos, siendo importante para predecir el resultado funcional y determinar que pacientes se beneficiarán con la CD.

Procedimiento de la craneotomía descompresiva:

- La cabeza del paciente se asegura con una abrazadera craneal Mayfield con la cara lateral hacia arriba.
- Se realiza la incisión y se prevé el tamaño de la craneotomía de al menos 15cm de anterior a posterior y 12cm de inferior a superior ya que hay evidencia de mejores resultados con la craneotomía más grande.
- Se abre la duramadre en un patrón (forma de C, abertura estrellada o con incisiones lineales paralelas).
- Duroplastía utilizando injerto que puede suturarse a la duramadre existente.
- Se coloca un drenaje dentro de la herida y se cierra el cuero cabelludo.
- Se obtiene una TC craneal postoperatoria que demuestra el grado de descompresión.

Ademas según estudios la distribucion del infarto es mas importante que el volumen total, ya que los paciente con infartos completos de la Arteria Cerebral Media (ACM) con un volumen total similar al de los pacientes con infartos subtotales mas infarto de la Arteria Cerebral Anterior (ACA) o la Arteria Cerebral Posterior, tuvieron un resultado significativamente mejores.

No menos importante es conocer las complicaciones asociadas a la CD, en orden de frecuencua se encuentran la hemorragia hasta en 59%, hidrocefalia 25,5%, infecciones de diferentes indoles relacionadas al sitio guirurgico 13,7%, higroma subdural 12,5%.

De las opciones terapéuticas que se están estudiando como alternativa de la craneotomía descompresiva, el más prometedor es la glibenclamida cuyo efecto inhibitorio actúa en prevenir la formación del edema cerebral tras la inhibición del ion transportador SUR1-TRPM4, el estudio de la glibenclamida actualmente se encuentra en fase III.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cannarsa, G. J., & Simard, J. M. (2022). Decompressive Craniectomy for Stroke: Who, When, and How. Neurologic clinics, 40(2), 321–336. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.11.009.

SÍNDROME AFECTIVO COGNITIVO CEREBELOSO DESPUÉS DE UNA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR CEREBELOSA AGUDO

Dra. Marla Luz María Gallo Guerrero Médica Neuróloga Neurología - Clínica Ricardo Palma Lima - Perú

Las lesiones cerebelosas vasculares agudas son raras y representan del 2 al 3% de todos los accidentes cerebrovasculares, éstas se consideran relativamente leves de severidad debido a la baja puntuación inicial de la escala del Institutos Nacional de Salud (NIHSS) y porque el 70 % de los pacientes resultan completamente independientes después de una enfermedad cerebrovascular cerebelosa cuando no se altera la conciencia. Aun así, las consecuencias funcionales del deterioro vascular del cerebelo podrían subestimarse.

El cerebelo modula las conductas tanto motoras como cognitivas, y se describió un síndrome afectivo cognitivo cerebeloso (SACC) después de una enfermedad cerebrovascular cerebelosa en 1998. Sin embargo, rara vez se busca un SACC, debido a la falta de escalas prácticas de detección. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar tanto la prevalencia de SACC después de una lesión vascular aguda del cerebelo como la Escala de rendimiento de SACC (ESACC) en un entorno de accidente cerebrovascular agudo.

La población estudiada se deriva del registro de ictus del Hospital Erasmus de Bruselas (Bélgica). El análisis incluyó pacientes ingresados entre enero de 2020 y enero 2022 que presentaron una enfermedad cerebrovascular hemorrágica o isquémica cerebelosa de inicio agudo y para quien se realizó una ESACC dentro de la semana posterior al inicio de los síntomas.

La gravedad inicial del accidente cerebrovascular se evaluó mediante la puntuación de la Escala de NIHSS al ingreso, la afectación cognitiva cerebelosa se evaluó utilizando la ESAAC. Fueron un total de 1.508 pacientes, de los cuales 25

presentaban lesión vascular cerebelosa aguda (1,7%). Las características de los pacientes se resumen en la siguiente tabla:

Mujeres / Hombres (n) 4 / 21 lesión cerebelosa isquémico (n) 18 Unilateral (n) 14 Bilateral (n) 4 Territorio PICA 16 Territorio SCA 5 Territorio AICA 0				
isquémico (n) 18 Unilateral (n) 14 Bilateral (n) 4 Territorio PICA 16 Territorio SCA 5				
Unilateral (n) 14 Bilateral (n) 4 Territorio PICA 16 Territorio SCA 5				
Bilateral (n) 4 Territorio PICA 16 Territorio SCA 5				
Territorio PICA 16 Territorio SCA 5				
Territorio SCA 5				
Territorio AICA 0				
hemorrágico (n) 7				
Unilateral (n) 6				
Bilateral (n) 1				
Ubicación de la lesión cerebelosa				
lateralidad				
Sólo derecha/sólo izquierda 8/12				
Derecha > Izquierda 3				
Izquierda> Derecha 2				
Lóbulo afectado				
Solo lóbulo anterior 1				
Solo lóbulo posterior 17				
Ambos lóbulos 7				
NISS				
Media ± DE 2.3±2.8				
Mediana (rango) 1 [0-9]				
PICA, arteria cerebelosa posteroinferior; AICA, arteria cerebelosa anteroinferior; SCA,				
arteria cerebelosa superior; NIHSS, Escala de la Enfermedad Cerebrovasculares del				
Instituto Nacional de Salud.				

Como resultados:

- Se produjo lesión vascular aguda cerebelosa en 25/1.580 pacientes.
- Todos pudieron completar la ESACC
- Se evidenció un SACC definitivo en 21/25 pacientes.
- Todos los pacientes fallaron al menos un ítem de la ESACC.

- Veintiún pacientes mostraron un SACC definido (84%), 3/25 (12%) un SACC probable y 1/25 (4%) un SACC posible
- La mayoría de los ítems fallidos de la ESACC estaban relacionados con la fluidez verbal, la atención y la memoria de trabajo.

Se concluyó que:

El SACC está presente en casi todos los pacientes con lesiones vasculares cerebolosas agudas y es evaluado eficientemente por la ESACC en pruebas de cabecera en entornos de accidente cerebrovascular agudo. La magnitud de ESACC probablemente refleja una diasquisis cerebelo-cortical.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Abderrakib, A., Ligot, N., & Naeije, G. (2022). Cerebellar cognitive affective syndrome after acute cerebellar stroke. Frontiers in neurology, 13, 906293. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.906293.





JOURNAL CLUB

DEMENCIAS

ALTERACIONES DEL SUEÑO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA, METANÁLISIS Y METARREGRESIÓN

Dra. Lissette Duque Peñailillo

Médica Neuróloga Neuromedicenter Unidad de Trastornos Cognitivos Quito - Ecuador

Durante la pandemia de COVID-19, los trastornos del sueño son comunes. Cuatro de cada diez personas reportaron un problema de sueño, y la principal queja es el insom-nio. Se han realizado numerosos estudios sobre los trastornos del sueño durante la pandemia de COVID-19, que han informado variedad de resultados sobre la prevalen-cia de los trastornos del sueño en varias poblaciones.

La primera revisión sistemàtica concluyó que la prevalencia mundial de los trastornos del sueño era de aproximadamente el 36 %, y en los pacientes con COVID-19 una tasa del 75%.

Diez revisiones sistemáticas y metanálisis anteriores se han publicado. En siete de cada diez se centraron estrictamente en una sola población, principalmente trabajadores de la salud, niños y adolescentes o pacientes con COVID-19.

Se realizaron búsquedas sistemáticas en once bases de datos académicas electró-nicas, entre el 1 de noviembre de 2019 y el 15 de julio de 2021.

La revisión sistemática y el metanálisis actuales que comprende alrededor de medio millón de participantes revelaron que durante la pandemia de COVID-19, la prevalencia estimada combinada de trastornos del sueño, fue del 40 % . Se observó una variación estadísticamente significativa entre países, y Los pacientes infectados con COVID-19 parecían los más afectados por los trastornos del sueño, con una tasa global conjunta del 52 %.

Se puede esperar que los pacientes con COVID19 tengan la frecuencia más alta de trastornos del sueño, debido a los síntomas centrales de la enfermedad, que incluyen tos, fiebre, inflamación y dificultad para respirar, todos los cuales están relacionados con los trastornos del sueño. Es probable que el mayor riesgo de trastornos del sueño en pacientes con COVID19 también sea el resultado del dolor corporal y los efectos secundarios de los medicamentos usados.

La revisión actual tiene puntos fuertes:

- La tasa de trastornos del sueño se evaluó en varias poblaciones nuevas.
- Se utilizaron pruebas estadísticas sólidas para controlar el sesgo, y examinar la heterogeneidad.
- Debido a que el tamaño de la muestra fue muy grande, es probable que las conclusiones de la revisión actual puedan generalizarse.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

 Jahrami, H. A., Alhaj, O. A., Humood, A. M., Alenezi, A. F., Fekih-Romdhane, F., AlRasheed, M. M., Saif, Z. Q., Bragazzi, N. L., Pandi-Perumal, S. R., BaHammam, A. S., & Vitiello, M. V. (2022). Sleep disturbances during the COVID-19 pandemic: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Sleep medicine reviews, 62, 101591. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101591.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO

Dra. Koni Katerin Mejía Rojas Médica Neuróloga Hospital Nacional Daniel A. Carrión Lima - Perú

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en adultos de mediana a avanzada edad. La patología característica son las placas extracelulares de Beta-amiloide (BA) agregadas y los ovillos intracelulares de Tau. Un trabajo reciente de tejido post mortem ha dilucidado el patrón microestructural de la patología tau en la EA en relación con las taupatías que no son EA y destacó cómo las diferencias individuales en la tasa de progresión de la EA podrían relacionarse con diferencias en la estructura tanto de las placas BA como de la Tau neurofibrilar. La microscopía electrónica criogénica ha sido capaz de identificar distintos cambios microestructurales relacionados con las diferentes taupatías que pueden ayudarnos a comprender algunas de las razones de los distintos síndromes clínicos. Además, para tau en particular, existe evidencia de que las diferencias en los patrones de fosforilación entre individuos podrían explicar las diferencias en la tasa de progresión. A medida que la cantidad de péptidos relacionados con tau (fosforilación, truncamiento) que se pueden medir en el LCR y el suero se ha expandido significativamente, será importante determinar si el desarrollo en los biomarcadores de fluidos de tau y BA podrán predecir con mayor precisión la progresión clínica o si su utilidad se limitará a distinguir las causas de demencia por EA de las que no son EA.

Los avances en biomarcadores de fluidos (LCR y sangre) y de imágenes están permitiendo un diagnóstico más preciso y temprano de la EA (en relación con las demencias que no son EA) en todo el espectro de la enfermedad y en pacientes con características clínicas atípicas. Específicamente, los cambios patológicos de EA relacionados con tau y amiloide ahora se pueden medir con LCR, plasma y tomografía por emisión de positrones (PET) con buena precisión antes de la muerte.

Reconociendo la necesidad de una patología anormal de amiloide y tau para confirmar el diagnóstico de EA, junto con la neurodegeneración distintiva de la enfermedad, se

propuso un esquema de clasificación basado en biomarcadores para identificar perfiles fisiopatológicos relacionados con la EA, llamado A/T/N (Amiloide, Tau y Neurodegeneración). Dentro de este sistema de clasificación, el uso de biomarcadores específicos y no específicos de la EA se dicotomiza como normal o anormal para proporcionar ocho combinaciones posibles, con A-/T-/N- que sugiere una probabilidad muy baja de cambios en los biomarcadores relacionados con la EA y A+/T+/ N+, lo que sugiere una alta probabilidad de cambios en los biomarcadores relacionados con la EA y diferentes combinaciones entre varios niveles de incertidumbre. Aunque la clasificación A/T/N es destinado a permanecer distinto de un diagnóstico clínico, su aplicación a las personas con deterioro cognitivo debería aumentar la precisión diagnóstica de la EA o la demencia no EA en las evaluaciones de los pacientes y podría proporcionar información útil para predecir la probabilidad de deterioro futuro en aquellos con síntomas muy leves.

MEDICIONES ACTUALES DE BIOMARCADORES QUE REPRESENTAN LOS DIFERENTES PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA EA EN LOS CRITERIOS DE A/T/N						
Proceso patológico	Biomarcador de fluido	Biomarcador de imágenes cerebrales				
Placas B Amiloide (BA)	LCR BA 40 y 42; relación plasma BA 42/BA 40	PET amiloidea				
TAU	Tau fosforilada en LCR (p-tau), plasma p-tau	PET Taub				
Neurodegeneración	Tau total en LCR; cadena ligera del neurofilamento del LCR (NfL); plasma nfl	Hipometabolismo FDG-PET característico de la enfermedad de Alzheimer; RMN (cambios volumétricos)				

	característicos enfermedad de Al	de	la
	eniennedad de Al.	znemiei	

LCR = líquido cefalorraquídeo; FDG-PET = tomografía por emisión de positrones con fludesoxiglucosa; RMN = resonancia magnética nuclear; PET = tomografía por emisión de positrones.

a: Los trazadores de amiloide actualmente aprobados incluyen florbetaben F18, florbetapir F 18 y flutemetamol F18.

b: Los trazadores de Tau actualmente aprobados incluyen flortaucipir F18.

Sin embargo, la verdadera aplicación de estos nuevos criterios basados en la investigación necesita validación y es probable que se someta a más revisiones.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Watt, J. A.Eric M. McDade, DO (2022). Alzheimer Disease.Continuumjournal.com

DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Dra. María del Rosario Calderón Ríos

Médica Neuróloga Instituto Psiquiátrico San Juan De Dios Cochabamba Bolivia

El término "Demencia rápidamente progresiva" (RPD) se usa para describir un desorden cognitivo de rápida progresión (menos de 1 a 2 años) desde el primer síntoma relacionado con la enfermedad hasta el desarrollo del síndrome de demencia. Sin embargo las definiciones varían según la etiología y antecedentes por ejemplo algunas causas de RPD, como la encefalitis o las encefalopatías metabólicas, pueden conducir a la demencia en cuestión de semanas. Se han propuesto parámetros como el uso de MMSE para medir la velocidad de declive cognitivo.

Las etiologías de una RPD pueden ser:

Primarias:

- Enfermedades priónicas: Raros en población general pero muy importantes en RPD (incidencia en aumento debido a mejores técnicas diagnósticas como RM FLAIR, RM DWI y detección de biomarcadores), suele incluir ataxia, mioclonías, pérdida neuronal y gliosis resultando en la muerte dentro de 4-5 meses.
- Demencia neurodegenerativa y vascular:
 - Enfermedad de Alzheimer (AD) de rápida progresión.
 - o Demencias neurodegenerativas de progresión rápida.
 - Demencia vascular de rápida progresión.
 - Patologías combinadas.
- Enfermedad de SNC inflamatoria:
 - Encefalitis infecciosa.
 - Encefalitis inmunomediada.
- Otras enfermedades con da

 ño neuronal severo:
 - Encefalopatías metabólicas y tóxicas.
 - Neoplasia de SNC.
 - Mitocondriopatías y otras enfermedades hereditarias.
 - Imitaciones de RPD.

Secundarias:

 Enfermedades del SNC de progreso primariamente lento que cursan con patologías concomitantes o complicaciones (ECV, enfermedad de cuerpos de Lewy).

El proceso diagnóstico en RPD es complejo , Ccomo la RPD es una de las características clínicas típicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y ha sido durante mucho tiempo parte de los criterios diagnósticos para esta afección, las enfermedades priónicas se han considerado como RPD prototípicas. Sin embargo, el creciente reconocimiento de la encefalitis inmunomediada, los subtipos rápidamente progresivos de las demencias clásicas como la enfermedad de Alzheimer y varios imitadores de las enfermedades priónicas exige una consideración exhaustiva de los diagnósticos diferenciales, especialmente las condiciones potencialmente reversibles. Además, la infectividad potencial de algunas enfermedades subyacentes a la EPR, como el VIH o las enfermedades priónicas, debe considerarse un asunto de salud pública. Por ende debido al gran espectro de diagnósticos diferenciales y a los mecanismos de la enfermedad, para el diagnóstico se analizan los siguientes aspectos:

- Presentación clínica: La historia de la enfermedad es de gran relevancia y el apoyo de los cuidadores suele ser muy útil, la diferenciación entre RPD y delirio es una de las consideraciones más importantes, el análisis neurológico y psiquiátrico son pasos importantes para el diagnóstico diferencial y se deben buscar signos característicos de ciertas patologías.
- Biomarcadores en sangre:
 - o Leucocitos.
 - o PCR.
 - Deficiencias vitamínicas.
 - Desórdenes metabólicos.
 - o Biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas.
- Imágenes:
 - o TC.
 - o RM.
 - FLAIR.
 - DWI.
 - F-FDG PET cerebral.
- Análisis de fluido cerebroespinal:
 - Células sanguíneas blancas.

- Proteínas (incluyendo proteína Tau)
- o Cadena ligera de neurofilamentos.
- EEG:
 - Actividad cerebral inusual.
- Biopsia cerebral:
 - Usarse como último recurso.

Las opciones terapéuticas dependen de la etiología; para muchas causas no neurodegenerativas ya están disponibles y para las degenerativas las terapias modificadoras están en investigación y podría convertirse en una opción de tratamiento en un futuro próximo.

Por ahora el manejo clínico en la etiologia neurodegenerativa sólo puede ser terapia paliativa, las medidas deben ser balanceadas a los deseos del paciente y consideraciones legales.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Hermann, P., & Zerr, I. (2022). Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. Nature reviews. Neurology, 18(6), 363–376. https://doi.org/10.1038/s41582-022-00659-0.

LA INTER-RELACION ENTRE DELIRIUM Y DEMENCIA: LA IMPORTANCIA DE PREVENIR EL DELIRIUM

Dr. Cristian Santiago Calero Moscoso Médico Neurólogo/Neuropsiquiatra Hospital Carlos Andrade Marín HCAM Quito - Ecuador

El delirium y la demencia tienen una interrelación compleja. Las personas que desarrollan delirium tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia que la población general, por contraparte el deterioro cognitivo y la demencia son factores de riesgo independientes para desarrollar delirium.

El delirium se refiere a una alteración en la atención y la conciencia que tiene un inicio agudo y representa un cambio con respecto a la función cognitiva inicial, se caracteriza por una evolución fluctuante, adicional a la atención debe encontrarse afectada al menos una esfera más como memoria, orientación, lenguaje, capacidad visuoespacial o percepción, estos trastornos no pueden explicarse mejor por otra patología neurocognitiva y debe haber evidencia que son consecuencia de una condición médica, intoxicación, toxina o etiología múltiple en cambio una persona con demencia experimentará una disminución de la cognición que suele ser insidiosa y progresiva durante meses o años y conservará la conciencia.

La aparición de delirium en un paciente con demencia, es conocido como delirium superpuesto a la demencia, a menudo no se reconoce, lo que dificulta su diagnóstico clínico. Según datos epidemiológicos los pacientes con demencia y que se hospitalizan por diferentes causas presentan un riesgo de desarrollar delirium 3 a 4 veces mayor en comparación con los pacientes sin demencia.

El diagnóstico del delirium superpuesto a la demencia, exige conocer la condición clínica previa del paciente, para ello se pueden utilizar herramientas dirigidas a un familiar como el Informant Questionaaire On Cognitive Decline in the Ederly "IQCODE", otro instrumento útil para el diagnóstico y que se enfoca directamente en identificar la presencia de delirium en pacientes con demencia es el Arousal, Attention, Abbreviated

Mental Test-4 "4-AT",por último la herramienta la Delirium Rating Scale, nos permite identificar el grado de intensidad del delirium.

Los posibles mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de delirium incluyen neurodegeneración, daño neuronal, inflamación, alteraciones en el metabolismo energético del cerebro, interrupción en la función de los neurotransmisores, efectos de agentes farmacológicos y alteraciones en los circuitos del cíngulo posterior.

Se han desarrollado varias intervenciones no farmacológicas, multidisciplinarias para la prevención del delirium en pacientes con demencia, una de estas es el Hospital Elder Life Program (Programa HELP) que ha logrado reducir la incidencia y duración del delirium y disminuir el deterioro funcional en pacientes de edad avanzada, la mayoría de estos planes incluyen una atención individualizada con protocolos de manejo para pacientes con deterioro visual o auditivo, educación al cuidador, terapias de reorientación, movilización temprana, medidas para evitar la deshidratación y privación del sueño, así como evitar el uso de polifarmacia o medicación inapropiada, reservando el uso de medicación antipsicótica solo en caso de que exista riesgo alto de daño para el paciente, personal de salud o cuidadores.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Tamara G. Fong and Sharon K. Inouye. (2022). The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. Nature Reviews Neurology. doi.org/10.1038/s41582-022-00698-7.





JOURNAL CLUB

DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO

CERRANDO EL CICLO PARA LOS PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON: ¿DÓNDE ESTAMOS?

Dra. Helen Paz Maydana Médico Neurólogo Bolivia

La enfermedad de Párkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común en todo el mundo. La terapia con levodopa oral tiene limitaciones incluida una vida media corta y biodisponibilidad variable. Presenta complicaciones según respuesta a cada dosis requiriendo dosis mas altas y/o intervalos más frecuentes a medida que avanza la enfermedad y el umbral de dosis causa discinesia, estrechando la ventana terapéutica..

Avances recientes en dispositivos portátiles y algoritmos de fusión de datos multisensores con móviles y computadoras, información y tecnología de la comunicación han acelerado la implementación de telesalud hacia efectivos sistemas remotos.

Los sensores portátiles físicos o los incorporados al cuerpo como tobilleras o muñequeras, tiene el potencial de identificar cambios sutiles en el estado de animo, rendimiento motor y hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad, proporcionando monitorización de síntomas en ensayos clínicos.

Para monitorizar los síntomas motores como el temblor, se ha desarrollado dispositivos de inercia que van a la muñeca o al tobillo como es la aplicación MM4PD, kinesia 360, cinética global, cinetigrafo personal es otro sistema con monitoreo remoto por médicos y el paciente.

El monitor de movimiento (McRoberts, DynaPort avanzado, Sense4Care) permite monitorear actividad física incluyendo giroscopio, o el sensor Fitness con calcetín inteligente que evalúa la marcha.

Los algoritmos de aprendizaje automático incorporados detectan bradicinesia, estados "on" y "off", discinesias, congelación, caídas, cuya validación evidencian alta sensibilidad y especificidad para fluctuaciones motoras (>90%) y Mobility Lab para identificar la EP temprana, progresión y mejoría clínica.

A pesar de los último avances tecnológicos, aún no existe ningún sensor que puede proporcionar en tiempo real o frecuentes mediciones de levodopa terapéutica.

Los dispositivos electroquímicos son una opción atractiva para monitorizar la levodopa ya sea en sangre, sudor o líquido intersticial.

Rytaly es carbidopa/levodopa de liberación prolongada, Duopa es en infusión intrayeyunal y ND0612, ABBV-951 es infusión subcutánea, los cuales permiten proporcionar un nivel sostenido del fármaco.

La Apomorfina subcutánea, en bolo o infusión continua así como sublingual estimula los receptores D1-D2 cerebrales y es de rápida acción; lastimosamente presenta efectos psiquiátricos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Teymourian H, Tehrani F, Longardner K, Mahato K, Podhajny T, Moon JM, Goud Kotagiri Y, Sempionatto JR, Litvan I and Wang J. (2022) Closing the loop for patients with Parkinson disease: where are we?. Nature Reviews Neurology. 18:e497-e507.

EL IMPACTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dra. Margarita Aveiga NarvaezMédica Neuróloga
Subespecialista en trastornos del Movimiento, Hospital Monte Sinaí
Cuenca - Ecuador

La diabetes tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo establecido para desarrollar la enfermedad de Parkinson (EP), pero su efecto sobre la progresión no se comprende bien. La evidencia sugiere que estas enfermedades comparten mecanismos biológicos comunes y vínculos genéticos, destacando la señalización disfuncional de la insulina como una posible vía convergente responsable de la asociación entre estas condiciones. Los receptores de insulina se expresan ampliamente en todo el cerebro y se han encontrado pruebas de señalización neuronal defectuosa de la insulina en estudios post mórtem en la EP, Alzheimer y Atrofia Multisistémica. Pocos estudios han evaluado la influencia de la DM2 en la progresión de la enfermedad y sugirió que la DM2 puede estar asociada con un deterioro motor y cognitivo más rápido en comparación con pacientes con EP sin DM2; por esta razón se realizó el presente estudio, que es uno de los más grandes, para investigar dicha influencia. Analizaron los datos del estudio Tracking Parkinson's para examinar no sólo los efectos de la DM2 comórbida en la progresión de la EP sino también la calidad de vida comparando las puntuaciones de gravedad de los síntomas motores y no motores. El grupo de análisis principal estuvo formado por 1930 individuos, de los cuales 167 (8,7%) tenían DM2 comórbida (DP + DM2) y 1763 (91,3%) no (DP). Después de controlar los factores de confusión, los resultados fueron que los pacientes con EP y DM2 (Ver tabla):

- Tenían síntomas motores y no motores más graves, según lo evaluado por la Escala de calificación de la enfermedad de Parkinson unificada, Parte III (UPDRS III) y la escala de síntomas no motores respectivamente.
- Fueron significativamente más propensos a reportar pérdida de independencia.
- Con el tiempo, tuvieron una progresión de los síntomas motores significativamente más rápida.
- Desarrollaron peores síntomas del estado de ánimo.
- Tenían más probabilidades de desarrollar un deterioro sustancial de la marcha.

Demografía	EP (n = 1763)	EP + DM2 (n=167)	Pvalor
Edad, media (SE)	67,2 (0,2)	71,1 (0,7)	<0.001
Sexo, masculino, n (%)	1137 (64,5)	121 (72,5)	0.041
UPDRS Parte I, media (SE)	9.2 (1.3)	10,2 (0,4)	0.004
NMSS total, media (SE)	31,8 (0,7)	38,4 (2,5)	<0.001
Índice de ansiedad de Leeds, media (SE)	4,2 (0,1)	5,0 (0,3)	0.072
Ansiedad (LADS > 6), n (%)	392 (23,1)	47 (30,3)	0.048
Índice de depresión de Leeds, media (SE)	4,2 (0,1)	5,1 (0,3)	0.003
Depresión (LADS > 6), n (%)	380 (22,4)	55 (34,6)	0.001
MoCA total, media (SE)	25,0 (0,1)	23,6 (0,3)	<0.001
Alucinaciones, n (%)	177 (10.1)	23 (13,9)	0.133
UPDRS Parte II, media (SE)	9,7 (0,2)	10,3 (0,5)	0.221
UPDRS Parte III, media (SE)	22,5 (0,3)	25,8 (0,9)	0.002
Deterioro sustancial de la marcha, n (%)	46 (2,6)	20 (12,1)	<0.001
UPDRS Parte IV, media (SE)	0,7 (0,1)	0,9 (0,1)	0.288
Discinesia, n (%)	69 (4,0)	7 (4.2)	0.890
Calidad de vida	5,8 (0,1)	6,4 (0,4)	0.157
PDQ8 total, media (SE)			
SE-ADL, media (SE)	88,5 (0,3)	85,2 (0,9)	<0.001
Pérdida de independencia, n (%)	150 (8,6)	33 (20,1)	<0.001
(%) Hoehn & Yahr > 3, n (%	142 (8,0)	23 (17,7)	0.001

EP, Enfermedad de Parkinson; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; UPDRS, Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson; NMSS, Escala de Síntomas No Motores; LADS, Escala de Ansiedad y Depresión de Leeds; MoCA, Evaluación Cognitiva de Montreal; PDQ8, Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson; SE-ADL, Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab e England

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Athauda, D., Evans, J., Wernick, A., Virdi, G., Choi, M. L., Lawton, M., Vijiaratnam, N., Girges, C., Ben-Shlomo, Y., Ismail, K., Morris, H., Grosset, D., Foltynie, T., & Gandhi, S. (2022). The Impact of Type 2 Diabetes in Parkinson's Disease. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 37(8), 1612–1623. https://doi.org/10.1002/mds.29122.

RESPUESTA DE LA LEVODOPA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON TEMPRANA: OBSERVACIONES ADICIONALES DEL ESTUDIO LEAP

Dra. Verónica Montilla-Uzcátegui

Trastornos del Movimiento

Médica Neuróloga Neuróloga Especialista en Trastornos del Movimiento y Estimulación Cerebral Profunda en

Cuenca - Ecuador

El tratamiento de los síntomas motores en pacientes con enfermedad de Parkinson consiste principalmente en terapia de reemplazo dopaminérgico con levodopa y agonistas dopaminérgicos. El estudio de Levodopa en la enfermedad de Parkinson temprana (LEAP), usó un diseño aleatorizado de inicio diferido, para investigar si la levodopa tenía un efecto modificador de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Parkinson. (1) Este diseño se utilizó para diferenciar un posible efecto modificador de la enfermedad del efecto sobre los síntomas y consta de dos fases. (2)

La primera fase del estudio LEAP tuvo un diseño aleatorizado controlado con placebo, ofreciendo así la oportunidad de investigar los efectos de dosis bajas de levodopa en comparación al placebo sobre los signos motores por separado en los primeros meses de uso en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana. Una diferencia entre los dos grupos podría atribuirse al efecto terapéutico sobre los síntomas, el efecto modificador de la enfermedad o una combinación de ambos. Durante la fase dos, ambos grupos recibieron el fármaco activo y se presumió que las diferencias persistentes al final de esta fase se debían a un posible efecto modificador de la enfermedad porque los efectos del fármaco sobre los síntomas deberían ser los

mismos en ambos grupos. Los resultados del estudio LEAP mostraron que la levodopa no tuvo ningún efecto modificador de la enfermedad en el transcurso de 80 semanas. (1)

Por lo tanto, informamos un análisis post-hoc de datos clínicos del estudio LEAP que no se incluyeron en el artículo principal. Esta información debería ser útil tanto en la práctica clínica como para futuros ensayos que investiguen posibles tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana.

El estudio LEAP fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en el que los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana fueron aleatorizados para recibir levodopa/carbidopa 300/75 mg al día durante 80 semanas (grupo de inicio temprano) o placebo durante 40 semanas, seguido de levodopa/carbidopa 300/75 mg diarios durante 40 semanas (grupo de inicio diferido o tardío). Analizamos el efecto de la levodopa con la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson sobre la bradicinesia, rigidez y temblor. En la semana 80, los participantes respondieron tres preguntas SI/NO sobre las fluctuaciones de la respuesta motora. ¿Nota mejoría de los síntomas en respuesta a la medicación de la mañana? ¿Los síntomas de Parkinson empeoran si omite u olvida el medicamento? ¿Los síntomas de Parkinson empeoran antes de la siguiente toma del medicamento?

Al finalizar el estudio se reportaron los siguientes resultados: Un total de 222 pacientes fueron aleatorizados al grupo de inicio temprano y 223 al grupo de inicio tardío. La diferencia entre el grupo de inicio temprano y tardío desde el inicio del estudio hasta la cuarta semana, fue de -0,33 para la bradicinesia, -0,29 para la rigidez y -0,25 para el temblor (que indicaban un pequeño efecto a favor del grupo de inicio temprano). Desde el inicio hasta la semana 22 fue de -0,49, -0,36 y -0,44 respectivamente (efecto a favor de pequeño a mediano); y desde el inicio hasta la semana 40 de -0,32, -0,19 y -0,27

respectivamente (efecto a favor pequeño). En la semana 80 se observó que 46 pacientes (23%) del grupo de inicio temprano presentó fluctuaciones motoras en comparación con 81 pacientes (38%) del grupo de inicio tardío (p<0,01).

Se concluyó que al usar una dosis baja de levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson temprano, hubo mejoría de la bradicinesia, rigidez y temblor en igual magnitud. Los resultados sugieren que el efecto de la levodopa sobre la bradicinesia, rigidez y temblor fue mayor después de las 22 semanas en comparación con 4 semanas de tratamiento, proponiendo que el alcance total de la respuesta de la levodopa tarda entre 4 y 22 semanas para desarrollarse. La levodopa también mejoró los síntomas axiales, aunque en menor medida que los síntomas motores cardinales. No hubo mayor presencia de fluctuaciones motoras en el grupo que comenzó tempranamente con levodopa, de hecho la evidencia preliminar sugirió que estas fueron menos frecuentes en este grupo, sin embargo, se debe tener en cuenta que el tiempo de seguimiento fue corto.

Este estudio proporciona evidencia Clase II de que el efecto de la levodopa sobre la bradicinesia, rigidez y temblor es mayor después de las 22 semanas en comparación con las primera cuatro semanas de tratamiento.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2019;380:315-324.
- 2. 2. D'Agostino RB, Sr. The delayed-start study design. N Engl J Med. 2009;361:1304-1306.

EFICACIA DE LA ACUPUNTURA PARA LA ANSIEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO

Dra. Claudia Gabett Mejía Rojas Médica Neuróloga

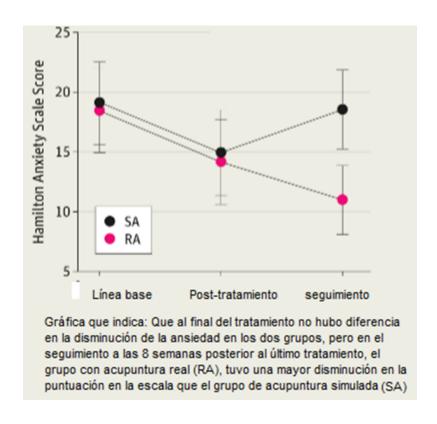
Especialista en Medicina de Rehabilitación - Instituto Nacional de Rehabilitación Lima - Perú

La ansiedad es uno de los síntomas no motores manifestado por el 31% de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), se identifica por falta de concentración, sensación continua de preocupación, tensión muscular, aumento de la gravedad de los temblores, de las alteraciones en la marcha, lo que conlleva a mayor discapacidad y peor calidad de vida que los pacientes con EP sin ansiedad. Por lo tanto, la ansiedad debe considerarse como un síntoma sustancial de la EP asociada con trastornos del movimiento, aunque a menudo se ignora y no se trata. Existe un número limitado de métodos desarrollados específicamente para tratar la ansiedad en la EP. Los fármacos pueden conferir un beneficio en el estado de ánimo; pero, sus efectos clínicos parecen ser pequeños. La terapia cognitiva conductual es prometedora; sin embargo, su alto precio lo hace poco accesible. Por estas deficiencias existentes, aumenta el interés de explorar enfoques alternativos efectivos, con alta viabilidad y pocos efectos adversos como la acupuntura. Ya se conoce de la eficacia de la acupuntura para la ansiedad; pero, no hay datos sobre la eficacia para la ansiedad en pacientes con EP, por tal motivo se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 105 pacientes con EP y ansiedad, para recibir acupuntura real o acupuntura simulada, 30 minutos diario, 3 veces a la semana, por 8 semanas, los puntos de acupuntura fueron los mismos para todos los pacientes, para medir la ansiedad se utilizó la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), las puntuaciones se evaluaron al inicio, después del tratamiento y 8

semanas después. Los resultados se resumen en la tabla y la gráfica presentas. Por lo cual el ensayo clínico concluye que la acupuntura puede mejorar de manera efectiva la ansiedad de los pacientes con EP y al aliviar la ansiedad también puede mejorar las funciones motoras generales y el bienestar de los pacientes con EP.

Tabla de comparación de los efectos del tratamiento en los grupos de acupuntura real y acupuntura simulada

Variable	Acupuntura Real	Acupuntura Simulada	Diferencia (CI 95%)	P valor	Tamaño del Efecto
HAM - A					
Post - Tratamiento	14.16 (3.55)	14.94 (3.59)	0.22 (-0.6 a 1.07)	0.62	0.006
Seguimiento	10.97 (2.90)	18.56 (3.2)	7.03 (6.18 a 7.88)	<0 - 01	2.06



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Fan J, Lu W, Tan W, et al.(2022). Effectiveness of Acupuncture for Anxiety Among Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open ;5(9):e2232133. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.32133.

UN ENFOQUE PRÁCTICO PARA EL PARKINSONISMO DE INICIO TEMPRANO

Dra. Heidy Kathia Carrillo Canedo Médica Neuróloga Clínica Niño Jesús Santa Cruz - Bolivia

Dentro de la aproximación diagnóstica del paciente con Parkinson de presentación temprana, se debe tener en cuenta la historia clínica detallada, el examen físico y estudios de imagen para poder diferenciar las entidades que pueden causarla.

La historia clínica debe recabar la edad de presentación, la asociación con epilepsia, el trastorno cognitivo, las enfermedades psiquiátricas y síntomas sistémicos, además del curso de la enfermedad, los antecedentes familiares y la ascendencia. El examen físico debe determinar la simetría de la presentación, predominancia del temblor, rigidez, bradicinesia, examen de los movimientos oculares, además de signos adicionales neurológicos.

Se debe considerar también la respuesta a la levodopa y los estudios de imágenes por resonancia y tomografía, donde las alteraciones en la señal y densidad de los núcleos profundos, núcleo dentado y pedúnculos cerebelosos, pueden servir para el apoyo diagnóstico. Es importante considerar los estudios funcionales del transporte dopaminérgico presináptico.

La identificación de genes causales nos ha permitido comprender la arquitectura genética y los mecanismos patogénicos, para el arribo diagnóstico deberá realizarse paneles de secuenciación de nueva generación y/o secuenciación del exoma. El uso de pruebas en miembros de la familia asintomáticos sigue siendo controversial, no así en la Enfermedad de Wilson donde un diagnóstico temprano es útil y previene complicaciones.

En las formas monogénicas, el fenotipo no es suficiente debido a la superposición clínica, por otra parte, las formas relacionadas con depósitos de metales; cobre, hierro, calcio y manganeso, tienen características clínicas distintivas y neuroimagenológicas.

Las asociadas a trastornos metabólicos podrían ser: mitocondriales, por deterioro del metabolismo lisosómico o lipídico, gangliosidosis y acumulación hereditaria de hierro.

Existen diversas causas con distinta patogenia relacionadas con mutaciones genéticas, sin embargo, no debemos olvidar las causas secundarias como, las farmacológicas, las vasculares, las enfermedades sistémicas, el virus de inmunodeficiencia humana, y el traumatismo craneoencefálico.

La conclusión más importante es que para obtener un diagnóstico rápido, establecer un pronóstico, brindar un adecuado asesoramiento genético y tratamiento óptimo, se necesita una sistematización y orden correcto en el proceso diagnóstico en los pacientes con Parkinson de presentación temprana.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Riboldi G, Frattini E, Monfrini E, Frucht S .M (2022) A Practical Approach to Early-Onset Parkinsonism. Journal of Parkinson's disease 2022;12(1):1-26. doi: 10.3233/JPD-212815.





JOURNAL CLUB

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

AGREGADOS DE TDP-43 FOSFORILADOS EN NERVIOS MOTORES PERIFÉRICOS DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Dr. Francisco Aquino Peña Médica Neurólogo Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Lima - Perú

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más común y grave de enfermedad de neurona motora (ENM). La ausencia de biomarcadores de diagnóstico específicos es una limitación significativa en el diagnóstico clínico, que todavía se basa en la demostración de la presencia y progresión de signos de disfunción de la neurona motora superior e inferior, tal como se define en los Criterios revisados del Escorial. La heterogeneidad fenotípica representa un desafío importante para el diagnóstico, en particular para pacientes que presentan signos aíslados de disfunción de la neurona motora inferior. Estudios previos mostraron un porcentaje de diagnóstico erróneo de alrededor del 10% en la población con ELA, aumentando al 19% cuando se consideran pacientes que presentan un fenotipo de neurona motora inferior. La biopsia de nervio motor puede ser útil para un diagnóstico diferencial temprano de pacientes que presentan síndrome de neurona motora inferior atípica y para el reconocimiento de ciertas formas raras de neuropatía motora. Las características patológicas de la ELA son la detección de la muerte selectiva de las neuronas motoras, junto con la evidencia de agregados positivos de la proteína 43 de unión al ADN de respuesta transactiva fosforilada (pTDP 43) en el citoplasma de las neuronas motoras y la glía del SNC. El papel fundamental de TDP-43 en la patogénesis de la ELA sugiere una promesa para el desarrollo de nuevos biomarcadores basados en TDP-43 para la ELA. Aún faltan estudios sistemáticos que investiguen la presencia y distribución de agregados de TDP-43 dentro de los nervios motores, a pesar de que se han identificado signos de patología pTDP-43 en fibras nerviosas cutáneas pequeñas y músculos esqueléticos de pacientes con ELA. El objetivo de este estudio fue definir la patología TDP-43/pTDP-43 en biopsias diagnósticas de nervio motor realizadas en una cohorte de pacientes con

las características basales que se muestran en la tabla y evaluar si éste podría ser un biomarcador tisular discriminatorio para diferenciar entre ELA y no ELA.

Se encontró diferencias significativas entre la ELA y no ELA en la expresión de pTDP-43 en fibras mielinizadas: se detectó acumulación axonal en el 98,2 % de los pacientes con ELA frente al 30,4 % de las muestras de esclerosis lateral no amiotrófica (P < 0.001), mientras que se encontró una tinción positiva concomitante en el citoplasma de células de Schwann en el 70,2 % de los pacientes con ELA frente al 17,4 % de los pacientes no ELA (P< 0.001). Se detectó agregados de pTDP-43 en casos de ELA que mostraban características normales en el análisis histopatológico estándar. Estos hallazgos demostraron que pTDP-43 especifica está presente en el sistema nervioso periférico de pacientes con ELA y podría explotarse como un biomarcador de tejido accesible y específico. La detección de agregados de pTDP-43 dentro de los nervios motores de pacientes vivos con ELA que ocurren antes de la degeneración axonal, sugiere que este es un evento temprano que puede contribuir a la patogénesis de la ELA y representar un nuevo objetivo terapéutico dirigido a prevenir la degeneración axonal ligada a la ELA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES ELA Y NO ELA					
	Total n = 102	ELA n = 71	Imitaciones no ELA norte = 31		
Características demográficas					
Sexo Masculino	73 (71,6%)	49 (69%)	24 (77,4%)		
Edad de inicio, años	52 (42-63)	53 (43-65)	51 (37-63)		
Edad en la biopsia, años	59 (44-67)	59 (46-66)	57 (39-69)		
Duración de la enfermedad en la biopsia, meses	28 (13-51)	25 (12-45)	35 (17–88)		

Hallazgos clínicos					
Puntuación de la neurona motora superior	0 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-0)		
Síntomas/signos sensoriales	36 (35,3%)	18 (25,4%)	18 (58,1%)		
Trabajo de diagnóstico					
Análisis anormal de LCR	15/61 (24,6%)	10/39 (25,6%)	5/22 (22,7%)		
Anticuerpo IgM anti-GM1	4/79 (5,3%)	2/51 (3,9%)	2/24 (8,3%)		
Criterios revisados de El Escorial					
Posible ELA	3 (2,9%)	3 (4,2%)	0		
ALS probable respaldada por laboratorio	5 (4,9%)	5 (7%)	0		

Los datos se presentan como n (% del total de la columna a menos que se especifique) o mediana (IQR). Disociación albúmino-citológica del LCR anormal (nivel de proteína 460 mg/ml, recuento de células 55) en 11/15 casos; elevó el nivel de proteínas junto con el recuento de células en 4/15.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cykowski, M.D., Powell, S.Z., Appel, J.W. et al. Phosphorylated TDP-43 (pTDP-43) aggregates in the axial skeletal muscle of patients with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. (2022). BRAIN. 145; 276–284. https://doi.org/10.1093/brain/awab285.

TRATAMIENTO ACTUAL DE MIASTENIA GRAVIS

Dra. Jessica Médica Neuróloga

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad adquirida autoinmune generada por autoanticuerpos contra diferentes componentes de la unión neuromuscular, el tratamiento ha progresado con el tiempo logrando un buen control de la enfermedad, aunque sigue siendo un desafío para pacientes refractarios al tratamiento, Éstos se definen como, aquellos pacientes que no tienen un buen control de síntomas con dos inmunosupresores orales o que reciben un inmunosupresor pero requieren IVIG o plasmaféresis en más de cuatro oportunidades en 1 año.

Tratamiento no inmunosupresor

- 1. Inhibidores de Acetilcolinesterasa: Usados para manejo sintomático para aliviar temporalmente la debilidad muscular.
- 2. Agonistas β-Adrenérgico: Pueden considerarse en pacientes que no toleran inhibidores de AChE.

Tratamiento inmunosupresor

- 1. Corticoesteroides: Terapia inmunosupresora de primera línea si los inhibidores de AChE no son suficientes. Iniciar con dosis bajas menos de 25 mg con aumento gradual para evitar debilidad paradójica inducida por esteroides.
- 2. Azatioprina: Con Efecto clínico de 4 a 6 meses con vigilancia hematológica y hepática inicialmente cada 2 semanas.
- 3. Como otras opciones terapéuticas tenemos a tacrolimus, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida. Se bebe prestar atención a los potenciales efectos adversos del uso de estas drogas.
- 4. Se ha reportado en pacientes con MG severa sin respuesta a terapia inmunomoduladora buena respuesta a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al sistema inmunitario

- Rituximab: en MG generalizada refractaria o grave, más eficaz en MG por MuSK Ab+.
- Eculizumab.
- 3. Efgartigimod.

Tratamiento Usado en Exacerbaciones o Crisis de MG Severa

- 1. Inmunoglobulina Intravenosa: En exacerbación aguda a dosis de 2g/kg divididos en un periodo de 3 a 5 días.
- 2. Plasmaféresis: se recomienda de 5 a 6 sesiones.

Timectomía

Es obligatoria si hay timoma presente. Se sugiere que los pacientes con compromiso respiratorio o sintomatología bulbar deben recibir IVIG o PLEX antes de la timectomía.

Estrategia para el tratamiento

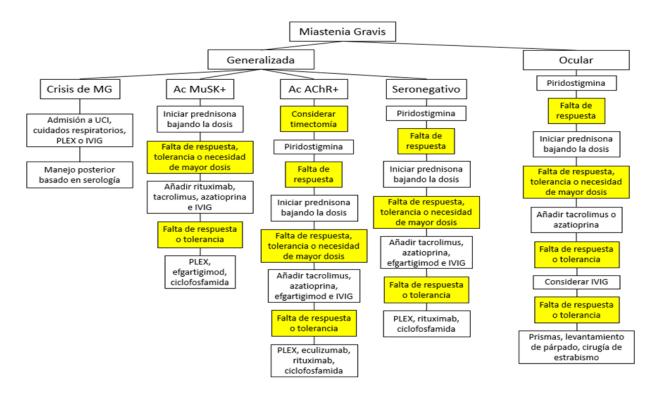


Figura 1: Estrategia general de tratamiento de MG. MuSK: Tirosin-kinasa músculo específica, Ac: Anticuerpo, AChR: Receptor de acetilcolina, IVIG: Inmunoglobulina intravenosa, PLEX: Plasmaféresis.

El objetivo del tratamiento es la completa remisión de la enfermedad o debilidad leve en algunos músculos (mayormente orbicular o flexores de cadera). Si hay recidiva de los síntomas con dosis superiores a 7,5-10 mg/día o 15-20 mg en días alternos de prednisona, está indicado el uso de un fármaco ahorrador de esteroides.

Se recomienda realizar timectomía a pacientes con timoma, pacientes AChR Ab+ con MG generalizada que tienen <50 años y un inicio de la enfermedad <5 años. La timectomía no se considera para pacientes con MuSK Ab+ y su eficacia no está establecida para pacientes doblemente seronegativos.

Los inmunosupresores no esteroideos se pueden utilizar como monoterapia de primera línea en pacientes que no son buenos candidatos para el tratamiento con esteroides, como los pacientes con diabetes grave, edema periférico u obesidad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Alhaidar, M.K.; Abumurad, S.; Soliven, B.; Rezania, K. (2022) Current Treatment of Myasthenia Gravis. Journal of Clinical Medicine 11(6):e1597. https://doi.org/10.3390/jcm11061597.