VOL. 26 / JULIO 2022

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

CONTENIDOS

01 Editorial Julio

- Aprender

Clasificación biológica de la enfermedad de Huntington

Enfermedad de Moyamoya

Disfunción Sexual en Trastornos Neurológicos

La importancia de la genómica en el diagnóstico presintomático de la demencia

Uso y abuso de antipsicóticos: el juego torpe de la dosis, ignorando la farmacogenética individual del paciente

Toxicidad de Clozapina

Brecha educativa secular en pacientes con esquizofrenia

Trombectomía en Ictus

Pautas de manejo de la hemorragia cerebral

Mortalidad por Ictus

Riesgo de sangrado cerebral en adultos con accidente isquémico transitorio o ictus isquémico

Factores de riesgo vascular en ictus isquémico

Eptinezumab para tratamiento de la Migraña

Hematoma Subdural Post-Traumático

Trastorno por déficit de CDKL5: Encefalopatía epiléptica del desarrollo Rett-like

Meningitis Tuberculosa

Dicotomía neuropsiquiátrica en la encefalitis autoinmune

02 Artículos Divulgativos

- Tratamiento farmacológico de la disfagia neurógena. Joaquín Guerra
- Uso y abuso de las benzodiacepinas. M. Olga Naveira
- Abordaje de los síntomas conductuales en las demencias (III). Rocío Pego

03 Actualidad COVID-19

- Inmunidad de manada natural
- La parte subjetiva del COVID persistente
- Disfunción autonómica por COVID persistente
- Depresión y Ansiedad
- Rebrote de COVID tras tratamiento oral
- El *locus UGT2A1/UGT2A2* se asocia con pérdida de olfato y gusto en COVID

04 Brevialia

- Mejorar el uso de Litio en pacientes maníacos y bipolares
- Infusión de células alogénicas humanas en la distrofia muscular de Duchenne
- Ensayo con Natalizumab en Esclerosis Múltiple
- El dilema de los biomarcadores proteína β-amiloide *versus* tau en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer
- Tratamiento de la diabetes en adultos
- Los cigarrillos electrónicos aumentan el riesgo de síntomas respiratorios en adultos jóvenes
- Uso de Células Madre en el tratamiento de lesiones de la médula espinal

CONTENIDOS

- Primer estudio con implantes de células madre para reparar daño cerebral perinatal en niños
- Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática
- Imprecisiones en la medida del filtrado glomerular
- Ataxias Cerebelosas Recesivas
- Síndrome de Stress Post-Traumático
- Mutaciones en el gen *AKAP11* contribuyen al trastorno bipolar y a la esquizofrenia
- Diferenciación epigenética de los meningiomas
- El microambiente tumoral se asocia a las características genéticas y a la evolución clínica del cáncer de mama
- La repetición de secuencias del ADN mitocondrial puede causar demencia y otras enfermedades
- ADN extracromosómico en cáncer

05 Voces
- Crónicas Marbetarias. La vida útil de los árboles. Miguel Nieto

06 Publicaciones Científicas

07 Sección Promocional
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec

EDITORIAL JULIO

RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.
Catedrático de Medicina Genómica

Aprender

Aprender es un instinto de conservación inducido por la curiosidad y por la necesidad, que no todo el mundo sabe modelar

Nacemos para aprender; y el primer impacto es brutal. Después de un placentero crecimiento en el útero materno, el mejor lugar posible donde -en condiciones normales- se puede vivir, lo primero que aprende el recién nacido es que el mundo es hostil. Lo demás viene solo, a través de los sentidos que captan todos los mensajes que el ambiente emite; y, al final, nuestra conducta es el resultado de lo que hemos aprendido, bien o mal aplicado.

Quien no quiere aprender renuncia a la vida. Sin aprendizaje la vida es un cántaro vacío. Y lo más importante es aprender a vivir, asumiendo que vivir es mucho más que un ejercicio de supervivencia. Vivir es un ejercicio de realización personal multidimensional. Nadie nace aprendido y solo olvida quien puede, no quien quiere. El aprendizaje para la mente es lo que el alimento para el cuerpo. E igual que el exceso de comida, sin el consumo adecuado, genera patología, el mal aprendizaje puede conducir a la perversión. Aprender lo innecesario o el usarlo mal puede llegar a ser más disruptivo que el no aprender nada.

El aprendizaje natural ocurre por ósmosis de lo que emana del entorno medioambiental. El aprendizaje artificial requiere programación y método. Aprender y curiosear no son caminos paralelos; acaban siendo divergentes; y la negación de aprendizaje es el no ser.

La experiencia vital es una tarea ininterrumpida de aprendizaje que se agota con la muerte. Quien más aprende es quien más lo necesita. La necesidad es el mejor maestro en la selección del aprendizaje. Sin necesidad, el aprendizaje es un paseo vegetativo. La utilidad del aprendizaje es el resultado del buen o mal uso que hagamos de él.

Aprender a aprender tiene su magia y su método. Hay mentes privilegiadas cuyo cerebro es una esponja capaz de absorber, ordenar y proyectar todo lo que recibe. En cambio, la mayoría de los mortales necesitamos una metodología que nos permita optimizar nuestra capacidad de aprendizaje.

En *Poetics*, **Aristóteles** dice: "Aprender es un placer natural, no limitado a los filósofos, sino común a todos los hombres". En su tratado sobre la educación, **Henry Adams** escribe: "Lo que uno sabe en la juventud es de tránsito rápido; saben lo suficiente los que saben aprender" (aunque uno nunca sabe lo suficiente; a duras penas sabemos lo necesario). **Sófocles** dice en *Antígona* que "un hombre, por muy sabio que sea, nunca debe avergonzarse de aprender más".

El aprendizaje es una capacidad que nunca valoraremos lo suficiente; es una joya en bruto que la experiencia modula para convertirla en un artículo singular. **Confucio** aconseja en *Analects*: "Aprende como si nunca pudieras dominarlo; sostenlo como si tuvieras miedo de perderlo". **Bertolt Brecht**, en *The Mother*, recomienda no creer en la ilusión de lo creíble, sino lanzarse a la experiencia de lo realizable: "Nunca creas en la fe; compruébalo por ti mismo. Lo que tú mismo no aprendes no lo sabes". Por cierto que esto sea, no todo el mundo tiene la capacidad ni la iniciativa suficiente para lanzarse a la aventura del aprendizaje. De hecho, **Don Marquis**, en *Archy Does His Part*, dice: "Un hombre que es tan aburrido que sólo puede aprender por experiencia personal es aburrido para aprender cualquier cosa importante por experiencia". **Nietzsche** lo matiza en *Ecce Homo*: "Un hombre no tiene orejas para aquello a lo que la experiencia no le ha dado acceso".

El aprendizaje es un premio en sí mismo. En *The Plain Speaker*, **William Hazlitt** manifiesta que "el aprendizaje es su propia gran recompensa". El aprendizaje aumenta el margen de libertad en el que podemos desenvolvernos y la libertad de aprendizaje es fundamental para la realización personal. En una conferencia dada en Nueva York el 30 de junio de 1938, **Franklin D. Roosevelt** decía: "La libertad de aprender es la primera necesidad para garantizar que el hombre sea lo suficientemente fiel a sí mismo como para ser libre".

El buen aprendizaje requiere ambiente y emociones adecuadas. **Johann Peter Eckermann**, en *Conversations with Goethe*, pone en boca del pensador alemán el comentario: "En todas partes, aprendemos sólo de aquellos a quienes amamos". Puede que la frase no sea del todo precisa; le sobra el "sólo", porque también debemos aprender de nuestros enemigos y de aquellos a quienes, lamentablemente, odiamos; pero no está libre de valor al expresar que cuando el mensaje o la acción surge de un entorno afable nuestra predisposición a aprender mejora. También choca con la mentalidad de aquellos que creen que el látigo ayuda a la comprensión. En este sentido, **Leonardo da Vinci** tenía su propia idea. En sus notas apuntó: "Así como comer en contra de la voluntad de uno es perjudicial para la salud, estudiar sin gusto por el tema estropea la memoria, y no se retiene nada de lo que debiera asimilarse".

El aprendizaje ordenado requiere un método; y lo fundamental de todo método o proyecto es su continuidad. El zigzagueo en el aprendizaje formal es pernicioso; como lo es persistir en un aprendizaje que no se desea. **Longfellow** lo expresa así en *Driftwood*: "Así como el girar los troncos en la hoguera aviva el fuego, cambiar de estudios podría animar a un cerebro aburrido".

El aprendizaje se lleva mal con la vagancia, con la pasividad, con la apatía, con la desidia. En el *Quijote*, **Miguel de Cervantes** expresaba que "para que un hombre alcance un grado eminente de aprendizaje le costará tiempo, observación, hambre, desnudez, mareos de cabeza, debilidad de estómago y otros inconvenientes". El aprendizaje nunca es gratuito.

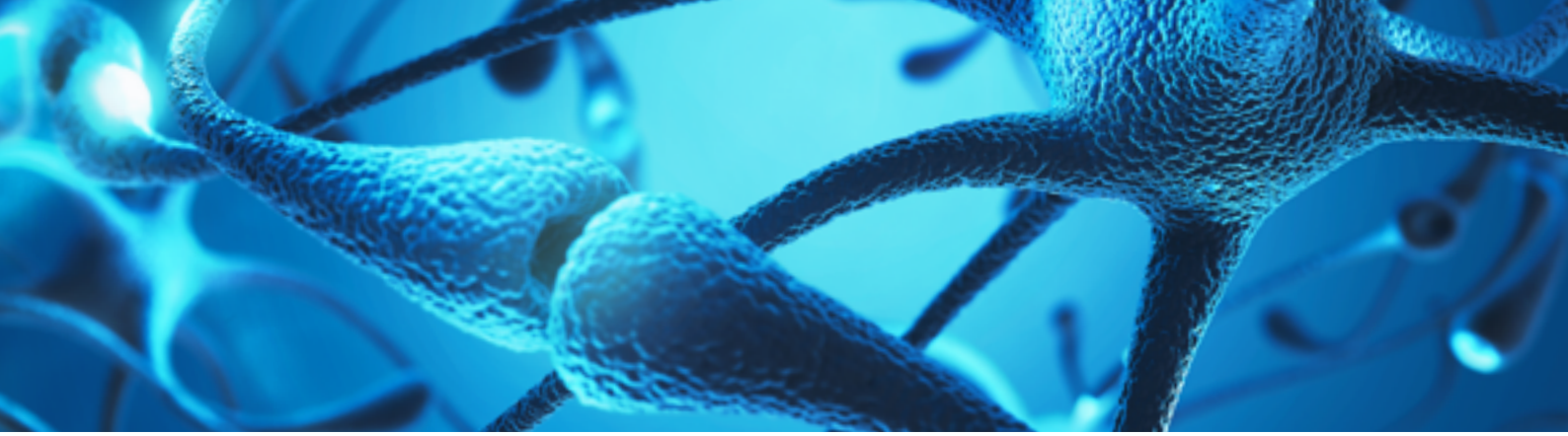
En *The Doctrine of the Mean*, **Tze-Sze** dice: "Ser aficionado al aprendizaje es estar cerca del conocimiento"; y el conocimiento es el primer peldaño de la escalera que conduce a la sabiduría. El aprendizaje enriquece. En un poema titulado "*Things That Are More Excellet*", Sir **William Watson** declama: "La sed de conocer y comprender, un descontento grande y liberal; estos son los bienes en la mano de una vida rica; las cosas que son más excelentes".

El uso abusivo del aprendizaje sin fines nobles es contraproducente y no siempre enseña a vivir mejor ni a ser mejor persona. Detrás de todo exceso hay una privación. Hacer ostentación de conocimiento nunca estuvo bien visto, especialmente en los ambientes más mediocres. **Lord Chesterfield**, en *Letters of the Earl of Chesterfield to His Son*, aconseja a su hijo: "Nunca parezcas más sabio, ni más erudito, que las personas con las que estás. Usa tu aprendizaje, como tu reloj, en un bolsillo privado: y no te limites a sacarlo y golpearlo, simplemente para demostrar que lo tienes".

Ralph Waldo Emerson también ironiza en *Representative Men* sobre la clase erudita (catedráticos, intelectuales, sabios de salón,

voceros del reino, estrategas políticos, redentores económicos, oportunistas, etc.): "Los estudiosos son víctimas de sí mismos: son delgados y pálidos, sus pies están fríos, sus cabezas están calientes, las noches las pasan sin dormir, el día es un compendio de miedos a su caricatura: palidez, miseria, hambre y egoísmo". Emerson conocía bien a la fauna de su tiempo, que difiere poco de los ilusionistas de nuestra sociedad actual. Mucho antes, **Desiderius Erasmus** ya en su *Praise of Folly* de 1509 no difería mucho en su estilo despectivo sobre estos tontos útiles cuya egolatría les convierte en vasallos de sus manipuladores: "Este tipo de hombre que se dedica al estudio de la sabiduría es siempre más desafortunado en todo, y particularmente cuando se trata de procrear niños; imagino esto porque la naturaleza quiere asegurarse de que los males de la sabiduría no se extiendan más por toda la humanidad". **Eric Hoffer** también tira de sarcasmo en *Reflections on the Human Condition* para encontrar acomodo a estos especímenes: "En tiempos de cambios drásticos, son los aprendices los que heredan el futuro. Los eruditos generalmente se encuentran equipados para vivir en un mundo que ya no existe". No menos cáustico es **G.C. Lichtenberg** en sus *Aphorisms* al decir que "la erudición puede producir follaje sin dan frutos".

Estas son las dos caras de la moneda del aprendizaje, donde la escasez empobrece y el exceso embrutece y ridiculiza. En *The Picture of Dorian Gray*, **Oscar Wilde** dice: "La mente del hombre horriblemente bien informado es algo terrible. Es como una tienda *bric-à-brac*, donde todo es monstruoso y polvoriento, con todo a un precio por encima de su valor".



CLASIFICACIÓN BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El paradigma de investigación actual para la enfermedad de Huntington se basa en participantes con fenotipos clínicos manifiestos y no aborda su fisiopatología ni los cambios de biomarcadores que pueden preceder por décadas al declive funcional.

Sarah J Tabrizi, del *UCL Huntington's Disease Centre* y del Departamento de Trastornos Neurodegenerativos en el *UCL Queen Square Institute of Neurology* de la Universidad de Londres, y colegas de otras instituciones, han generado un nuevo marco de investigación para estandarizar la investigación clínica y permitir estudios intervencionistas más temprano en el curso de la enfermedad. El Sistema Integrado de Estadiaje de la Enfermedad de Huntington (HD-ISS) comprende una definición de investigación biológica y una estadificación basada en la evidencia centrada en evaluaciones biológicas, clínicas y funcionales. Utilizaron un método de consenso formal que involucró a representantes de la academia, la industria y las organizaciones sin fines de lucro. El HD-ISS caracteriza a los individuos con fines de investigación desde el nacimiento, a partir de la Etapa 0 (individuos con la mutación genética de la enfermedad de Huntington sin ningún cambio patológico detectable) mediante el uso de una definición genética de la enfermedad de Huntington. La progresión de la enfermedad de Huntington está marcada por indicadores medibles de fisiopatología subyacente (Etapa 1), un fenotipo clínico detectable (Etapa 2) y disminución de la función (Etapa 3). Los individuos se pueden clasificar con precisión en etapas basadas en umbrales de evaluaciones de puntos de referencia específicos de las diferentes etapas.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa genética, autosómica dominante, causada por un aumento en el número de CAG en la secuencia de ADN del exón 1 del gen *HTT*. En las personas con enfermedad de Huntington, la esperanza de vida es de aproximadamente 40 años desde la detección de cambios cerebrales estructurales con resonancia magnética volumétrica.

En la práctica actual, el diagnóstico clínico de la enfermedad de Huntington se basa en signos establecidos (movimientos involuntarios, deterioro cognitivo y cambios de comportamiento), que surgen mucho después de que se sabe que comienza el proceso de la enfermedad. El diagnóstico motor clínico se ha formalizado utilizando el nivel de confianza diagnóstica (DCL; el nivel de confianza de que los síntomas de movimiento del paciente se deben a la enfermedad de Huntington, que van de 0 a 4) en el ítem de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington de 1999. Esta conceptualización clínica del diagnóstico es anterior al descubrimiento del *HTT*, la prueba genética para la expansión de CAG que causa la enfermedad y, lo que es más importante, nuestro conocimiento de los cambios patobiológicos relacionados con la enfermedad que se desarrollan muchas décadas antes de los signos clínicos observables. El diagnóstico clínico de la enfermedad de Huntington en DCL4 es tardío en el curso de la enfermedad, en lugar de indicar su comienzo.

La comunidad científica reconoce la necesidad de categorizar consistentemente el período de la enfermedad entre el nacimiento y el diagnóstico

clínico motor. Hasta ahora, la totalidad del curso de la enfermedad antes de DCL4 ha sido designado por varios términos, como presintomático, premanifiesto o prodrómico, que han adquirido diferentes significados, lo que lleva a definiciones de casos no estandarizadas en estudios observacionales y ensayos clínicos. La ausencia de estandarización dificulta la descripción y comparación de poblaciones entre estudios. En 2019, un grupo de trabajo de la Sociedad de Trastornos del Movimiento propuso una estandarización de la terminología para refinar los criterios de diagnóstico clínico; sin embargo, esa iniciativa se basó únicamente en criterios clínicos, excluyendo los biomarcadores de progresión de la enfermedad.

Definición biológica de la enfermedad de Huntington

Longitud y patogénesis de HTT CAG. Aunque el tracto de glutamina HTT es polimórfico en la población general, el continuo genético de la enfermedad de Huntington comprende individuos con un tracto CAG expandido (≥27 repeticiones) que conlleva una mayor propensión a transmitir una expansión CAG agrandada a la descendencia, y podría ser patológico por encima de 35 repeticiones CAG.

Para definir un caso de enfermedad de Huntington sobre la base de una longitud del tracto CAG por encima de un umbral definido, solo una penetrancia superior al 90% (>90% de las personas con un tracto CAG dado muestran síntomas clínicos específicos de la enfermedad) permitió una certeza suficiente del proceso de la enfermedad. Por lo tanto, para desarrollar una definición de la enfermedad de Huntington basada en la presencia de la expansión CAG, es crucial establecer la penetrancia para cada longitud del tracto CAG expandido.

Para determinar la tasa de penetrancia, el fenotipo de la enfermedad de Huntington se definió como alcanzar el diagnóstico motor clínico (representado por DCL4) dentro de la vida útil esperada (82 años). La proporción de individuos de 82 años o más que no han alcanzado el diagnóstico de DCL4 disminuye a medida que aumenta la longitud del tracto CAG. Para las personas con repeticiones CAG de 41-43 (o más), las probabilidades predichas para la aparición del fenotipo convergieron a 1 (penetrancia completa) antes de la edad de referencia de 82 años. Para las personas con 40 repeticiones de CAG, la probabilidad convergió a 1 poco después de la edad de referencia de 82 años (alrededor de 86 años), y la curva se veía similar a la de las personas con 41-43 repeticiones del tracto CAG. Para las personas con repeticiones CAG de 38-39, se predijo que la convergencia a 1 sería en personas mayores de 100 años y la forma de las curvas se aplanó a medida que disminuía el número de repeticiones CAG.

Los estudios publicados de pedigrí familiar establecen claramente el patrón de herencia como autosómico dominante y sugieren que la penetrancia para las personas con 40 o más repeticiones CAG es superior al 90%. Además, un análisis de cohorte calculó la tasa de penetrancia para las personas con 40 o más repeticiones CAG como 95% a la edad de 75 años. Las personas con 40 o más repeticiones CAG tienen una penetrancia para las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Huntington superior al 98% a los 82 años, por lo que la expansión de CAG puede considerarse causal.

Los estudios epidemiológicos basados en la población y los informes de casos han demostrado que la penetrancia se reduce en las personas con 36-39 repeticiones CAG. La penetrancia es inferior al 90% en personas de 82 años para 39 repeticiones CAG y alrededor del 60% para las personas con 38 repeticiones CAG. Por lo tanto, en individuos con 36-39 repeticiones CAG, la longitud de CAG es necesaria pero no suficiente para definir el estado de la enfermedad y debe complementarse con medidas adicionales para confirmar un diagnóstico biológico.

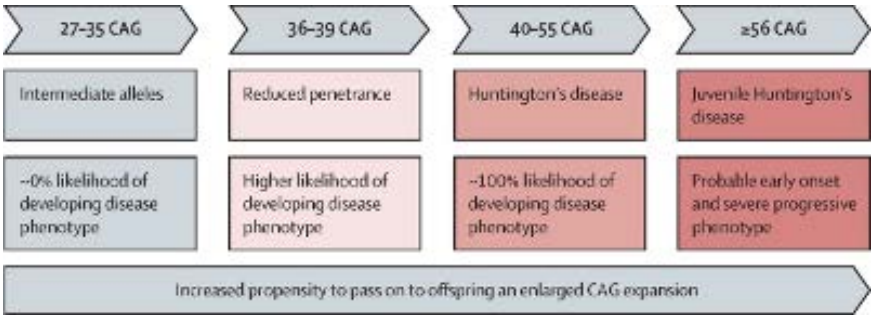
La enfermedad de Huntington se define por la presencia de una expansión CAG en el exón 1 del gen *HTT* de 40 o más repeticiones CAG, o 36 o más repeticiones CAG y la presencia de un biomarcador específico de la enfermedad o síndrome clínico específico de la misma.

Sistema Integrado de Estadiaje de la Enfermedad de Huntington

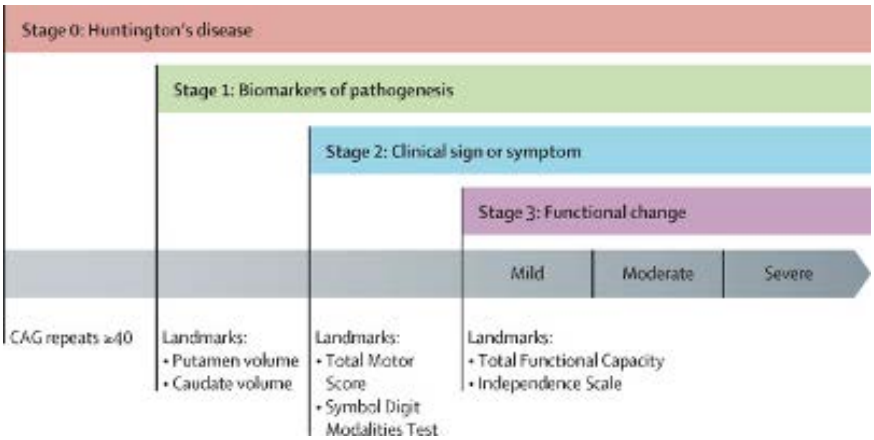
Los estadios clínicos clasifican a los pacientes en grupos en función de las características pronósticas, los resultados esperados y los tratamientos requeridos. La progresión de la enfermedad de Huntington comienza al nacer en individuos con 40 o más repeticiones CAG, seguidas de indicadores de fisiopatología subyacente (incluida la neurodegeneración), luego por un signo o síntoma clínico detectable y, finalmente, por un cambio funcional perceptible.

Las personas que portan una expansión patógena de CAG pero no tienen biomarcadores patológicos detectables, signos o síntomas, o cambios funcionales atribuibles a la enfermedad de Huntington se clasificarán como Estadio 0 del Sistema Integrado de Estadificación de la Enfermedad de Huntington (HD-ISS). La etapa 0 incluye un período antes de la neurodegeneración demostrable o la presentación clínica. La etapa 1, y un cambio en el pronóstico, comienza cuando la neurodegeneración puede ser detectada por un cambio medible en los biomarcadores. La etapa 2 comienza con la presentación de signos y síntomas clínicos definidos, que pueden abarcar manifestaciones cognitivas o motoras de la enfermedad de Huntington. La etapa 3 comienza con un cambio en la capacidad funcional de un individuo, como dificultades para realizar actividades de la vida diaria.

En resumen, esta secuencia temporal se conceptualiza como: Etapa 0, identificada por individuos con 40 o más repeticiones CAG; Etapa 1, identificada por individuos con 40 o más repeticiones CAG, y evidencia de biomarcadores de patogénesis; Etapa 2, identificada por individuos con 40 o más repeticiones CAG, evidencia de biomarcadores de patogénesis y signos o síntomas; y Etapa 3, identificada por individuos con 40 o más repeticiones CAG, evidencia de biomarcadores de patogénesis, signos o síntomas y cambio funcional.



Continuo genético de la enfermedad de Huntington. Individuos con más de 26 repeticiones CAG tienen una mayor propensión a transmitir una expansión CAG ampliada a su descendencia; la probabilidad de desarrollar el fenotipo de la enfermedad aumenta con el numero de repeticiones CAG.



Marco de estadificación acumulativa y puntos de referencia del Sistema Integrado de estadiaje de la enfermedad de Huntington. Representación de la secuencia temporal de la progresión de la etapa y las evaluaciones de referencia asociadas que definen la entrada de la etapa.

Tabrizi SJ et al. A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 7, P632-644, JULY 01, 2022.
DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00120-X.

ENFERMEDAD DE MOYAMOYA

La enfermedad de Moyamoya es una causa rara de accidente cerebrovascular, caracterizada radiológicamente por estenosis progresiva de la porción terminal de las arterias carótidas internas y colaterales capilares compensatorios. El descubrimiento de que *RNF213*, que codifica una ubiquitina ligasa E3 no convencional, es el principal gen de susceptibilidad para la enfermedad de Moyamoya en personas del este de Asia ha abierto nuevas vías para la investigación de los mecanismos de la enfermedad y los posibles objetivos de tratamiento. La variante Arg4810Lys del gen está más fuertemente asociada con la enfermedad de Moyamoya, pero la penetrancia es inferior al 1%, lo que sugiere una relación sinérgica con factores de riesgo ambientales y genéticos adicionales. Las personas blancas portan variantes menos comunes de *RNF213* no Arg4810Lys, lo que explica en parte la menor prevalencia de la enfermedad de Moyamoya en los países europeos y en los Estados Unidos que en los países del este de Asia. Varios síndromes monogénicos de Moyamoya poseen las características radiológicas de la enfermedad de Moyamoya y se han asociado con múltiples genes y vías involucradas en la patogénesis de la angiopatía de Moyamoya.

La enfermedad de Moyamoya (OMIM 607151), también llamada "oclusión espontánea del círculo de Willis", se reconoce como una de las principales causas de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. La incidencia anual de la enfermedad de Moyamoya es de 0.5 a 1.5 por 100 000 individuos en los países de Asia oriental, pero tan baja como 0.1 por 100 000 en otras regiones, incluyendo América del Norte. Por lo tanto, la enfermedad se caracteriza por un llamado "gradiente este-oeste" en la distribución global. La enfermedad de Moyamoya es una enfermedad esteno-oclusiva de las arterias cerebrales, que causa estenosis progresiva crónica en las porciones terminales de las arterias carótidas internas bilaterales (ICA). Este mecanismo de la enfermedad, a su vez, estimula el desarrollo compensatorio de los vasos colaterales en la base del cerebro, que poseen una apariencia de "bocanada de humo" (que se traduce como "moyamoya" en japonés) y, por lo tanto, se denominan "vasos de moyamoya" en la angiografía cerebral. Cuando estos dos hallazgos característicos se acompañan de una enfermedad autoinmune (excepto hipertiroidismo), meningitis, tumor cerebral, neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Down, o irradiación a la cabeza, el síndrome de Moyamoya (enfermedad cuasi-moyamoya o enfermedad de Akin Moyamoya) se diagnostica en lugar de la enfermedad de Moyamoya. Sin embargo, la enfermedad cerebrovascular con aterosclerosis debe eliminarse antes de diagnosticar la enfermedad de Moyamoya, de acuerdo con las pautas más recientes publicadas por la Sociedad Japonesa de Cirugía para el Accidente Cerebrovascular en 2022.

La enfermedad de Moyamoya ha sido durante mucho tiempo una enfermedad de etiología desconocida, en gran parte debido a un requisito previo histórico de excluir todas las demás

posibles afecciones médicas subyacentes al diagnosticar la enfermedad. Sin embargo, en 2011, *RNF213*, también conocido como mirtina, que codifica una ubiquitina ligasa E3 gigante, fue identificada como un gen de susceptibilidad para la enfermedad de Moyamoya. Además, se han reportado mutaciones de otros genes que causan la enfermedad de Moyamoya o el síndrome de Moyamoya.

Diagnóstico

Los síntomas y el curso de la enfermedad de Moyamoya dependen de la edad del paciente al inicio de los síntomas y del tipo del primer ataque (isquémico o hemorrágico), pero varían en gravedad, desde un ataque isquémico transitorio hasta déficits neurológicos persistentes como: deterioro motor; alteración del habla, sensorial y de la conciencia; dolor de cabeza; trastorno del movimiento; y convulsiones. La edad de inicio muestra un patrón bimodal de distribución, consistente en un pico importante en la primera década de vida (enfermedad pediátrica de Moyamoya) y un pico moderado a los 30-40 años en la edad adulta (enfermedad de Moyamoya en adultos), aunque la edad asociada con el segundo pico varía entre los países. En comparación con los pacientes asiáticos con enfermedad de Moyamoya, los pacientes europeos blancos con enfermedad de Moyamoya tienen un segundo pico posterior (40-49 años), que se asocia con una preponderancia femenina más fuerte de 2.9:1.0 en comparación con la proporción de mujeres a hombres de 2:1 en Japón y Corea del Sur y 1.1:1.0 en China. El creciente número de pacientes diagnosticados con enfermedad de Moyamoya en la edad adulta, y el mayor número de pacientes encontrados incidentalmente con enfermedad de Moyamoya asintomática durante los últimos 12 años, sugiere que sigue siendo una causa no diagnosticada o mal diagnosticada de accidente cerebrovascular.

Los pacientes con enfermedad pediátrica de Moyamoya primero desarrollan síntomas de isquemia cerebral después de la hiperventilación, particularmente durante el ejercicio vigoroso, llorando, tocando instrumentos de viento o comiendo alimentos calientes. En pacientes que tienen ataques isquémicos repetidos, puede ocurrir atrofia cerebral, lo que resulta en una disminución de la función mental y la inteligencia. A diferencia de los pacientes con enfermedad de Moyamoya en adultos, un ataque hemorrágico es extremadamente raro en pacientes pediátricos menores de 5 años. Sin embargo, las convulsiones o la alteración sensorial podrían predecir el deterioro funcional en pacientes con enfermedad pediátrica de Moyamoya.

En adultos con enfermedad de Moyamoya que tienen accidente cerebrovascular hemorrágico, la hemorragia intracraneal generalmente se desarrolla después de los 25 años de edad y causa síntomas neurológicos dependiendo del sitio de la hemorragia. El desplazamiento longitudinal de los canales colaterales de anterior a posterior a menudo precede al inicio hemorrágico. El resangrado es común (en aproximadamente el 40% de los pacientes) y es la principal causa de muerte. En adultos con enfermedad de Moyamoya que tienen accidente cerebrovascular isquémico, los cambios vasculares asociados con el envejecimiento pueden empeorar la isquemia cerebral. La tasa de enfermedad de Moyamoya asintomática en adultos fue mayor en una encuesta realizada de 2002 a 2006 en Japón que en una encuesta nacional japonesa realizada en 1994. Si no se trata quirúrgicamente, la enfermedad de Moyamoya sintomática en adultos da como resultado una incidencia anual de eventos cerebrovasculares de 2.4–5.7%. El deterioro cognitivo puede ser causado por la enfermedad de Moyamoya asintomática en adultos, y es un predictor clave de la disminución de las actividades de la vida diaria.

Herramientas de diagnóstico radiológico

El procedimiento estándar para la evaluación de la enfermedad de Moyamoya es la angiografía cerebral convencional (catéter). Sin embargo, este método podría ser reemplazado por técnicas de neuroimagen menos invasivas como la perfusión por TC, la angiografía por TC, la resonancia magnética, la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la perfusión por resonancia magnética.

El diagnóstico actual de la enfermedad de Moyamoya se puede hacer mediante angiografía con catéter convencional o por resonancia magnética o angiografía por resonancia magnética (ARM). La angiografía convencional debe mostrar los dos hallazgos siguientes: estenosis u oclusión de la porción terminal de la arteria carótida interna intracraneal o porciones

proximales de la arteria cerebral anterior o la arteria cerebral media; y desarrollo de redes vasculares anormales (los llamados "vasos de moyamoya") cerca de las lesiones oclusivas o estenóticas en la fase arterial.

La RMN o ARM (≥1.5 Tesla) debe mostrar los tres hallazgos siguientes: estenosis bilateral u oclusión de la porción terminal de la arteria carótida interna intracraneal por ARM; contracción arterial bilateral de la porción terminal de la arteria carótida interna intracraneal o porción horizontal de la arteria cerebral media por resonancia magnética pesada ponderada en T2; y redes vasculares anormales por ARM o dos o más vacíos de flujo al menos en un hemisferio por MRI en la base del cerebro o alrededor del ventrículo.

Un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Moyamoya se realiza sobre la base de estos hallazgos, utilizando angiografía con catéter convencional o resonancia magnética o ARM. Cuando los dos hallazgos característicos, estenosis u oclusión de la arteria intracraneal y vasos de moyamoya, se acompañan de diversas enfermedades y afecciones sistémicas, se diagnostica el síndrome de Moyamoya en lugar de la enfermedad de Moyamoya.

La PET y la TC de emisión fotónica son técnicas de imagen nuclear bien establecidas (pero invasivas) para la evaluación hemodinámica en la enfermedad de Moyamoya. Con una prueba de desafío de acetazolamida, estas técnicas se han utilizado para evaluar la reserva hemodinámica para indicaciones quirúrgicas en la enfermedad de Moyamoya. Sin embargo, las técnicas emergentes menos invasivas podrían reemplazar los métodos existentes. Por ejemplo, la reserva cerebrovascular se puede evaluar con resonancia magnética dependiente del nivel de oxígeno en sangre o con el etiquetado de espín arterial.

Genética

Muchas variantes genéticas y enfermedades monogénicas están asociadas con la angiopatía por Moyamoya. De hecho, se han implicado 16 genes y múltiples vías en el síndrome de Moyamoya, incluyendo el *RAS* y *MAPK*, *NOTCH*, reparación del ADN, inflamasoma, remodelación de la cromatina, remodelación de la actina, coagulación y vías de óxido nítrico (NO). Por ejemplo, variantes patogénicas de *DIAPH1*, lo que resulta en la haploinsuficiencia de mDia1 y el deterioro de la remodelación de la actina de las células vasculares, se han detectado en un síndrome de Moyamoya asociado con trombocitopenia. Las mutaciones de pérdida de función GUCY1A3 perjudican la respuesta de las células del músculo liso vascular (VSMC) al NO. La vía NO tiene un papel importante en la respuesta al flujo y la remodelación vascular. Por lo tanto, una respuesta anormal al flujo turbulento en las bifurcaciones de ICA podría conducir a angiopatía de Moyamoya. También se han asociado varias anomalías cromosómicas con angiopatía de Moyamoya. Además, las variantes de *RNF213* que causan un síndrome de Moyamoya grave asociado con displasia renal, elevación de la aminotransferasa y enfermedad de la piel en los bebés. La aparición *de novo* de estas variantes asociadas con un fenotipo grave observado en bebés sugiere que las variantes de *RNF213* podrían también conducir a un síndrome monogénico de Moyamoya, además de conferir susceptibilidad a la enfermedad de Moyamoya.

Gen de susceptibilidad RNF213

Los análisis de vinculación de todo el genoma con secuenciación del exoma, estudios de asociación o análisis de genes candidatos, han identificado varios genes de susceptibilidad a la enfermedad de Moyamoya, incluidos *RNF213*, *MTHFR*, *TCN2*, *HDAC9*, *HLA-DQA2* y *HLA-B*. Entre los genes causantes del síndrome de Moyamoya mendeliano, *RNF213* es prevalente por varias razones. En primer lugar, *RNF213* 14429G→A (rs112735431; lo que resulta en Arg4810Lys) es una variante fundadora importante en los países del este de Asia. Esta variante es transmitida por individuos de Asia oriental que viven en países de Asia oriental (16 millones de individuos en total) o países no asiáticos. En segundo lugar, la frecuencia diez veces mayor de la enfermedad de Moyamoya en Asia oriental que en los países europeos y los Estados Unidos puede explicarse, al menos en parte, por la variante. En tercer lugar, la variante también se asocia con un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares denominadas vasculopatía relacionada con *RNF213*.

Las variantes del gen *RNF213* se han asociado fuertemente con la enfermedad Moyamoya tanto esporádica como familiar. De las variantes *RNF213* en pacientes con enfermedad de Moyamoya la

mayoría se localizan en la región C-terminal de *RNF213*, que regula la actividad de ubiquitinación. La variante *RNF213* Arg4810Lys se encuentra en aproximadamente el 80-90% de los pacientes con enfermedad familiar de Moyamoya en Japón y Corea del Sur y en aproximadamente el 20-30% de los pacientes con enfermedad familiar de Moyamoya en China. Aproximadamente, el 1.5% de la población general de Japón y Corea del Sur, y aproximadamente el 0.5% de la población general en China, no se ven afectados por la variante. El tamaño del efecto de la variante es especialmente grande para la enfermedad familiar de Moyamoya y la enfermedad esporádica de Moyamoya. Por lo tanto, la asociación de esta variante con la enfermedad de Moyamoya es robusta en Japón y Corea del Sur; sin embargo, su penetrancia (proporción de individuos afectados entre los portadores) es solo 1 en 150 debido a la presencia de la variante en la población general.

En comparación con Japón y Corea del Sur, China tiene una menor frecuencia de la variante *RNF213* Arg4810Lys entre los pacientes con enfermedad familiar de Moyamoya, lo que sugiere una asociación con otras variantes de *RNF213* o mutaciones genéticas. Por ejemplo, hay otras ocho variantes no Arg4810Lys en China que consisten en Pro4007Arg, Gln4367Leu, Ala4399Thr, Thr4586Pro, Leu4631Val, Glu4950Asp, Ala5021Val y Met5136Ile en familias afectadas por la enfermedad de Moyamoya. Entre ellas, *RNF213* Ala4399Thr mostró una mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Moyamoya en comparación con controles sanos, sin que se encontrara desequilibrio de enlace entre Arg4810Lys y Ala4399Thr. La variante Arg4810Lys rara vez se ha encontrado en individuos blancos, con una frecuencia máxima de alelos de 0.0006. Sin embargo, distintas variantes raras de sentido *RNF213* ubicadas en la región C-terminal, que abarca el dominio del dedo anular (número de aminoácidos 3997–4093), se han asociado con la enfermedad de Moyamoya en individuos blancos. *RNF213* es, por lo tanto, un gen de susceptibilidad para la enfermedad de Moyamoya tanto en individuos asiáticos orientales como blancos, con distintas variantes que aumentan el riesgo de enfermedad de manera diferente dependiendo de la posición de la variante.

Mecanismos Patogénicos

La variante Arg4810Lys se encuentra en el terminal C de *RNF213*. El gen *RNF213* codifica una proteína gigante de 591 kDa, combinando la AAA+ ATPasa y el módulo E3. El análisis de la estructura de la microscopía crioelectrónica mostró que *RNF213* está compuesto por un tallo N-terminal, un núcleo similar a la dineína con seis unidades ATPasa, de las cuales solo dos son funcionales, y un módulo E3 multidominio sin contraparte entre otras ligasas de ubiquitina. El módulo E3 de *RNF213* alberga la mayoría de las variantes patológicas de la enfermedad de Moyamoya, incluyendo el intercambio prevalente *RNF213* Arg4810Lys. *In vitro*, la variante Arg4810Lys no afectó la estructura o actividad de *RNF213*. Aún así, la agrupación general en el dominio E3 sugiere que las variantes relacionadas con la enfermedad de Moyamoya podrían desregular la actividad de ubiquitinación de *RNF213*. Las variantes podrían, por ejemplo, anular la señalización alostérica en la ubiquitina ligasa multidominio o alterar su especificidad de sustrato. Tal función E3 desregulada es consistente con el hallazgo de que *RNF213* Arg4810Lys es un mutante negativo dominante que disminuye los niveles generales de ubiquitinación. Estos ensayos estructurales y funcionales de *RNF213*, junto con los efectos de la dosis genética de *RNF213* Arg4810Lys en fenotipos clínicos, sugieren que la ligasa E3 disfuncional tiene un papel mecanicista en la patogénesis de la enfermedad de Moyamoya.

Hasta la fecha se han reportado dos sustratos de la ubiquitina ligasa *RNF213* E3, NFAT1 y filamina A. RNF213 induce la degradación de NFAT1 y bloquea la señalización no canónica Wnt-Ca2+, que regula la regresión y poda de vasos. El silenciamiento de RNF213 resultó en el aumento de la translocación nuclear de NFAT1, que podría conducir a una disminución de la regresión de los vasos y contribuir a vasos anormales de Moyamoya. La filamina A es una proteína de reticulación de actina involucrada en la remodelación vascular al promover cambios de VSMC contráctiles a VSMC sintéticos patológicos. Los VSMC sintéticos proliferativos podrían ser clave en la remodelación negativa.

Los estudios *in vitro* han demostrado que *RNF213* tiene una amplia actividad antimicrobiana y antiviral, contrarrestando la infección por *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*,

virus del herpes simple 1, virus sincitial respiratorio humano y coxsackievirus B3, ya sea a través de la ubiquitinación de la fracción lipídica A del lipopolisacárido bacteriano, o uniéndose a proteínas virales ISGylated. Estos hallazgos son consistentes con los hallazgos clásicos de que una variedad de títulos bacterianos y virales están elevados en los pacientes en comparación con individuos sanos.

La hipótesis del doble golpe que indica que una combinación de factores genéticos y adquiridos predisponen al desarrollo de algunas enfermedades, sugiere que la enfermedad de Moyamoya es un trastorno multifactorial causado principalmente por la sinergia de factores de riesgo genéticos y ambientales (por ejemplo, infección, inflamación y autoinmunidad), lo que refleja la baja penetrancia de la variante *RNF213* Arg4810Lys. Los factores ambientales incluyen autoanticuerpos antitiroideos, como la antitiroperoxidasa y la antitiroglobulina, que están elevados en pacientes con enfermedad de Moyamoya.

Tratamiento

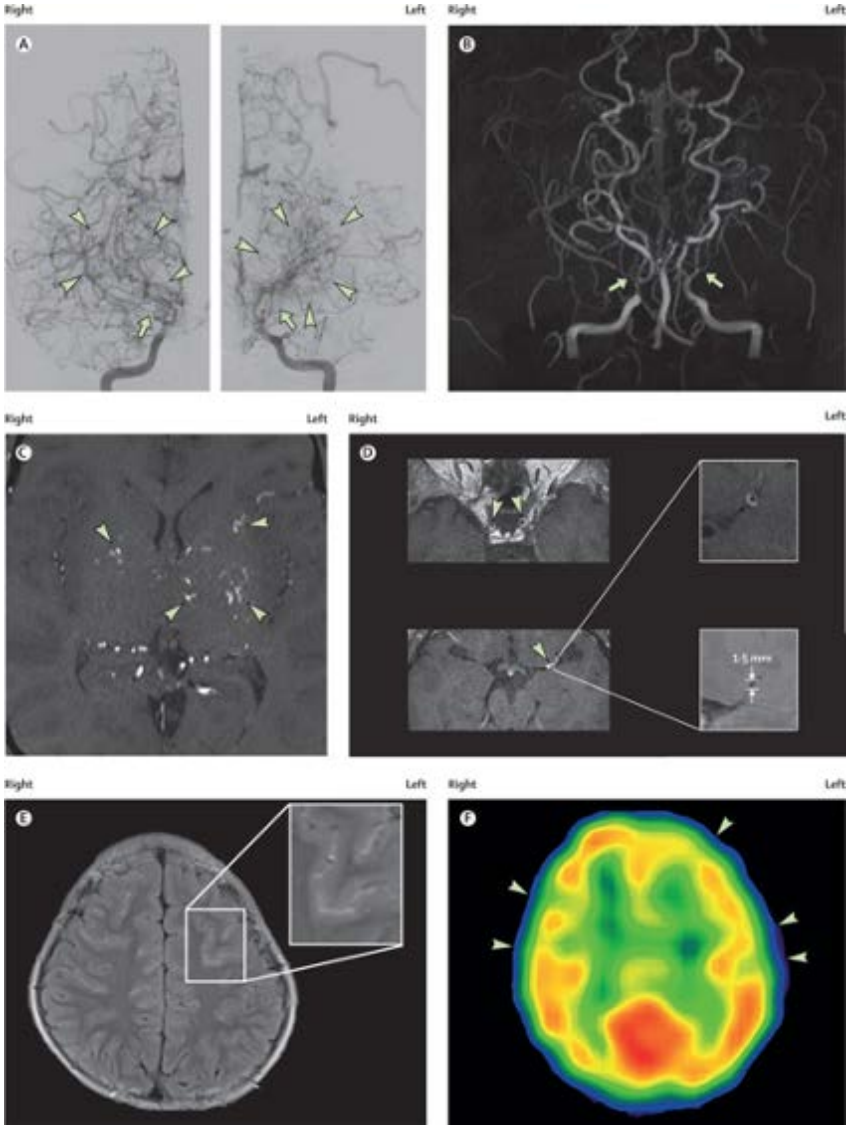
A pesar de la comprensión de la base genética y fisiopatológica de la enfermedad de Moyamoya y el síndrome de Moyamoya, el tratamiento farmacológico específico de la enfermedad no está disponible actualmente. La terapia antiplaquetaria es una de las opciones de tratamiento prometedoras en la enfermedad de Moyamoya. Un estudio de cohorte longitudinal retrospectivo, basado en una población de 25 978 pacientes con enfermedad de Moyamoya recién diagnosticada sugirió que la terapia antiplaquetaria podría conducir a una mejora en la supervivencia. Entre los agentes antiplaquetarios utilizados para 9154 pacientes, el cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 con efectos antiplaquetarios y vasodilatadores, demostró ser más efectivo en términos de tasa de supervivencia. Un pequeño estudio observacional prospectivo también mostró que el tratamiento con cilostazol, pero no con clopidogrel, fue un predictor independiente de mejoría cognitiva después de 2 años de seguimiento para pacientes con enfermedad de Moyamoya. Así, se podrían considerar agentes antiplaquetarios para pacientes con enfermedad de Moyamoya, aunque se necesitan ensayos controlados aleatorios para confirmar estos hallazgos antes de que pueda ocurrir un uso clínico generalizado de agentes antiplaquetarios.

La cirugía de derivación para la enfermedad de Moyamoya se ofrece para prevenir accidentes cerebrovasculares. Hay tres tipos de enfoques quirúrgicos: revascularización directa, revascularización indirecta y una combinación de los dos. La revascularización directa implica un injerto de derivación arterial extracraneal a intracraneal, que puede mejorar el flujo sanguíneo cerebral de inmediato. *El Japan Adult Moyamoya Trial* mostró la superioridad estadística de la cirugía de bypass sobre el tratamiento no quirúrgico en la prevención del resangrado. Este ensayo también mostró que el subgrupo que tenía hemorragia posterior atribuible a arterias perforantes de la arteria cerebral posterior o arteria coroidea tenía un mayor riesgo de resangrado que el subgrupo que tenía hemorragia anterior, con análisis adicionales que mostraban asociación de la hemorragia con anastomosis coroidea. La revascularización indirecta podría lograrse con diversos métodos quirúrgicos, como la encefaloduroarteriosinangiosis, la encefalomiosinangiosis y la transposición omental-cerebral. Un ensayo prospectivo no aleatorizado de 106 pacientes adultos con enfermedad de Moyamoya mostró una asociación significativa del uso de atorvastatina con una buena circulación colateral después de la encefaloduroarteriosinangiosis. Un metanálisis de 18 estudios sobre la cirugía para la enfermedad de Moyamoya mostró que el bypass indirecto se relacionó con una mayor incidencia de recurrencia del accidente cerebrovascular en comparación con el tratamiento de derivación directa y combinada. Además, el bypass directo se asoció con un mayor grado de revascularizaciones en la angiografía que en el bypass indirecto.

Conclusiones

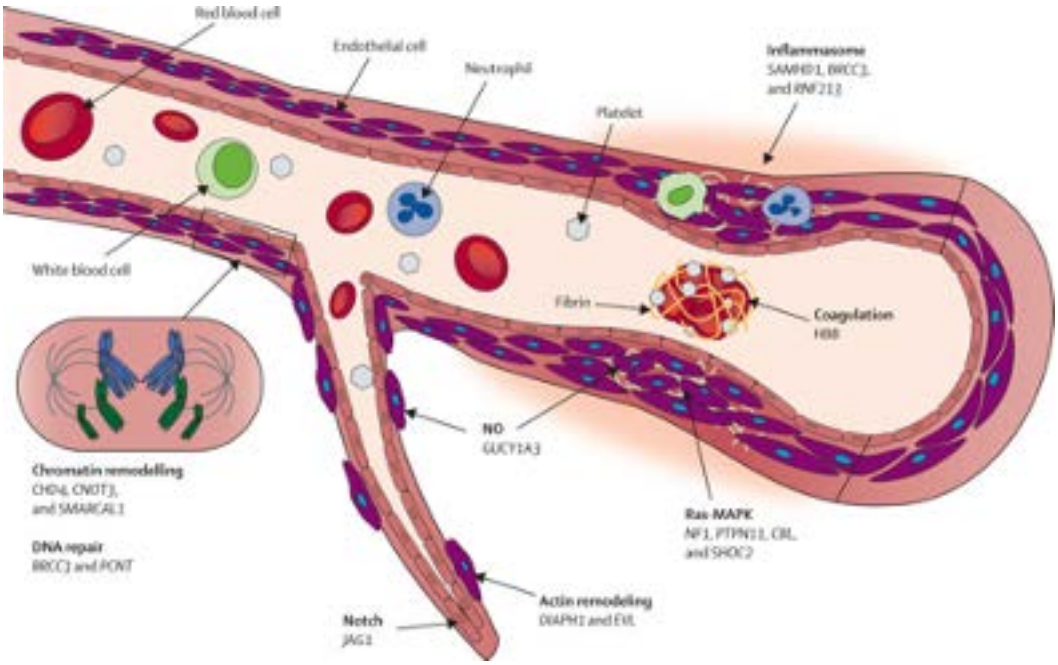
El descubrimiento de la fuerte asociación entre la enfermedad de Moyamoya en pacientes de Asia oriental y la variante *RNF213* Arg4810Lys ha abierto nuevas vías para la investigación de los mecanismos subyacentes y las posibles estrategias de tratamiento para la enfermedad de Moyamoya. Históricamente, la enfermedad de Moyamoya se ha considerado como una enfermedad rara, pero una nueva entidad nosológica de la enfermedad, la vasculopatía relacionada con *RNF213*, podría expandir la relevancia clínica del gen *RNF213* más allá de la enfermedad de Moyamoya a varias enfermedades cardiovasculares sistémicas. Teniendo en

cuenta su baja penetrancia, los portadores de la variante *RNF213* Arg4810Lys parecen desarrollar la enfermedad de Moyamoya o vasculopatía relacionada con *RNF213* cuando se acompañan de otros impulsores genéticos o ambientales, como autoanticuerpos e infección microbiana. El cribado genético podría ayudar a determinar la posible distinción entre la enfermedad de Moyamoya y la vasculopatía relacionada con *RNF213*. El próximo desafío es comprender mejor cómo las diferentes vías contribuyen a la aparición de la angiopatía Moyamoya, lo que sería de gran importancia en la identificación de dianas terapéuticas en pacientes con enfermedad de Moyamoya.



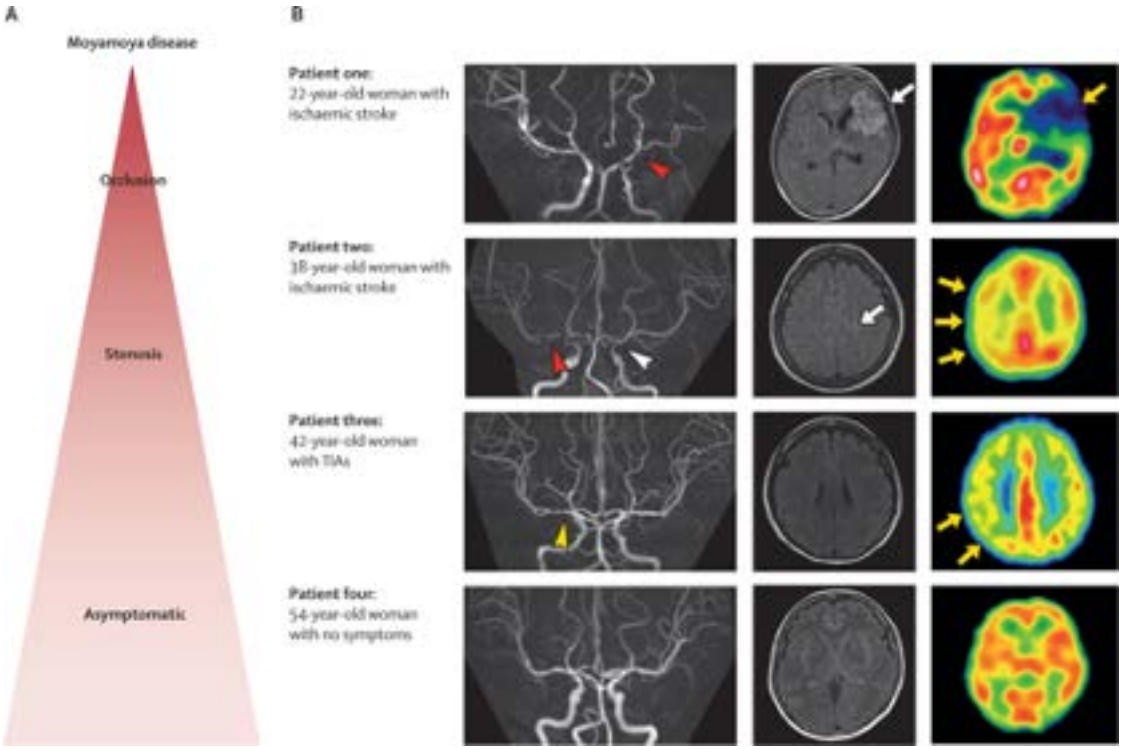
Características radiológicas de la enfermedad de moyamoya.

(A) La angiografía cerebral muestra oclusión bilateral de la arteria carótida interna (flechas) y desarrollo de arterias colaterales llamadas vasos moyamoya (puntas de flecha). (B) La angiografía por resonancia magnética (ARM) tridimensional, una alternativa a la angiografía cerebral, muestra oclusión interna de la arteria carótida (flechas). (C) Una imagen de la fuente muestra vasos de moyamoya en los ganglios basales (puntas de flecha). (D) Las imágenes de la pared del vaso de alta resolución muestran la mejora de la pared del vaso concéntrico y la contracción de la arteria carótida interna distal (superior, puntas de flecha) y la arteria cerebral media (inferior, punta de flecha; las cajas internas representan la vista sagital). (E) La resonancia magnética de recuperación de inversión atenuada por líquido muestra una alta intensidad de señal leptomeníngea difusa llamada signo de hiedra. (F) N-isopropil-p-[123I] yodoanfetamina SPECT muestra hipoperfusión en los lóbulos frontales bilaterales (puntas de flecha). Imágenes: niña de 11 años (A, B, C, E y F) y mujer de 33 años (D).



Mutaciones de un solo gen que causan síndromes de Moyamoya.

Hay varias mutaciones de un solo gen asociadas con lesiones vasculares de Moyamoya, en las que están involucradas varias vías, como la reparación del ADN, NOTCH, NO, RAS-MAPK, remodelación de actina, coagulación y vías de inflamasoma. La afectación de las vías NO y Ras-MAPK sugiere una respuesta anormal de las células vasculares mutadas al flujo sanguíneo, subyacente a la progresión de las lesiones oclusivas internas de la arteria carótida. Actualmente, los 16 genes implicados en la angiopatía Moyamoya son *GUCY1A3, PCNT, BRCC3, CHD4, CNOT3, DIAPH1, EVL, SAMHD1, RNF213, JAG1, NF1, PTPN11, CBL, SHOC2, HBB* y *SMARCAL1*. *RNF213*, además de ser el principal gen de susceptibilidad a la enfermedad de Moyamoya, también está involucrado en un síndrome grave de Moyamoya de inicio en el bebé. NO=óxido nítrico.



Un concepto de vasculopatía relacionada con *RNF213* y pacientes representativos con la variante Arg4810Lys. Se ha propuesto que la vasculopatía relacionada con *RNF213* es un espectro de enfermedad arterial intracraneal, que va desde la enfermedad asintomática hasta la enfermedad de Moyamoya (A). La RM y el SPECT de yodoanfetamina N-isopropil-p-[123I] de cuatro pacientes con la variante *RNF213* Arg4810Lys que no cumplen completamente con los hallazgos de imágenes para la enfermedad de Moyamoya se proporcionan como ejemplos para cada etapa (B). Paciente uno: mujer de 22 años sin factores de riesgo vascular como hipertensión, diabetes, dislipidemia y tabaquismo mostró oclusión de la arteria carótida interna izquierda (punta de flecha roja) y una lesión infartada en el lóbulo frontal izquierdo (flecha blanca), con perfusión reducida en el territorio del ACM izquierdo (flecha amarilla). Paciente dos: mujer de 38 años sin factores de riesgo vascular mostró estenosis severa de la arteria carótida interna derecha M1 (punta de flecha roja) y de la arteria carótida interna izquierda (punta de flecha blanca), con lesión isquémica puntiforme en el lóbulo frontal izquierdo (flecha blanca), acompañada de una menor perfusión en el territorio del MCA derecho (flechas amarillas). Paciente tres: mujer de 42 años sin factores de riesgo vascular que desarrolló AIT y estenosis M1 derecha leve (punta de flecha amarilla), con disminución de la perfusión en el territorio derecho del ACM (flechas amarillas). Paciente cuatro: mujer de 54 años con dislipidemia sin estenosis u oclusión arterial sustancial, lesión isquémica o hipoperfusión. A pesar de poseer la misma variante, estas mujeres tenían una gravedad variable de la enfermedad, lo que implica la presencia de factores desconocidos, que podrían determinar la gravedad de la vasculopatía, independientemente de la edad o los factores de riesgo vascular. MCA=arteria cerebral media. AIT=ataque isquémico transitorio.

Ihara M et al. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. The Lancet Neurology, May 20, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00165-X.

DISFUNCIÓN SEXUAL EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Las dificultades sexuales son comunes en pacientes con trastornos neurológicos, y diferentes dominios de la función sexual (deseo, excitación, orgasmo y eyaculación) pueden verse afectados. Los avances en los últimos 7 años en neuroimagen estructural y funcional han contribuido a una mayor comprensión de las vías neuronales involucradas en la regulación de las funciones sexuales en la salud y la enfermedad, y este mayor conocimiento podría ayudar con el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas. Una evaluación integral de los pacientes incluye el registro de antecedentes, que cubre los diferentes dominios de la disfunción y los factores contribuyentes primarios, secundarios y terciarios, así como el examen clínico en pacientes seleccionados. Las investigaciones, como la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular asociados, también podrían indicarse en situaciones específicas. Los inhibidores de la PDE5A y las inyecciones intracavernosas de la prostaglandina alprostadil son eficaces para tratar la disfunción eréctil; sin embargo, las opciones para manejar otros dominios de la disfunción sexual en hombres y mujeres siguen siendo pobres.

Las funciones sexuales saludables están mediadas por una respuesta neuroendocrina compleja que sustenta los cambios fisiológicos y de comportamiento que ocurren después de la estimulación sexual. La compleja inervación que regula estos cambios se distribuye a través del sistema nervioso central y periférico, pero aún no está completamente delineada. Los estudios que muestran áreas corticales y espinales específicas involucradas en la mediación de las respuestas sexuales han mejorado nuestra comprensión de la disfunción sexual relacionada con enfermedades neurológicas.

Control neuronal de las funciones sexuales

La evidencia de estudios en animales y humanos sugiere que el deseo de participar en la actividad sexual requiere una integración de cuatro respuestas diferentes mediadas por distintas estructuras neuronales: autonómicas, motivacionales, emocionales y cognitivas. La dopamina media principalmente esta respuesta a través de receptores D2, influenciados por hormonas gonadales, prolactina y oxitocina. La percepción de las sensaciones genitales impulsa las respuestas fisiológicas asociadas con la excitación sexual y el aspecto erógeno de las sensaciones genitales es probable que se derive de la activación de regiones que están involucradas en el procesamiento de las emociones y reforzadas por imágenes mentales. La congestión vascular y la lubricación en los genitales resultan de una compleja interacción de imágenes psicológicas, factores neurales, vasculares y endocrinológicos, y la respuesta neuronal está mediada por la inervación simpática y parasimpática eferente. Las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigral que activan los receptores D2 desempeñan un papel crucial en la mediación de la excitación a través de la liberación de oxitocina. Es probable que las proyecciones serotoninérgicas modulen la respuesta de excitación. La médula espinal

desempeña un papel esencial en la mediación de la respuesta de excitación. Los primeros estudios de la década de 1960 en pacientes con lesiones de la médula espinal, y en modelos animales, establecieron que la respuesta eréctil psicógena (derivada de imágenes mentales y estímulos visualmente eróticos) está mediada por neuronas preganglionares simpáticas en el núcleo comisural dorsal y la columna celular intermediolateral en la médula espinal toracolumbar, mientras que la respuesta eréctil reflexogénica (derivada de la estimulación del pene) está mediada por una vía proerecular que involucra a neuronas preganglionares parasimpáticas en la columna intermediolateral de la médula espinal sacra. Los hallazgos de un estudio de resonancia magnética funcional de la médula espinal en hombres sin lesiones espinales o enfermedad neurológica, sugieren que estas dos respuestas no son mutuamente excluyentes, sino que ocurren simultáneamente. La señalización sensorial, motora y autonómica converge en los cuernos dorsal y ventral en diferentes regiones de la médula espinal, lo que resulta en una erección suficiente para el coito con penetración. Sin embargo, el núcleo comisural dorsal simpático media una función antieréctil en personas sanas.

Los estudios de resonancia magnética funcional han revelado la activación de diferentes áreas corticales y subcorticales en diferentes fases del ciclo de respuesta sexual. El sistema límbico juega un papel crucial en la mediación de las diferentes respuestas. Las proyecciones espinales en los segmentos toracolumbar y sacro, y en el generador espinal de la eyaculación, están involucradas en la excitación sexual, el clímax y la eyaculación.

Se ha demostrado una organización espinal similar de señales y respuestas en mujeres sanas, que involucra la columna celular intermediolateral, el núcleo parasimpático sacro y el núcleo comisural dorsal. Además, el hallazgo de que el núcleo *tractus solitarius* se activa en respuesta a la estimulación vaginal-cervical en mujeres con lesiones de la médula espinal a nivel T10 sugiere que, después de una lesión en la médula espinal, las vías extraespinales a través del nervio vago podrían mediar la excitación sexual y el orgasmo, al menos en las mujeres.

La respuesta sexual culmina con un orgasmo, caracterizado por contracciones rítmicas de los músculos estriados del suelo pélvico y los músculos lisos, y la activación de las respuestas autónomas, lo que resulta en un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración. La oxitocina liberada después de la activación de las áreas corticales media varias de las respuestas fisiológicas, incluyendo un estado de placer y euforia. La eyaculación en los hombres a menudo ocurre simultáneamente con un orgasmo, y la fase de emisión está mediada por la inervación simpática derivada de las columnas celulares intermediolateral y medial a nivel T11-L2 y las vías parasimpáticas derivadas de la médula espinal sacra que median la respuesta secretomotora en las vesículas seminales y próstata. La expulsión de líquido seminal está mediada por la inervación somática derivada del núcleo de Onuf en el cuerno ventral de la médula espinal sacra. Las interneuronas premotoras a nivel L3-L5, consideradas como un generador espinal para la eyaculación, reciben proyecciones del tronco encefálico y el hipotálamo, y la integridad de estos segmentos espinales es crucial para que ocurra la eyaculación. La activación neuronal observada en la médula espinal lumbar en la culminación de la actividad sexual en las mujeres sugiere un papel de estas interneuronas en el logro de un orgasmo, integrando la entrada aferente del clítoris y las áreas corticales, y transmitiendo señales sensoriales al tálamo.

Problemas sexuales que ocurren en relación con la enfermedad neurológica

Disfunción sexual. Los patrones de presentación de la disfunción sexual pueden estar influenciados por el grado de afectación del neuroeje, y la causa y la aparición de comorbilidades médicas y psicológicas. La disfunción sexual ocurre en trastornos neurológicos comunes como el ictus, lesión cerebral traumática, demencia, epilepsia, enfermedad de Parkinson y Parkinson prodrómico, esclerosis múltiple, lesión medular, espina bífida, lesión por cauda equina, estenosis del canal lumbar, neuropatía diabética.

Hipersexualidad. La hipersexualidad en pacientes con enfermedad neurológica se encuentra con mayor frecuencia en el contexto de un trastorno de control de impulsos, particularmente en la enfermedad de Parkinson. Se ha demostrado que la aparición de hipersexualidad se asocia con una

edad más temprana (<65 años), la enfermedad de Parkinson de inicio temprano, el uso de agonistas del receptor de dopamina y, en menor medida, el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o moduladores glutamatérgicos. La presentación clínica puede incluir masturbación excesiva, uso compulsivo de pornografía, mayor número de parejas sexuales, relaciones extramatrimoniales y parafilias sexuales. Se ha demostrado una mayor actividad en la red de prominencia, especialmente la ínsula, el estriado ventral y las cortezas frontoinsulares, y el giro frontal inferior derecho en estudios de resonancia magnética funcional de pacientes con enfermedad de Parkinson con hipersexualidad, lo que sugiere un aumento basal de la activación del sistema de recompensa; que la reducción de la conectividad entre el estriado asociativo y límbico con el precúneo y el lóbulo parietal superior podría desempeñar un papel en la generación de un comportamiento inapropiado (hipersexualidad y otros trastornos del control de los impulsos). Esta hipersexualidad debe distinguirse del comportamiento hipersexual encubierto. En algunos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, la hiperconexión entre estructuras sensoriales y límbicas se ha propuesto como mecanismo en estos casos.

En pacientes con lesión cerebral traumática grave, la desinhibición sexual se ha reportado en alrededor del 9% de los pacientes, y se presenta con mayor frecuencia con conversaciones que contienen contenido sexual inapropiado. En la demencia, la hipersexualidad se manifiesta en el contexto de un comportamiento desinhibido; por ejemplo, los pacientes pueden hacer comentarios sexuales inapropiados o participar en comportamientos como exhibicionismo, masturbación pública o propuestas sexuales. La presentación de hipersexualidad se observa con mayor frecuencia en pacientes con demencia frontotemporal variante conductual y se asocia con atrofia frontal y cerebelosa.

Dolor genital de origen neurológico. Las lesiones neurológicas periféricas pueden presentarse con dolor en los genitales externos, a menudo extendiéndose a través de la región pélvica, y pueden afectar la actividad sexual. La tipología del dolor, su distribución y los hallazgos que lo acompañan, como el deterioro sensorial, podrían sugerir una causa neurológica. Posibles causas: *Conus medullaris* o cauda equina, compresión, neoplasia y lesión vascular. Dolor neuropático descrito como continuo, sensaciones de ardor que se irradian al perineo, las áreas glúteas y las vísceras pélvicas. Postura según se asocia con estrechamiento del canal lumbo-sacro. Plexo sacro: Neoplasma o cirugía (por ejemplo, fijación de malla sacroespinosa o reparación del compartimento posterior). Dolor neuropático distribuido sobre los dermatomas sacros. Nervio iliohipogástrico o ilioinguinal: Lesión durante la herniorrafia inguinal, malla retropúbica. El dolor de la grasa se presenta principalmente durante la actividad no sexual; sin embargo, puede exacerbarse por la actividad sexual o la dispareunia superficial, y ocasionalmente el dolor es solo en el área genital; la afectación concomitante de la rama genital del nervio genitofemoral se presenta con dolor en el escroto (hombres) o labios mayores y mons pubis (mujeres); más frecuente con la técnica de reparación de Lichtenstein que la reparación preperitoneal transabdominal. Dolor durante la actividad sexual reportado en el 13-22% de los hombres. La eyaculación desencadena dolor en el 18% de los hombres que informan de dolor en el área inguinal o genital. Nervio cluneal inferior: Entrapación del nervio cluneal inferior (ramas terminales del nervio cutáneo femoral posterior). Síntomas de neuralgia cluneal inferior reportados como dolor y parestesia sobre el área glútea inferior, la parte superior posterior del muslo y el perineo posterior, sin incluir el clítoris, la vagina o el pene. Abuso de asientos duro. Nervio pudendo: Idiopático, atrapamiento nervioso o secundario a una lesión traumática (por ejemplo, colocación de malla transobturadora o fijación de malla sacroespinosa). Síntomas de neuralgia pudenda reportados en el perineo, descritos unilateralmente como ardor, disparos, puñaladas o dolor; cinco criterios esenciales (criterios de Nantes): dolor en el territorio del nervio pudendo (desde el ano hasta el pene o el clítoris); dolor predominantemente cuando está sentado; dolor que no despierta al paciente por la noche; ningún deterioro sensorial objetivo; y dolor aliviado por el bloqueo nervioso pudendo.

Naturaleza multidimensional de la disfunción sexual

La interrupción de la inervación involucrada en el control de las funciones sexuales es una causa principal de disfunción sexual. Sin embargo, en el contexto de la enfermedad neurológica, los factores secundarios y terciarios resultantes de la enfermedad neurológica también pueden

contribuir a las dificultades sexuales. A nivel secundario, las discapacidades físicas resultantes de la enfermedad neurológica (por ejemplo, espasticidad, espasmos musculares y dolor) pueden afectar negativamente la intimidad y la actividad sexual. La fatiga, uno de los síntomas más comunes en trastornos neurológicos como la esclerosis múltiple, resulta en una reducción del interés sexual y el deseo de iniciar actividades sexuales. El tracto urinario inferior y la disfunción intestinal están estrechamente relacionados con la disfunción sexual, en parte debido a la inervación compartida, y la incontinencia y la posterior aprehensión de fugas pueden distraer de la intimidad e impedir la actividad sexual. Se ha demostrado que el tratamiento de la incontinencia se asocia con una mejora en las funciones sexuales en mujeres con esclerosis múltiple, lo que respalda la importancia de controlar estos factores secundarios para mejorar la actividad sexual.

A nivel terciario, la enfermedad neurológica puede alterar la percepción de la imagen corporal, lo que a su vez puede tener un efecto sobre la intimidad. Alrededor del 30% de las mujeres con esclerosis múltiple han reportado sentirse menos atractivas hacia su pareja como consecuencia de sus discapacidades neurológicas, un sentimiento también expresado por las mujeres con espina bífida en entrevistas semiestructuradas. Además, un cambio en el papel dentro de la familia, a medida que una pareja asume mayores responsabilidades, incluida la de un cuidador, puede afectar la relación sexual. Esta situación es particularmente cierta para las parejas que tienen que enfrentar los cambios funcionales, emocionales y cognitivos después de una lesión cerebral traumática y un derrame cerebral, que describen la sensación como similar a vivir con un extraño.

Medicamentos

Los pacientes con enfermedades neurológicas comúnmente usan medicamentos psicoactivos, como antidepresivos o antiepilépticos, y siempre se deben considerar sus efectos nocivos sobre las funciones sexuales. Los antidepresivos, en particular los ISRS, pueden estar asociados con una reducción del deseo sexual, retraso o pérdida de la eyaculación, dificultades para alcanzar un orgasmo, deterioro de la sensibilidad genital y disfunción eréctil. El uso de medicamentos para aliviar el dolor, particularmente el uso a largo plazo de opiáceos, puede resultar en un bajo deseo sexual, así como en disfunción eréctil y orgásmica. La administración exógena de opiáceos puede suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, lo que resulta en una reducción de las concentraciones de testosterona libre y hormona luteinizante. Diversos medicamentos utilizados en la práctica clínica, como los fármacos antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y pregabalina), agentes antihipertensivos (por ejemplo, bloqueadores β), bloqueadores α, espasmolíticos, también podrían afectar las funciones sexuales.

Comorbilidades médicas

Las condiciones médicas asociadas no relacionadas con la enfermedad neurológica pueden afectar las funciones sexuales. La diabetes concurrente, las enfermedades cardiovasculares, la presión arterial alta y la hiperlipidemia aumentan el riesgo de desarrollar dificultades sexuales, particularmente disfunción eréctil. Los factores de riesgo vascular dan lugar a anomalías cardiometabólicas en la función endotelial y deterioro de la congestión del tejido cavernoso en hombres y mujeres durante la excitación. Condiciones de salud mental como la ansiedad y la depresión, que comúnmente son reportadas por pacientes con trastornos neurológicos, también pueden resultar en dificultades sexuales. Los trastornos endocrinológicos y las afecciones urogenitales, como la endometriosis, el síndrome de ovario poliquístico, el agrandamiento de la próstata y la cirugía pélvica, también deben revisarse como posibles factores contribuyentes.

Tratamiento y manejo médico

El manejo de la disfunción sexual debe abordar los diferentes dominios que se ven afectados. Apuntar específicamente a los factores contribuyentes secundarios, por ejemplo, dolor, disfunciones del tracto urinario inferior e intestinal, y espasticidad, el uso de tratamientos específicos (por ejemplo, agentes orales, inyecciones de toxina botulínica o baclofeno intratecal) también podría mejorar las funciones sexuales, mejorar la comodidad del paciente durante las actividades sexuales y reducir el miedo a la incontinencia. Involucrar a un equipo de salud mental podría ser apropiado para los pacientes cuando se sospecha que los síntomas

afectivos como la depresión y la ansiedad están afectando el rendimiento sexual. Un consejero psicosexual podría ayudar a abordar el efecto de los cambios percibidos en la imagen corporal, un consejero de relaciones podría ayudar a abordar la dinámica alterada entre el paciente y su pareja, mientras que un terapeuta ocupacional puede proporcionar apoyo para abordar las discapacidades físicas que afectan la actividad sexual.

Impotencia

La opción de primera línea para el manejo de la disfunción eréctil es un inhibidor de PDE5A. La eficacia de esta clase de fármacos se ha demostrado ampliamente en pacientes con trastornos neurológicos. El bloqueo de PDE5A retrasa la descomposición de las GMP cíclicas derivadas del óxido nítrico y prolonga sus propiedades vasodilatadoras, lo que resulta en la congestión del pene durante la estimulación sexual. En hombres con lesiones de la médula espinal con una lesión incompleta (con preservación parcial de las funciones motoras y sensoriales por debajo de la lesión de la médula espinal), la preservación de las erecciones reflexogénicas puede predecir el éxito del tratamiento.

La medicación autorizada en Europa para el manejo de la disfunción sexual en pacientes masculinos incluye Avanafil (50–200 mg), Sildenafil (25–100 mg), Tadalafil (10–20 mg), Vardenafil (5-20 mg), Prostaglandinas y Alprostadil (2.5–20 µg).

La mayoría de las formulaciones de inhibidores de PDE5A se utilizan por petición, y generalmente se inicia la dosis más baja y luego se aumenta si es necesario. Los posibles efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, enrojecimiento, malestar gastrointestinal, visión borrosa, mialgia y rinitis y, con menos frecuencia, priapismo, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica y discapacidad auditiva. En pacientes en los que el tratamiento no es efectivo, se deben explorar factores como la estimulación inadecuada durante los juegos previos, la dosis insuficiente, el consumo con alcohol o una comida grasa (que puede interferir con la absorción de los inhibidores de PDE5A, con la excepción de tadalafilo) y un intervalo insuficiente entre la dosificación y la actividad sexual. El medicamento debe probarse al menos de seis a ocho veces antes de recomendar un inhibidor diferente de la PDE5A. La corta duración del efecto puede restringir la espontaneidad de la actividad sexual y, por lo tanto, se puede usar una dosis diaria baja de tadalafilo, aunque solo un estudio piloto en esclerosis múltiple ha demostrado una mejoría con este enfoque en pacientes con disfunción eréctil y síntomas urinarios concomitantes. Debido a sus efectos hipotensores, los inhibidores de PDE5A deben utilizarse con precaución en pacientes con disfunción autonómica en el contexto de fallo autonómico en atrofia multisistémica e insuficiencia autonómica pura, y disreflexia autonómica tras lesión medular.

La inyección directa de agentes vasoactivos en los cuerpos cavernosos da como resultado la relajación de los músculos lisos cavernosos y arteriolares y la restricción del flujo venoso, facilitando así una erección. Alprostadil es la única formulación autorizada, aunque la papaverina y la fentolamina también se han utilizado solas o en combinación. Alprostadil se administra con mayor frecuencia como una inyección cavernosa, con tasas de éxito que oscilan entre el 80% y el 93%, y debe realizarse inicialmente bajo supervisión médica para entrenar al paciente o pareja en la técnica, y para evaluar cualquier efecto secundario como el priapismo, que ocurre con mayor frecuencia cuando se usan agentes vasoactivos en combinación. Los efectos secundarios son generalmente bajos e incluyen petequias en el lugar de la inyección, particularmente en hombres con un alto riesgo hemorrágico. El sitio de inyección debe alternarse para minimizar el riesgo de fibrosis intracavernosa y enfermedad de Peyronie. Actualmente, las inyecciones intracavernosas se recomiendan como tratamiento de segunda línea cuando los inhibidores de la PDE5A fallan o están contraindicados. La aplicación tópica de Alprostadil sobre el meato uretral externo podría ser un enfoque alternativo; sin embargo, hay una falta de evidencia para su uso en pacientes con trastornos neurológicos.

Los dispositivos de vacío son una opción para los hombres que no pueden usar agentes farmacológicos debido a comorbilidades médicas o efectos secundarios sustanciales. La tasa de éxito es bastante alta (70-90%); sin embargo, la base de evidencia en pacientes con trastornos neurológicos es pequeña. Los anillos del pene a menudo se usan adicionalmente para ayudar a mantener la erección. Se indica a los

pacientes que usen el dispositivo durante no más de 30 minutos a la vez para reducir el riesgo de isquemia del pene. El efecto secundario más común son las hemorragias petequiales y subcutáneas, y el dispositivo debe, por lo tanto, evitarse en hombres que usan anticoagulantes. La supervisión médica inicial podría ser útil mientras el paciente está aprendiendo a usar el dispositivo, y la asistencia de la pareja podría ser necesaria en pacientes con poca destreza.

Implantar una prótesis de pene es una alternativa quirúrgica al manejo de la disfunción eréctil que es refractaria al manejo médico. Existen diferentes tipos de dispositivos, inflables o semirrígidos, y la elección dependerá de la anatomía y destreza del paciente. La evidencia en pacientes con enfermedades neurológicas se limita a pacientes con lesiones de la médula espinal y muestra una alta tasa de satisfacción del 68-82% en estudios de seguimiento a largo plazo. El uso de una prótesis también podría ayudar a mejorar la fijación de una vaina de pene para la contención urinaria en hombres que anulan por micción refleja. Sin embargo, las complicaciones como la infección o la exposición ocurren con mayor frecuencia en pacientes con trastornos neurológicos que en la población general. Por lo tanto, el manejo de la vejiga, las sensaciones genitales y el riesgo de infección local deben evaluarse cuidadosamente antes de considerar esta opción quirúrgica en pacientes con enfermedad neurológica.

Eyaculación precoz

El tratamiento de la eyaculación deficiente se discute con mayor frecuencia en el contexto del tratamiento de fertilidad en lugar de estar específicamente relacionado con la disfunción sexual. Por lo tanto, los agentes para mejorar la eyaculación y el orgasmo durante la actividad sexual son escasos. El masaje prostático podría facilitar la emisión de espermatozoides. La estimulación vibratoria del pene, particularmente sobre la superficie ventral del pene y el frenillo, podría inducir la eyaculación refleja mediante la estimulación de la inervación pudenda aferente. Entre los pacientes con lesiones medulares, aquellos con una lesión completa por encima de T10 muestran una respuesta más favorable que aquellos con lesiones por debajo de T10, aunque se debe realizar previamente una evaluación de la disreflexia autonómica en caso de que la lesión esté por encima de T6. En caso de que la estimulación vibratoria del pene sea ineficaz, existen algunas evidencias que sugieren que la Midodrina oral, un agente α1-adrenérgico, puede ayudar. Sin embargo, la eficacia de este fármaco no se demostró en un estudio controlado aleatorio. Los enfoques invasivos, como la electroeyaculación transrectal y los procedimientos de recuperación de espermatozoides, podrían ser apropiados en pacientes con el deseo de paternidad cuando otras opciones no han tenido éxito.

La eyaculación precoz se puede abordar utilizando ISRS, en particular Dapoxetina, que ha sido autorizada para su uso en varios países. Sin embargo, este fármaco no se ha estudiado en pacientes con trastornos neurológicos. Se recomienda a los hombres que comiencen con 30 mg de Dapoxetina, que debe tomarse según sea necesario 1-3 h antes de la actividad sexual. La dosis se puede aumentar a 60 mg si es necesario. Los inhibidores de PDE5A también se han utilizado fuera de etiqueta para la eyaculación precoz, particularmente en pacientes con disfunción eréctil asociada, ya que relajan las vesículas seminales y los conductos deferentes. Los resultados de un metanálisis sugieren que el uso de Paroxetina en combinación con Tadalafilo o terapia conductual es más efectivo que la paroxetina sola para mejorar las relaciones sexuales con penetración satisfactorias. Los agentes anestésicos tópicos aplicados sobre la cabeza del pene también podrían ayudar con la eyaculación precoz. Además, la psicoterapia, las terapias conductuales y el asesoramiento sexual han demostrado ser útiles para controlar la eyaculación precoz en la población general, pero no específicamente en pacientes con trastornos neurológicos.

Disfunción sexual en mujeres

Las opciones terapéuticas para abordar las dificultades sexuales en las mujeres son escasas. En mujeres con lesiones de la médula espinal y entumecimiento perineal, se ha demostrado que la estimulación táctil de las zonas erógenas por encima del nivel espinal, como alrededor de la cavidad oral y los pezones, mejora la excitación y la capacidad de alcanzar un orgasmo. Se ha demostrado que el uso de estimulación sexual audiovisual y aparatos que administran succión vibratoria o de vacío sobre el clítoris mejoran la excitación y el orgasmo en mujeres con lesión de la médula espinal y esclerosis

múltiple. La piel y la mucosa vaginal deben ser inspeccionadas cuidadosamente por el médico antes de recomendar un dispositivo vibratorio. La estimulación vibratoria del cuello uterino también podría considerarse en mujeres con lesión completa de la médula espinal a través de la activación de la inervación vagal y toracolumbar.

Se ha demostrado que el entrenamiento muscular del suelo pélvico, combinado con la estimulación eléctrica intravaginal, mejora la capacidad de alcanzar un orgasmo en mujeres con inervación sacra preservada, lo que podría ser el resultado de una mejora del tono muscular pélvico y el flujo vascular local. Sin embargo, las mejoras en factores secundarios como la continencia urinaria también son plausibles. Los agentes lubricantes pueden desempeñar un papel cuando la sequedad vaginal interfiere con la actividad sexual. Las preparaciones tópicas de estrógeno, o el ospemifeno (un modulador selectivo oral del receptor de estrógeno), podrían considerarse para la dispareunia debido a la sequedad vaginal por atrofia vulvovaginal posmenopáusica.

Perspectivas de futuro

Se están siguiendo varias estrategias terapéuticas diferentes para tratar la disfunción sexual, aunque no específicamente en el contexto de la disfunción sexual neurogénica. La disfunción eréctil después de la prostatectomía radical es causada por una lesión en las fibras parasimpáticas post-ganglionares en el nervio cavernoso. Se han estudiado procedimientos restauradores de nervios, como la terapia con células madre derivadas del tejido adiposo, la terapia de ondas de choque extracorpóreas de baja intensidad, plasma rico en plaquetas y la estimulación eléctrica directa mediante implante médico, con informes anecdóticos que sugieren beneficios variables.

Las inyecciones de toxina botulínica en el tejido cavernoso dan como resultado la relajación del músculo liso cavernoso y una mejor congestión durante la excitación. Los estudios preliminares en pacientes con disfunción eréctil vasculogénica y neurogénica debido a lesión medular y prostatectomía sugieren posibles beneficios, que deben confirmarse en estudios más amplios. Se ha demostrado que la toxina botulínica inyectada en los músculos bulbospongiosos y la glándula prostática ayuda con la eyaculación precoz en estudios observacionales pequeños. Sin embargo, la efectividad de este enfoque en pacientes con enfermedad neurológica sigue siendo incierta.

La estimulación eléctrica de objetivos centrales y periféricos podría mejorar las funciones sexuales. Se demostró que la estimulación cerebral profunda en el pálido en pacientes con enfermedad de Parkinson mejora la función sexual global. Sin embargo, no estaba claro a partir de estos estudios observacionales si los beneficios se derivaban de una mejoría en las discapacidades relacionadas con la enfermedad de Parkinson que afectaban secundariamente las funciones sexuales. La estimulación eléctrica a nivel del generador espinal de la eyaculación podría ser una estrategia terapéutica para la disfunción eyaculatoria y orgásmica. Se ha demostrado que la estimulación transcutánea del nervio tibial, que se utiliza cada vez más para controlar los síntomas neurogénicos de la vejiga hiperactiva, mejora la eyaculación precoz en hombres y las funciones sexuales en mujeres con o sin síntomas urinarios. Se ha demostrado que la estimulación del nervio del clítoris mejora las funciones sexuales en las mujeres, mientras que la estimulación eléctrica transcutánea del nervio dorsal del pene se está explorando para ayudar con la eyaculación alterada. Sin embargo, la estimulación eléctrica directa de los músculos perineales durante la actividad sexual puede interferir con las contracciones rítmicas de los músculos bulbospongiosos, retrasando así la eyaculación. Los resultados preliminares de todos estos prometedores estudios observacionales deben justificarse en cohortes más grandes. Por lo tanto, el papel de la estimulación eléctrica para el manejo de las dificultades sexuales en pacientes con trastornos neurológicos sigue sin estar claro.

Los resultados después de los procedimientos quirúrgicos de anastomosis nerviosa son generalmente pobres. En dos estudios piloto, los investigadores investigaron la anastomosis del nervio ilioinguinal con el nervio del pene dorsal ipsilateral en pacientes masculinos con espina bífida o lesión de la médula espinal y alteración de la sensación genital. Los hallazgos mostraron restauración de la sensibilidad del glande y aumento de la satisfacción con la sexualidad sin pérdida de la función eréctil.

El deterioro de la sensación genital es un problema común en las mujeres, y los agentes tópicos liberadores de norepinefrina aplicados sobre la areola podrían mejorar la erección y la sensibilidad del pezón, facilitar la liberación de oxitocina y, por lo tanto, mejorar la excitación y los orgasmos. Los estudios que exploran la base neuronal de las sensaciones erógenas y los orgasmos podrían ayudar a identificar objetivos centrales que podrían usarse como biomarcadores para futuros estudios diagnósticos y terapéuticos.

Hentzen C et al. Approach and management to patients with neurological disorders reporting sexual dysfunction. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 6, P551-562, JUNE 01, 2022.
DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00036-9.

LA IMPORTANCIA DE LA GENÓMICA EN EL DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO DE LA DEMENCIA

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas continúan aumentando a medida que aumenta la esperanza de vida en todo el mundo. Si estas enfermedades pudieran diagnosticarse con precisión antes del inicio de los síntomas, se podrían desarrollar estrategias para proteger la neurodegeneración cerebral y permitir que los mecanismos de reparación neuroplástica endógenos y exógenos continúen manteniendo un nivel suficiente de función cognitiva. Sin embargo, un obstáculo importante para mejorar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es que la etiología sigue sin estar clara. Se han propuesto mecanismos patológicos de origen genético (mecanismos que involucran el alelo *APOE ε4*). Sin embargo, las mutaciones genéticas que podrían conducir a la enfermedad en formas no hereditarias de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas (casos esporádicos) son raras y diversas en la población general, lo que requiere análisis altamente avanzados de múltiples conjuntos de datos genéticos para vincular variantes raras con casos clínicamente confirmados. El mejor método para lograr este vínculo genético es el uso de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). GWAS anteriores en ratones transgénicos e individuos con enfermedad de Alzheimer han indicado la participación de genes asociados con la inflamación (como *TNF*) y la microglía (como *CD33* y *TREM2)* en la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Sin embargo, se han reportado nuevos *loci* en dos nuevos estudios.

En el primer estudio, **Bellenguez** y sus colegas informan de un metaanálisis de GWAS que incluyó datos genéticos del consorcio europeo del Biobanco de Alzheimer y Demencia, que comprende personas con enfermedad de Alzheimer diagnosticada clínicamente y controla individuos sin deterioro cognitivo. El estudio también incluyó datos genéticos de una cohorte de la enfermedad de Alzheimer proxy del conjunto de datos del Biobanco del Reino Unido, que comprende personas sin un diagnóstico clínico que informaron que tenían un padre con demencia. De 111 326 casos de enfermedad de Alzheimer clínicamente diagnosticados o proxy y 677 663 individuos de control, se identificaron un total de 75 *loci* de riesgo, que consisten en 33 *loci* que se han relacionado previamente con la enfermedad de Alzheimer y 42 *loci* nuevos. No se observó una superposición genética sustancial entre los *loci* que se sabe que están asociados con otros trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica, y los 42 *loci* recientemente identificados. Las vías moleculares asociadas con los 75 *loci* se relacionaron con la β amiloide, tau, metabolismo lipídico, endocitosis e inmunidad (alta expresión de genes microgliales). Además, se identificó una conexión con la vasculatura a través del locus receptor del factor de crecimiento epidérmico. Estos datos también se utilizaron para derivar una puntuación de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer. La predicción del riesgo para la enfermedad de Alzheimer mejoró cuando se calcularon los 75 *loci*, aunque el tamaño del efecto fue pequeño. La precisión de la puntuación de riesgo genético fue independiente del número de alelos *APOE ε4*.

En el segundo estudio, **Yang** y colegas informaron del difícil aislamiento y caracterización molecular de los tipos de células vasculares y perivasculares a partir de muestras de tejido cerebral humano congelado, que se obtuvieron de personas con enfermedad de Alzheimer y de individuos sin deterioro cognitivo.

Las células aisladas del hipocampo y la corteza frontal superior eran representativas de la barrera hematoencefálica e incluían tanto células vasculares como astrocitos. Yang y sus colegas informaron que la expresión de genes astrocíticos difería según la región del cerebro. Los autores también identificaron inflamación de fondo en las células endoteliales del hipocampo en las muestras de la enfermedad de Alzheimer. Estos datos sugieren que durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, algunas células vasculares cerebrales podrían sufrir desdiferenciación en el continuo funcional de la estructura arteria-capilar-vena, pero no forman nuevos tipos o subgrupos de células vasculares cerebrales. Sin embargo, los cambios en la estructura vascular y los genes fueron heterogéneos entre las regiones cerebrales en personas con enfermedad de Alzheimer, con una pérdida general en el número de núcleos de células vasculares cerebrales, lo que podría estar relacionado con alteraciones estructurales en la barrera hematoencefálica que se observan con frecuencia en personas con enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Yang y sus colegas anotaron que 30 de los 45 *loci* de riesgo con más probabilidades de conducir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas se asociaron con microglía en ratones transgénicos, mientras que en humanos estos 30 *loci* de riesgo se comparten entre la microglía y las células vasculares cerebrales. Este hallazgo sugiere que es probable que los marcadores de ratón sean poco predictivos de la patología humana, y se sabe que los modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer desarrollan una patología vascular limitada.

Estos dos estudios genéticos tienen limitaciones. Primero, la mayoría de los tejidos cerebrales humanos utilizados en GWAS se recolectan después de la muerte, y las personas con enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas tendrán neurodegeneración grave. En segundo lugar, las comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares, a menudo se desconocen o no se informan, lo que significa que las vías moleculares identificadas por GWAS podrían reflejar el cerebro tardío en lugar de los mecanismos patológicos cerebrales tempranos. En tercer lugar, se utilizó ARN nuclear en los dos estudios, que difiere en proporción con el ARN mensajero citoplasmático y no muestra la importancia de las proteínas sintetizadas y sus modificaciones post-traduccionales en la patología de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Esta limitación pone de relieve la necesidad de validación funcional de las variantes de riesgo.

Teniendo en cuenta la fuerte participación de la patología vascular informada en estos dos estudios, podría ser de interés comparar los datos genéticos para la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas con los datos genéticos de enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos y otras afecciones con un componente vascular. El análisis *in silico* podría ser una estrategia útil para identificar y posteriormente proponer la reutilización de los fármacos existentes para estas afecciones vasculares, que podrían alterar los factores de riesgo genéticos para la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas. Del mismo modo, las interacciones entre los genes y los factores ambientales aún no se han investigado a fondo. Por ejemplo, los homocigotos *APOE4* se asocian con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, pero la penetrancia no es del 100%. Por lo tanto, los factores ambientales pueden moderar o exacerbar el efecto de los riesgos genéticos.

A pesar de las limitaciones, estos dos nuevos estudios proporcionan información valiosa para posibles aplicaciones clínicas. En primer lugar, las mejoras continuas en GWAS y los métodos de aislamiento de tejidos permiten la identificación de variantes genéticas raras. Después de la validación funcional, estas nuevas variantes podrían incluirse en las puntuaciones de riesgo genético y en los marcos de diagnóstico que posteriormente podrían traducirse a la práctica clínica. Las variantes representan posibles nuevas dianas terapéuticas que podrían investigarse en modelos de la enfermedad de Alzheimer. En segundo lugar, ambos estudios destacan la importancia de la inflamación y las alteraciones vasculares en la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas, lo que podría apuntar a posibles nuevos tratamientos que se dirijan a estos procesos biológicos. La identificación de factores de riesgo genéticos novedosos y raros para la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas es un motor sólido para el desarrollo de herramientas de diagnóstico precisas y estrategias de protección que, si se aplican al principio del curso de la enfermedad, podrían conducir a una reducción en la incidencia de estas enfermedades en el futuro, tal como sostienen **Boris Decourt** y **Marwan N. Sabbagh** en un comentario del 10 de junio en *Lancet Neurology*.

Bellenguez C et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. Nat Genet. 2022; 54: 412-436

Boris Decourt B, Sabbagh MN. The importance of genomics in advancing the diagnosis and treatment of dementia. Lancet Neurology, June 10, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00234-4.

Yang AC et al. A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk. Nature. 2022; 603: 885-892

USO Y ABUSO DE ANTIPSICÓTICOS: EL JUEGO TORPE DE LA DOSIS, IGNORANDO LA FARMACOGENÉTICA INDIVIDUAL DEL PACIENTE

El reciente estudio de **Heidi Taipale** y sus colegas plantea la cuestión crucial de lo que realmente podemos aprender de los estudios de efectividad en el mundo real sobre el uso de dosis bajas de antipsicóticos. En su análisis de una base de datos nacional, Taipale y sus colegas informan un mayor riesgo de rehospitalización asociado con períodos de tiempo en los que los pacientes reciben dosis bajas de antipsicóticos (risperidona equivalente a < 4.5 mg por día) o dosis inferiores a la dosis estándar en comparación con los períodos de tiempo en que los pacientes reciben dosis estándar (4.5-5.5 mg por día de risperidona equivalente). Taipale y sus colegas sugieren que una baja eficacia de dosis bajas podría explicar un mayor riesgo de rehospitalización. Pero esta interpretación requiere cautela, según **Fabrice Berna**, del I*nstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, y del Departamento de Psiquiatría del *Strasbourg University Hospita*l, en Strasbourg, Francia.

En los pacientes que no recayeron durante el seguimiento de 5 años, no se informó la proporción de períodos de tiempo en los que los pacientes recibieron dosis bajas o dosis inferiores a la dosis estándar. En pacientes con una o dos recaídas, las dosis diarias definidas más bajas y más altas se asociaron con un aumento significativo de la rehospitalización. Debido a que los datos observacionales del mundo real no pueden descartar factores de confusión, siendo los más importantes el paciente y el psiquiatra, y la compleja interacción entre los dos, podría interpretarse a partir de estos resultados que los psiquiatras adaptan la dosis para sus pacientes en función de su estado clínico. Esta interpretación se alinea con el hecho de que casi todos los ensayos en curso que investigan la relación beneficio-riesgo de la reducción de la dosis de antipsicóticos incluyen solo pacientes estabilizados con síntomas residuales.

Con el conocimiento de que la dosis media administrada a pacientes con una o más recaídas fue superior a 1.2 dosis diarias definidas (6 mg por día de risperidona equivalente), Taipale y colegas sugieren identificar subgrupos de pacientes que probablemente se beneficien de dosis bajas. Muestran que 2309 (43.0%) de 5367 pacientes nunca recayeron, 1931 (35.9%) tuvieron una o dos recaídas, y 1127 (21.1%) tuvieron tres o más. Una interpretación trivial podría ser que no todos los pacientes son iguales. Este punto de vista habla en contra del modelo clásico de estadificación de la esquizofrenia, pero se alinea con la idea de que el espectro de la esquizofrenia podría incluir múltiples fenotipos con cursos y respuestas específicos al tratamiento. De estos, las psicosis cicloides son fenotipos psicóticos validados del curso recurrente-remitente de por vida. Las psicosis cicloides representan el 15-20% de todas las psicosis endógenas, y se diferencian fácilmente de los fenotipos progresivos y puramente progresivos recurrentes durante un seguimiento de 30 años. Por ejemplo, en un estudio observacional realizado 13 años después de un primer episodio psicótico, los pacientes con psicosis cicloides fueron tratados con dosis bajas (2.1 mg equivalentes de risperidona, o 0.42 dosis diarias definidas), y 6 (18.2%) de 33 habían interrumpido los antipsicóticos. Un metanálisis ha demostrado que tanto los síntomas negativos como la cognición mejoraron después de la reducción de la dosis. Por lo tanto, las observaciones de Taipale no

deben interpretarse como evidencia en contra de la reducción de la dosis, pero sugieren que los enfoques de estratificación de pacientes para la reducción de la dosis, en los que los fenotipos de por vida como las psicosis cicloides, podrían ser de interés.

Taipale H et al. Real-world effectiveness of antipsychotic doses for relapse prevention in patients with first-episode schizophrenia in Finland: a nationwide, register-based cohort study. Lancet Psychiatry. 2022; 9: 271-279.

Berna F et al. Real-world effectiveness studies of low doses of antipsychotics. Lancet Psychiatry 9, ISSUE 7, P536, JULY 01, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00107-9.

TOXICIDAD DE CLOZAPINA

La clozapina es una excelente terapia para la esquizofrenia resistente al tratamiento, pero generalmente se considera un fármaco relativamente tóxico, particularmente después de 1975, cuando la agranulocitosis se describió por primera vez como un efecto adverso grave. En 1989, la FDA aprobó la clozapina, pero requirió que se monitorizaran los recuentos semanales de glóbulos blancos en todos los pacientes que la recibieron. En 2005, después de revisar los datos de clozapina de la FDA, **Moore** y sus colegas encontraron que se habían producido 3277 muertes o desenlaces graves no fatales en pacientes que tomaban clozapina entre 1998 y 2005, lo que convierte a la clozapina en el tercer medicamento más tóxico en los Estados Unidos. Sin embargo, no se describieron reacciones adversas a la clozapina. Los prescriptores de clozapina en todo el mundo son conscientes del riesgo de agranulocitosis, ya que han notificado más de 30 000 casos de riesgo potencial a la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, que incluye datos de todas las agencias nacionales de medicamentos, según **De León**.

Jari Tiihonen y colegas estudiaron los datos del registro finlandés de personas con esquizofrenia de 2000 a 2017 y comentaron la importancia relativa de 37 muertes asociadas con neoplasias hematológicas malignas frente a solo tres muertes asociadas con agranulocitosis en pacientes expuestos a clozapina. Estas tres muertes asociadas con la agranulocitosis no son la comparación más adecuada para la letalidad en estos pacientes. Después de que la monitorización del recuento de glóbulos blancos se convirtió en estándar, las muertes asociadas con la agranulocitosis disminuyeron en relación con las muertes atribuidas a otras reacciones adversas a medicamentos con clozapina. Desde el año 2000, 433 muertes en todo el mundo en pacientes expuestos a clozapina se atribuyeron a la agranulocitosis en comparación con 1992 por neumonía o 484 por miocarditis. En Finlandia, se han notificado cinco muertes asociadas con agranulocitosis desde 2000, una tasa de sólo el 0.9% (cinco de 555 informes de agranulocitosis en pacientes con clozapina).

Es necesario comparar una tasa de eventos de 61 casos de neoplasias hematológicas malignas por cada 100 000 años-persona en pacientes finlandeses que habían tomado clozapina con las frecuencias mundiales mucho más altas y la letalidad de la neumonía y la miocarditis asociadas con la clozapina. En todo el mundo, la neumonía es particularmente frecuente y letal en pacientes expuestos a clozapina, aunque no hay certeza de que estas muertes puedan explicarse por clozapina. Según un análisis de los datos del registro danés, una vez iniciada la clozapina, la tasa de incidencia anual de neumonía es del 1.4%. Algunos países consideran que una tasa media de miocarditis del 3% en pacientes expuestos a clozapina es normal. Según la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, más pacientes expuestos a clozapina han muerto de miocarditis que de agranulocitosis desde 2000. En la discusión de los análisis de riesgo-beneficio para la prescripción de clozapina en Finlandia, el riesgo y la letalidad de la neoplasia hematológica maligna deben compararse con el riesgo y la letalidad de la neumonía y la miocarditis. Los prescriptores finlandeses de clozapina parecen estar muy por debajo de la notificación de neumonía y miocarditis a su agencia de medicamentos, aunque estos datos deberían estar disponibles en el registro finlandés.

En aras de aumentar la seguridad de la clozapina en todo el mundo, los prescriptores y las agencias de medicamentos no solo deben centrarse en las neoplasias hematológicas malignas, sino también en la prevención, identificación y tratamiento de la miocarditis y la neumonía.

A estos comentarios de De León et al, **Schulte** et al añadieron otros. El estudio nacional de seguimiento de 12 años de casos y controles de pacientes con esquizofrenia en Finlandia realizado por Tiihonen y colegas encontró mayores probabilidades de neoplasias hematológicas malignas en los usuarios de clozapina en comparación con los usuarios de otros fármacos antipsicóticos. Los autores reconocen que la diferencia de riesgo absoluto (0.2%) es pequeña en comparación con la reducción del riesgo absoluto observada anteriormente en la mortalidad por todas las causas (10.0%). Sin embargo, los autores recomiendan que los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos de advertencia de neoplasias hematológicas malignas. Además de aconsejar a los médicos de salud mental que estén atentos a los signos y síntomas tempranos de las neoplasias hematológicas malignas, los autores también recomiendan monitorizar el hemograma completo en lugar de solo el recuento de neutrófilos para detectar las neoplasias hematológicas malignas.

Al Grupo de Colaboración Holandés de Clozapina (DCCG) le preocupa que este consejo aumente la llamada fobia a la clozapina en pacientes, cuidadores y médicos de salud mental, aumentando así la prescripción insuficiente de clozapina en los pacientes y aumentando involuntariamente la mortalidad en pacientes para quienes está indicada la clozapina. En opinión de Schulte et al, los pacientes y cuidadores no necesitan ser informados activamente sobre el pequeño aumento en el riesgo de neoplasias hematológicas malignas asociadas con la clozapina. La información sobre los riesgos en los primeros meses (por ejemplo, agranulocitosis y miocarditis) y durante el tratamiento a largo plazo (diabetes, dislipidemia, hipertensión e íleo paralítico) es suficiente. Se debe enfatizar la menor mortalidad por todas las causas en los usuarios de clozapina. Si se plantea el tema del pequeño aumento en el riesgo de neoplasias hematológicas malignas en los usuarios de clozapina, los pacientes y sus cuidadores también deben ser informados sobre el mejor pronóstico en los usuarios de clozapina (32.9% de mortalidad en pacientes con uso continuo de clozapina frente al 50.7% en los usuarios no clozapina en las cohortes investigadas).

Sobre la base de la instalación en línea de uso frecuente del DCCG para profesionales que buscan asesoramiento, se estima que la mayoría de los usuarios ambulatorios de clozapina a largo plazo en los Países Bajos reciben monitorización de WBC cuatro veces al año. La razón es que después de los primeros 6 meses de tratamiento, la mortalidad causada por la agranulocitosis inducida por clozapina es aproximadamente la misma que la mortalidad asociada con otros medicamentos (por ejemplo, mianserina o fenilbutazona) y con la vida en general (por ejemplo, accidentes de tráfico u ocupacionales). De acuerdo con las regulaciones de la FDA de 2015, la guía holandesa también reemplaza el recuento de glóbulos blancos más granulocitos con un recuento absoluto de neutrófilos. Aunque hacer un hemograma completo, como sugieren Tiihonen y sus colegas, podría detectar algunos casos de neoplasia hematológica maligna antes de hacer solo un recuento de granulocitos, queda por demostrar que esta ganancia no se ve compensada por la desventaja de las pruebas falsas positivas seguidas de procedimientos invasivos como una biopsia de médula ósea.

Muchas de estas controversias y debates de salón, con el estímulo subterráneo de la industria farmacéutica, podrían eliminarse con el estudio farmacogenético del paciente para saber quién es candidato y quien no lo es a recibir clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia.

De Leon J et al. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. Schizophr Bull. 2020; 46: 1-3.

Moore TJ et al. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. Arch Intern Med. 2007; 167: 1752-1759.

Tiihonen J et al. Long-term treatment with clozapine and other antipsychotic drugs and the risk of haematological malignancies in people with schizophrenia: a nationwide case-control and cohort study in Finland. Lancet Psychiatry. 2022; (published online March 22.)

https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00044-X.
Peter FJ Schulte PFJ et al. Clozapine and the risk of haematological malignancies. Lancet Psychiatry, Issue 9, ISSUE 7, P538-539, JULY 01, 2022.DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00149-3.

BRECHA EDUCATIVA SECULAR EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

El logro educativo se asocia con el bienestar y la salud, pero los pacientes con esquizofrenia alcanzan niveles más bajos de educación que las personas sin ella. Varias intervenciones efectivas pueden mejorar esta situación. Sin embargo, la magnitud de la brecha educativa en la esquizofrenia y su cambio a lo largo del tiempo no están claros.

Nicolás A. Crossley y colegas, del Departamento de Psiquiatría de Universidad Pontificia Católica de Chile, en Santiago, realizaron una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó todos los estudios que informaron sobre pacientes con esquizofrenia (de edad media ≥18 años) y que describieron el número de años de educación de los participantes, con o sin controles sanos.

De 32 593 referencias iniciales, se incluyeron 3321 estudios que informaron sobre 318 632 pacientes junto con 138 675 controles sanos (170 941 mujeres y 275 821 hombres de estudios que describieron sexo o género; no se recopilaron datos sobre el origen étnico). El nivel educativo de los pacientes aumentó con el tiempo, reflejando el de los controles. Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia en países de altos ingresos tuvieron 19 meses menos de educación que los controles. Esta brecha se mantuvo estable a lo largo de las décadas; la tasa de cambio en el número total de años de educación en el tiempo no fue significativa. Para los pacientes en países de ingresos bajos y medianos, la brecha educativa fue significativamente menor que en los países de ingresos altos (menor en 0.72 años); sin embargo, hubo evidencias de que esta brecha se fue ampliando a lo largo de los años, acercándose a la de los países de ingresos altos (variación anual: –0.024 años).

Los pacientes con esquizofrenia se han enfrentado a una desigualdad persistente en el logro educativo en el último siglo, a pesar de los avances en el tratamiento psicosocial y farmacológico. Reducir esta brecha debería convertirse en una prioridad para mejorar sus resultados funcionales.

Crossley NA et al. The enduring gap in educational attainment in schizophrenia according to the past 50 years of published research: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurology 9 (7):565-573, JULY 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00121-3.

TROMBECTOMÍA EN ICTUS

En todos los ensayos que muestran el beneficio de la trombectomía para el accidente cerebrovascular, se administró alteplasa intravenosa como tratamiento concomitante a todos los pacientes. Se desconoce si la trombectomía sola es igual o más efectiva que la alteplasa intravenosa más trombectomía si la intervención endovascular se puede realizar de inmediato. Varios ensayos controlados aleatorios contemporáneos compararon la trombectomía sola con la alteplasa intravenosa más la trombectomía. Dos ensayos de China (DIRECT-MT y DEVT) encontraron que, dados los márgenes de no inferioridad seleccionados, la trombectomía sola no fue inferior a la alteplasa intravenosa más trombectomía, mientras que los ensayos de Japón (SKIP) y Europa (MR CLEAN-NO IV) no pudieron mostrar no inferioridad. La heterogeneidad entre los estudios de la población de pacientes, la etiología del accidente cerebrovascular y la organización del flujo de trabajo podrían explicar estas diferencias. Un metanálisis a nivel de estudio que sintetizó el resultado primario de los cuatro ensayos concluyó que la trombectomía sola no es inferior a la alteplasa intravenosa más la trombectomía, considerando la mayoría de los márgenes de no inferioridad propuestos en la literatura. Sin embargo, la no inferioridad según el margen más conservador sugerido por una encuesta de expertos en accidente cerebrovascular no fue mostrado. En consecuencia, no existe un criterio clínico en cuanto a si se puede omitir la alteplasa intravenosa antes de la trombectomía, y los datos de pacientes de Europa y América del Norte son escasos. Por lo tanto, se necesitan pruebas adicionales de ensayos clínicos controlados aleatorios que incluyan pacientes europeos y canadienses y que tengan criterios estrictos de inclusión y exclusión para evaluar más a fondo si la trombectomía sola es al menos tan efectiva y segura como la alteplasa intravenosa más la trombectomía.

El grupo de **Urs Fischer**, del *Department of Neurology*, *University Hospital Basel*, en Basilea, Suiza y colegas estudiaron si la trombectomía sola no sería inferior a la alteplasa intravenosa más la trombectomía en pacientes que presentaban accidente cerebrovascular isquémico agudo. En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de resultados ciegos en Europa y Canadá, se reclutaron pacientes con accidente cerebrovascular debido a la oclusión de grandes vasos confirmada con TC o angiografía por resonancia magnética ingresada en centros endovasculares. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a través de un servidor web centralizado utilizando un método de minimización determinista para recibir trombectomía stent-retriever sola o alteplasa intravenosa más trombectomía stent-retriever. En ambos grupos, la trombectomía se inició lo más rápido posible con cualquier dispositivo de revascularización de stent-retriever solitario disponible comercialmente (*Medtronic*, *Irvine*, CA, EE. UU.). En el grupo de tratamiento combinado, la alteplasa intravenosa (0.9 mg/kg de peso corporal, dosis máxima de 90 mg por paciente) se administró lo antes posible después de la aleatorización durante 60 min con el 10% de la dosis calculada administrada como bolo inicial. El resultado binario primario fue una puntuación de 2 o menos en la escala de Rankin modificada a los 90 días. Se evaluó la no inferioridad de la trombectomía sola *versus* la alteplasa intravenosa más la trombectomía en todos los pacientes asignados al azar.

Entre el 29 de noviembre de 2017 y el 7 de mayo de 2021, se examinaron 5215 pacientes y se asignaron al azar 423, de los cuales 408 (201 trombectomía sola, 207 alteplasas intravenosas más trombectomía) se incluyeron en el análisis primario de eficacia. Una puntuación modificada de la escala de Rankin de 0-2 a los 90 días fue alcanzada por 114 (57%) de 201 pacientes asignados a trombectomía sola y 135 (65%) de 207 pacientes asignados a alteplasa intravenosa más trombectomía. Se produjo hemorragia intracraneal sintomática en cinco (2%) de 201 pacientes sometidos a trombectomía sola y siete (3%) de 202 pacientes que recibieron alteplasa intravenosa más trombectomía. La reperfusión exitosa fue menos frecuente en pacientes asignados a trombectomía sola (182 [91%] de 201 vs 199 [96%] de 207).

La trombectomía sola no demostró ser inferior a la alteplasa intravenosa más la trombectomía y dio lugar a una disminución de las tasas de reperfusión. Estos resultados no apoyan la omisión de la alteplasa intravenosa antes de la trombectomía en pacientes con ictus.

Fischer U et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. Lancet 400 (10346):104-115, JULY 09, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00537-2

PAUTAS DE MANEJO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

Las guías actualizadas para manejo de la hemorragia cerebral se basan en los hallazgos de varios ensayos clínicos recientes patrocinados por la *American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)*.

La hemorragia intracerebral (ICH) sigue siendo una forma mortal de accidente cerebrovascular. La mortalidad a los 90 días oscila entre el 15% y el 40%. Debido al aumento de la edad de la población y el uso de anticoagulantes y los mayores efectos en las comunidades pobres y minoritarias, la AHA/ASA compiló estas recomendaciones basadas en la evidencia, actualizadas a partir de 2015 (NEJM JW Neurol agosto de 2015 y Accidente cerebrovascular 2015; 46: 2032).

Recomendaciones

Utilice la angiografía por tomografía computarizada y considere la venografía para excluir las causas macrovasculares o la trombosis venosa cerebral en los siguientes casos: Pacientes con ICH espontánea lobar y edad <70 años, fosa profunda/posterior ICH espontánea y edad <45 años, o fosa profunda/posterior y edad de 45 a 70 años sin antecedentes de hipertensión. (Clase I)

En pacientes con hemorragia intraventricular espontánea y sin hemorragia parenquimatosa detectable, utilice una angiografía por sustracción digital intraarterial con catéter (para excluir una causa macrovascular). (Clase I)

La resonancia magnética y la angiografía por resonancia magnética se pueden considerar en pacientes con ICH espontánea y CTA/venografía negativa, para establecer una causa no farmacovascular de ICH. (Clase IIa)

Cuando administre tratamiento para disminuir la presión arterial de forma aguda en pacientes con ICH espontánea, titule cuidadosamente para garantizar un control continuo y sostenido de la presión arterial. (Clase IIa)

En pacientes con ICH espontánea de gravedad leve a moderada y presión arterial sistólica (PAS) entre 150 y 220 mm Hg en el momento de la presentación, el objetivo de mantener la PAS entre 130 y 150 mm Hg (objetivo, 140 mm Hg) es seguro y puede mejorar los resultados funcionales. (Clase IIb)

En pacientes con ICH espontánea asociada a antagonistas de la vitamina K y relación internacional normalizada (INR) ≥2.0, el concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores es preferible al plasma fresco congelado para una rápida corrección del INR y limitar la expansión del hematoma. (Clase I)

No proporcione transfusiones de plaquetas a pacientes con ICH espontánea que estén siendo tratados con aspirina a menos que se planifique una cirugía de emergencia. (Clase III)

En pacientes con ICH espontánea, proporcionar atención en una unidad especializada de pacientes hospitalizados (por ejemplo, accidente

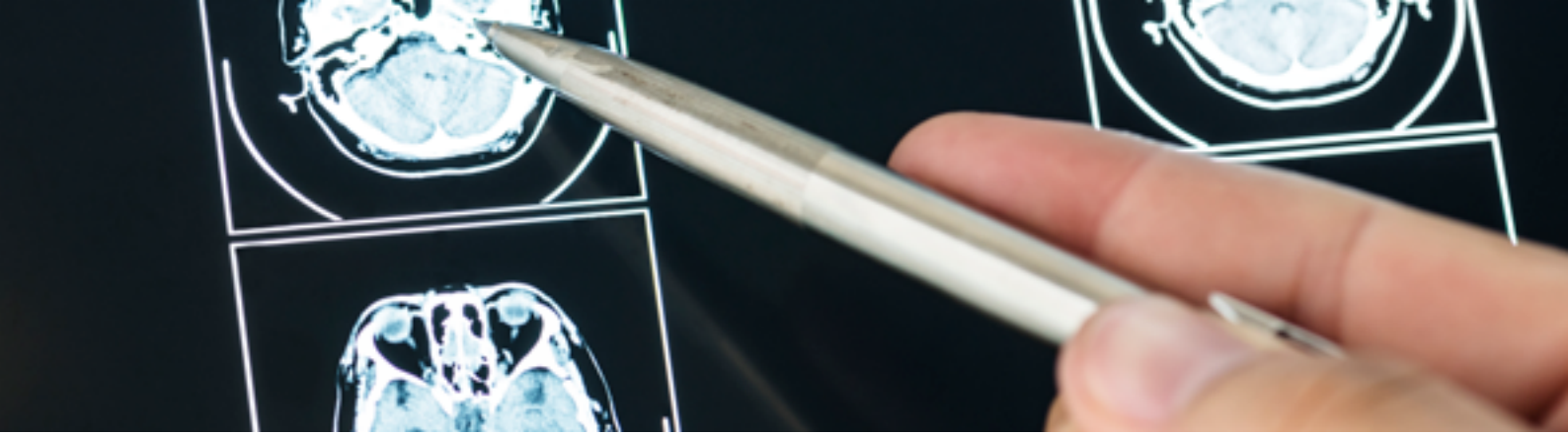
cerebrovascular) con un equipo multidisciplinario para mejorar los resultados. (Clase I)

En pacientes con ICH espontánea que no son ambulatorios, la heparina no fraccionada en dosis bajas o la heparina de bajo peso molecular pueden reducir el riesgo de embolia pulmonar. (Clase IIa)

En pacientes individuales con ICH espontánea, la puntuación de gravedad basal no debe ser el único predictor utilizado para el pronóstico o para considerar limitar el tratamiento de soporte vital. (Clase III)

Greenberg SM et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2022 May 17; [e-pub]. (https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407)

Chaturvedi A. Intracerebral Hemorrhage Guidelines 2022: Key New Aspects. New Engl J Med./Journal Watch, Jun 28, 2022.



MORTALIDAD POR ICTUS

Algunos estudios han encontrado tasas más altas de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes negros no hispanos (NHB) e hispanos en relación con pacientes blancos no hispanos (NHW). Se sabe menos con respecto a la mortalidad según el subtipo de accidente cerebrovascular. **Tarko** et al investigaron la mortalidad a los 30 días y la mortalidad a largo plazo (más allá de 1 año) en el *Veterans Affairs System* de Estados Unidos. Se identificaron casos entre 2002 y 2012; la muerte se registró mediante un registro nacional. La tasa de mortalidad se identificó en diferentes períodos de tiempo, incluso dentro de los 30 días, hasta 365 días y más allá de 1 año. Las tasas de mortalidad se compararon por grupo racial/étnico y según el subtipo de accidente cerebrovascular, incluido el accidente cerebrovascular isquémico (IS), la hemorragia intracerebral (ICH) y la hemorragia subaracnoidea (HSA).

Durante el período de estudio, se identificaron 37 790 pacientes (edad media, 67 años; 98% hombres). Los pacientes con NHB eran más jóvenes que los pacientes con NHW para todos los subtipos de accidente cerebrovascular, incluida una notable brecha de edad de 7 años para ICH (pacientes con NHW, 68 años; Pacientes con NHB, 61 años). La mortalidad por IS a los 30 días fue menor para NHB que para NHW y pacientes hispanos (4.5%, 6.2% y 7.1%, respectivamente). Sin embargo, la mortalidad por ICH a los 30 días fue aproximadamente un 3% mayor para los pacientes con NHB que para los pacientes con NHW (23% frente a 20%). Más allá de 1 año, la mortalidad fue similar en todos los grupos para IS e ICH. Después de la HSA, los pacientes hispanos tuvieron una tasa de mortalidad más alta que los pacientes con NHW a los 30 días, pero no más allá de 1 año.

Este estudio proporciona información útil sobre las diferencias entre los diferentes grupos raciales/étnicos y la mortalidad por subtipos de accidente cerebrovascular. La tasa de mortalidad más baja a los 30 días para los pacientes con NHB con accidente cerebrovascular isquémico podría deberse a una mayor tasa de infarto de vasos pequeños y, potencialmente, a un menor uso de órdenes de no reanimación, como lo sugieren estudios anteriores. La edad más joven y la tasa de mortalidad más alta para los pacientes con NHB con ICH sugieren fuertemente la necesidad de mejorar el control de la presión arterial. Los hallazgos sobre la HSA en pacientes hispanos se basaron en números pequeños, pero deben estudiarse más a fondo.

Tarko L et al. Racial and ethnic differences in short- and long-term mortality by stroke type. Neurology 2022 Jun; 98:e2465. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200575).

Chaturvedi S. Short- and Long-Term Stroke Mortality Varies by Race and Ethnicity. New Engl J Med./Journal Watch, Jun 28, 2022.

RIESGO DE SANGRADO CEREBRAL EN ADULTOS CON ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO O ICTUS ISQUÉMICO

Las mujeres jóvenes tienen una tasa significativamente más alta de sangrado que los hombres jóvenes, aunque la mayoría de los eventos hemorrágicos son menores.

Dado que la mayoría de los pacientes inscritos en ensayos de tratamiento antitrombótico para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular son mayores, la validez de las extrapolaciones a pacientes jóvenes con accidente cerebrovascular no está clara, especialmente porque tanto los riesgos de hemorragia como los eventos isquémicos recurrentes y el equilibrio entre estos riesgos pueden ser distintos y acumularse durante muchos años más.

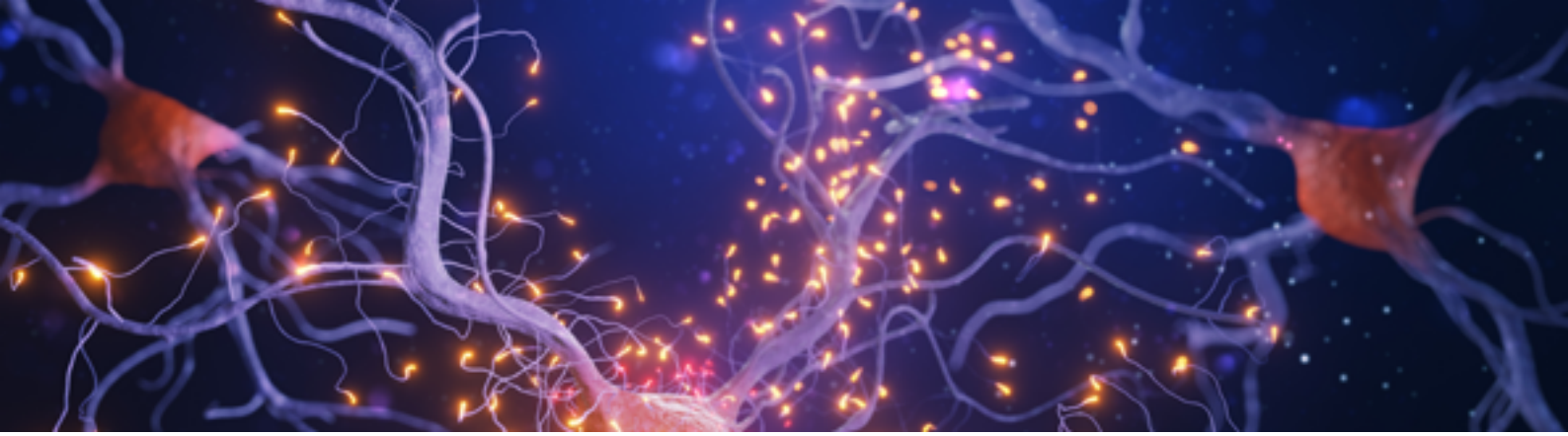
Para evaluar el sangrado y el accidente cerebrovascular secundario en pacientes más jóvenes, **Verhoeven** et al analizaron un subconjunto de 544 pacientes de 18 a 50 años del estudio FUTURE (Seguimiento de pacientes con ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular y evaluación de factores de riesgo no dilucidados), incluidos 185 con ataque isquémico transitorio (AIT; 34%) y 359 con primer accidente cerebrovascular isquémico (66%).

Durante una media de 9.6 años de seguimiento, el riesgo a 10 años para el resultado primario de hospitalizaciones, visitas al departamento de emergencias o visitas ambulatorias por eventos hemorrágicos (incluido el sangrado espontáneo, relacionado con el trauma y el trastorno relacionado con la cirugía) fue del 21.8%. Las mujeres tenían un mayor riesgo de sangrado que los hombres (en gran parte impulsado por eventos hemorrágicos ginecológicos), al igual que las que tenían de 40 a 49 años de edad en comparación con las pacientes más jóvenes. La mayoría de los eventos hemorrágicos (76%) fueron menores. El riesgo a 10 años para el resultado secundario de eventos isquémicos (accidente cerebrovascular recurrente, AIT, infarto de miocardio o enfermedad arterial periférica) fue del 33.9%; casi un tercio de ellos eran AIT. Tanto el riesgo de sangrado como el de eventos isquémicos fueron más altos en el primer año después del evento inicial.

Aunque la definición de eventos hemorrágicos utilizada en este estudio fue amplia e incluyó traumatismos y hemorragias quirúrgicas, y el tipo y la duración de la terapia antitrombótica aplicada fue a discreción de los médicos tratantes, estos riesgos altos y acumulativos apoyan la idea de evaluar directamente si la terapia antitrombótica de por vida es realmente necesaria para todos los pacientes jóvenes con accidente cerebrovascular o si se puede identificar una subpoblación de pacientes de bajo riesgo que podría tratarse de forma segura con terapia antitrombótica a corto plazo.

Verhoeven JI et al. Long-term risk of bleeding and ischemic events after ischemic stroke or transient ischemic attack in young adults. Neurology 2022 Jun 2; [e-pub]. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200808)

Kim AS. Long-Term Risks of Bleeding in Young Adults with TIA or Ischemic Stroke. New Engl J Med./Journal Watch, Jun 27, 2022.



FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN ICTUS ISQUÉMICO

Los factores de riesgo vascular son sustancialmente más comunes en pacientes jóvenes negros con accidente cerebrovascular, pero la relación exponencial entre el número de factores de riesgo vascular y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico es similar en ambos grupos.

La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en adultos jóvenes está aumentando, un cambio atribuible, al menos en parte, a la creciente prevalencia de factores de riesgo vascular en grupos de edad más jóvenes. No está claro hasta qué punto el exceso de riesgo de accidente cerebrovascular observado en las personas negras, particularmente en los adultos jóvenes negros, también está impulsado por las diferencias en la prevalencia de múltiples factores de riesgo vascular concurrentes entre los adultos jóvenes negros y blancos. Para arrojar luz sobre esta pregunta, **Mehndiratta** et al identificaron 1034 casos incidentes de accidente cerebrovascular isquémico de 15 a 49 años de edad en un área urbana y 1091 controles sin accidente cerebrovascular emparejados por edad, sexo y región de residencia, y para la mayoría de los casos por raza también, inscritos como parte del Estudio de Prevención de Accidentes Cerebrovasculares en Adultos Jóvenes desde 1992 hasta 2007.

Cada factor de riesgo vascular individual examinado (tabaquismo actual, diabetes mellitus, hipertensión y obesidad), así como el bajo nivel de educación (<12 años) fue más frecuente entre los pacientes negros que entre los blancos. Las personas negras tenían aproximadamente 6 veces más probabilidades que las personas blancas de tener los 4 factores de riesgo, y se observó un mayor número de factores de riesgo en hombres en comparación con mujeres. La incidencia de accidentes cerebrovasculares aumentó exponencialmente a medida que aumentaba el número de factores de riesgo vascular tanto para las personas negras como para las blancas.

Estos datos sugieren que las disparidades en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en adultos jóvenes negros *versus* blancos se explican, al menos parcialmente, por una mayor prevalencia y co-ocurrencia de factores de riesgo vascular. Por lo tanto, se esperaría que las intervenciones para reducir las disparidades en los factores de riesgo vascular para los adultos negros jóvenes, ya sea abordando los objetivos del sector de la salud o los determinantes estructurales y sociales de los factores de salud, produzcan mejoras en la equidad en la salud para el accidente cerebrovascular isquémico.

Mehndiratta P et al. Differences in multiple risk factors between Black and white individuals with young-onset ischemic stroke. Neurology 2022 May 25; 10.1212/WNL.0000000000200706; [e-pub]. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200706)

Kim AS. Vascular Risk Factors Among Black Vs. White Young Adults with Ischemic Stroke. New Engl J Med./ Journal Watch, Jun 22, 2022.

EPTINEZUMAB PARA TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

La migraña es un trastorno neurológico común e incapacitante que impone una carga sustancial a los individuos y a la sociedad. El tratamiento preventivo para la migraña se recomienda para pacientes a quienes los ataques de migraña causan un deterioro funcional sustancial y una calidad de vida reducida, pacientes que tienen al menos 2-4 días de migraña por mes, pacientes en quienes los tratamientos agudos están contraindicados y pacientes en los que los tratamientos agudos anteriores han fallado o aquellos que tienen riesgo de uso excesivo de medicamentos. Algunos sistemas de atención médica pueden requerir que los pacientes con migraña hayan tenido múltiples fallos en el tratamiento preventivo antes de que se les pueda ofrecer un tratamiento preventivo con uno de los anticuerpos monoclonales más nuevos del péptido relacionado con el gen *CGRP*, lo que retrasa la recepción de un tratamiento potencialmente efectivo para algunos pacientes.

El anticuerpo monoclonal eptinezumab, que se dirige al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ha mostrado efectos preventivos de la migraña a partir del día siguiente a la infusión y una seguridad y tolerabilidad aceptables en los ensayos de fase 3, pero no se examinaron los beneficios en las subpoblaciones de pacientes con fracasos previos del tratamiento preventivo. **Messoud Ashina**, del Departamento de Neurología en el *Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup Faculty of Health and Medical Sciences*, en la Universidad de Copenhagen, Dinamarca, y colegas, investigaron la seguridad y eficacia de eptinezumab para la prevención de la migraña en adultos con migraña y de dos a cuatro fracasos previos del tratamiento preventivo.

DELIVER fue un ensayo multicéntrico, multibrazo, de fase 3b que comprendió un período doble ciego controlado con placebo de 24 semanas y una extensión ciega por dosis de 48 semanas. Reclutaron adultos con migraña episódica o crónica con al menos 4 días mensuales de migraña (según las directrices de la Sociedad Internacional de Cefaleas) y documentaron evidencias de dos a cuatro fracasos previos del tratamiento preventivo en los últimos 10 años, de 96 ubicaciones de estudio en Europa (n=93) y los Estados Unidos (n=3). Los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) a través de un sistema de aleatorización centralizado, estratificado por días de cefalea mensual basal y país, a eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg o placebo. El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio desde el inicio en los días medios mensuales de migraña (capturados mediante un diario electrónico) en las semanas 1 a 12, evaluado en el conjunto de análisis completo.

Entre el 1 de junio de 2020 y el 7 de octubre de 2021, 891 individuos fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (población de seguridad; eptinezumab 100 mg n=299 [34%], eptinezumab 300 mg n=294 [33%], placebo n= 298 [33%]). 865 pacientes completaron el período controlado con placebo. El cambio desde el inicio hasta las semanas 1-12 en los días medios mensuales de migraña fue de –4.8 con eptinezumab 100 mg, –5.3 con eptinezumab 300 mg, y –2.1 con placebo. La diferencia con placebo en el cambio en la media mensual de los días de migraña desde el inicio fue significativa con eptinezumab 100 mg y eptinezumab 300 mg. Los eventos adversos emergentes del

tratamiento ocurrieron en 127 (42%) de 299 pacientes en el grupo de eptinezumab 100 mg, en 120 (41%) de 294 en el grupo de eptinezumab 300 mg y en 119 (40%) de 298 en el grupo de placebo. El evento adverso emergente del tratamiento más común fue COVID-19 (20 [7%] de 299 pacientes en el grupo de eptinezumab 100 mg, 17 [6%] de 294 en el grupo de eptinezumab 300 mg y 16 [5%] de 298 en el grupo de placebo). Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes (cinco [2%] de 299 en el grupo de eptinezumab 100 mg, siete [2%] de 294 en el grupo de eptinezumab 300 mg, cuatro [1%] de 298 en el grupo de placebo) e incluyeron reacción anafiláctica (eptinezumab 300 mg n=2) y COVID-19 (eptinezumab 100 mg n=1 y eptinezumab 300 mg n=1).

En adultos con migraña y de dos a cuatro fracasos previos del tratamiento preventivo, eptinezumab proporcionó efectos preventivos significativos de la migraña en comparación con placebo, con seguridad y tolerabilidad aceptables, lo que indica que eptinezumab podría ser una opción de tratamiento efectiva para esta población de pacientes.

Se realizaron búsquedas de artículos originales en PubMed desde el inicio de la base de datos hasta el 20 de marzo de 2022 mediante las palabras clave "prevención de la migraña", "adultos" y "ensayos controlados aleatorios" sin restricciones de idioma. Se encontraron varios estudios aleatorizados controlados con placebo que mostraron la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales dirigidos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*CGRP*) para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos. Eptinezumab es un anticuerpo monoclonal anti-CGRP administrado por vía intravenosa aprobado para la prevención de la migraña en parte sobre la base de estudios de fase 3 en pacientes con migraña episódica y crónica. Aunque los pacientes con antecedentes de uso de medicación preventiva para la migraña se incluyeron en estos ensayos fundamentales, el efecto potencial de tener experiencia documentada de fracasos previos del tratamiento preventivo no se exploró completamente. La evidencia que apoya la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP específicamente en pacientes con múltiples fracasos de tratamiento previos se encontró en ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo con erenumab, galcanezumab y fremanezumab, así como en análisis de subgrupos post-hoc de estudios de prevención de la migraña de estos agentes.

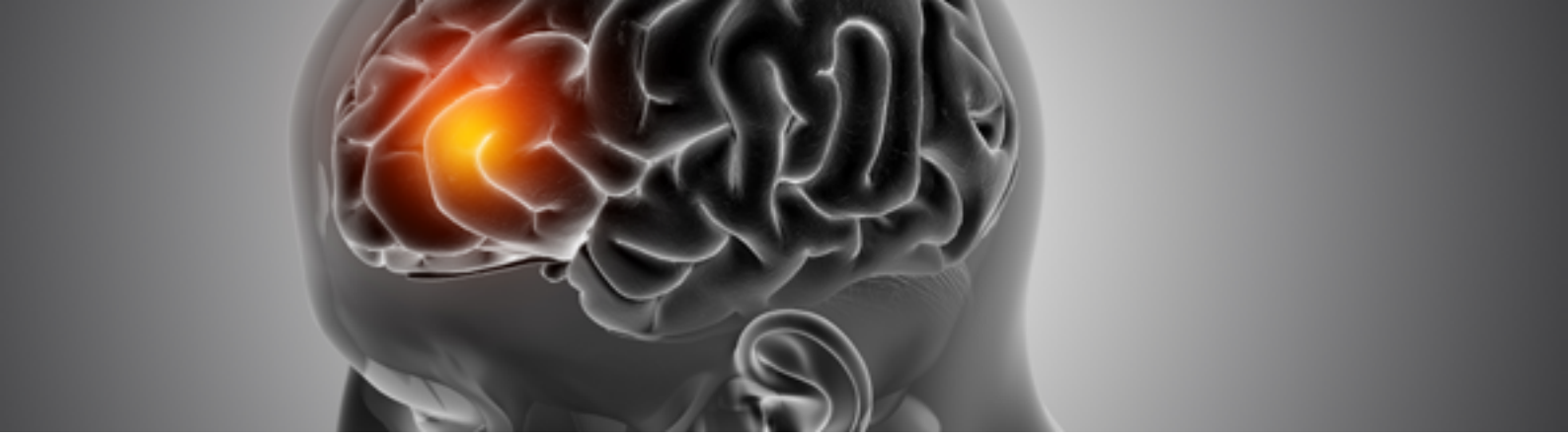
Los resultados de este ensayo de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo muestran la eficacia preventiva de la migraña y la seguridad de eptinezumab en pacientes con evidencia documentada de dos a cuatro fracasos previos del tratamiento preventivo, ya sea debido a la falta de eficacia o a problemas de tolerabilidad. Este estudio amplía estudios previos al evaluar eptinezumab específicamente en pacientes con migraña en los que las terapias preventivas tradicionales han fracasado. En análisis secundarios clave, el tratamiento con eptinezumab dio lugar a que más pacientes tuvieran reducciones en los días mensuales de migraña de al menos el 50% y el 75% que el placebo. En otros análisis secundarios, eptinezumab también se asoció con reducciones mayores que el placebo en la gravedad de los ataques de migraña restantes. Se encontró una respuesta placebo más baja en este estudio que en los estudios anteriores de eptinezumab, que no incluyeron específicamente a pacientes con fracasos de tratamiento previos. Este estudio extiende el perfil de seguridad y tolerabilidad de eptinezumab a pacientes con fracasos previos en el tratamiento preventivo de la migraña.

Los resultados de este estudio se suman al creciente número de evidencias que apoyan el uso de anticuerpos monoclonales anti-CGRP en esta población de pacientes con migraña con fracasos en el tratamiento con tratamientos preventivos orales tradicionales. La población del estudio refleja los requisitos de elegibilidad para los tratamientos dirigidos a CGRP reembolsados en algunos países y refleja muchos pacientes con migraña que se encuentran en clínicas especializadas de cefalea ambulatoria. Eptinezumab proporciona una opción de tratamiento viable para estos pacientes que no se han beneficiado o tolerado las terapias preventivas tradicionales para la migraña.

Los pacientes con migraña comúnmente interrumpen las terapias preventivas tradicionales debido a una respuesta insuficiente o una tolerancia deficiente; por lo tanto, se necesitan urgentemente tratamientos preventivos bien tolerados que proporcionen una prevención rápida, robusta y sostenida de la migraña y reduzcan el riesgo de discapacidades relacionadas con la migraña y una mayor progresión de la enfermedad. Los estudios de bases de datos han indicado que, antes de iniciar el tratamiento preventivo con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP, los costes de atención médica y el uso de recursos aumentan sustancialmente a medida que se utiliza el número de tratamientos preventivos no dirigidos a CGRP, incluida la medicación aguda.

Eptinezumab (*Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals*, Bothell, WA, USA) es un anticuerpo monoclonal anti-CGRP indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos. La seguridad y eficacia de eptinezumab se establecieron en ensayos clínicos de fase 3, que mostraron efectos preventivos ya en el día 1 que se mantuvieron durante 12 semanas con dosis de 100 mg y 300 mg administradas por infusión intravenosa una vez cada 12 semanas. El perfil favorable de seguridad y tolerabilidad de eptinezumab está respaldado por un análisis agrupado de los datos de cinco ensayos, con una incidencia general de eventos adversos emergentes del tratamiento (*TEAE*, por sus siglas en inglés) similares en los grupos activo y placebo. Aunque no se examinaron los pacientes con antecedentes de uso preventivo de medicamentos para la migraña que fueron elegibles para estos ensayos, DELIVER fue un ensayo clínico de fase 3b diseñado para investigar la seguridad y eficacia de eptinezumab para la prevención de la migraña en pacientes con fracasos documentados previos del tratamiento preventivo derivados de una eficacia inadecuada, razones de tolerabilidad o contraindicaciones.

Ashina M et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 7, P597-607, JULY 01, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00185-5.



HEMATOMA SUBDURAL POST-TRAUMÁTICO

El hematoma subdural agudo es la lesión focal más prevalente en la lesión cerebral traumática y se asocia con una alta mortalidad y morbilidad neurocognitiva a largo plazo. Una de las piedras angulares del tratamiento es el manejo neuroquirúrgico inmediato, ya sea con evacuación aguda del hematoma o tratamiento conservador inicial con posible cirugía diferida.

En pacientes con deterioro neurológico rápido debido a un gran hematoma subdural agudo, la decisión de operar en la fase aguda es clara; sin cirugía aguda, la presión intracraneal alta persistirá y el paciente morirá. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el beneficio de la cirugía aguda es menos claro, y los pacientes pueden, al menos inicialmente, ser manejados de manera conservadora de forma segura. Esta estrategia requiere equilibrar las posibles complicaciones de la cirugía con el riesgo de muerte o discapacidad potencial causada por el deterioro irreversible con el tratamiento conservador inicial.

A pesar de estar bien establecida, la cirugía aguda en el hematoma subdural agudo traumático se basa en evidencia de bajo grado. **Thomas A van Essen** y colegas del *University Neurosurgical Centre Holland*, *Leiden University Medical Centre*, *Haaglanden Medical Centre*, y el *Haga Teaching Hospital*, *Leiden-The Hague*, en Países Bajos, compararon la efectividad de una estrategia que prefería la evacuación quirúrgica aguda con una que prefería el tratamiento conservador inicial en el hematoma subdural agudo.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y comparativo de efectividad utilizando datos de participantes inscritos en la cohorte *Collaborative European Neurotrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury* (CENTER-TBI). Se incluyeron pacientes sin trastornos neurológicos graves preexistentes que presentaron hematoma subdural agudo dentro de las 24 h de la lesión cerebral traumática. Mediante un análisis de variables instrumentales, se compararon los resultados entre centros según la preferencia de tratamiento para el hematoma subdural agudo (evacuación quirúrgica aguda o tratamiento conservador inicial), medido por el porcentaje ajustado por combinación de casos de cirugía aguda por centro. El criterio de valoración primario fue el resultado funcional a los 6 meses según la calificación de la *Extended Glasgow Outcome Scale*.

Entre el 19 de diciembre de 2014 y el 17 de diciembre de 2017, 4559 pacientes con lesión cerebral traumática se inscribieron en CENTER-TBI, de los cuales 1407 (31%) presentaron hematoma subdural agudo y fueron incluidos en el estudio. La evacuación quirúrgica aguda se realizó en 336 (24%) pacientes, por craneotomía en 245 (73%) de esos pacientes y por craniectomía descompresiva en 91 (27%). Se produjo un retraso en la craniectomía descompresiva o craneotomía después del tratamiento conservador inicial (n= 982) en 107 (11%) pacientes. El porcentaje de pacientes sometidos a cirugía aguda osciló entre el 5.6% y el 51.5% entre centros, con una probabilidad dos veces mayor de recibir cirugía aguda para un paciente idéntico en un centro frente a otro centro al azar. La preferencia del centro por la cirugía aguda

sobre el tratamiento conservador inicial no se asoció con mejoras en el resultado funcional.

Estos hallazgos muestran que el tratamiento de pacientes con hematoma subdural agudo con características similares difirió según el centro de tratamiento, debido a la variación en el enfoque preferido. Una estrategia de tratamiento que prefiriera un enfoque agresivo de la evacuación quirúrgica aguda sobre el tratamiento conservador inicial no se asoció con un mejor resultado funcional. Por lo tanto, en un paciente con hematoma subdural agudo para el que un neurocirujano no ve una superioridad clara para la cirugía aguda sobre el tratamiento conservador, se podría considerar el tratamiento conservador inicial.

Las únicas guías existentes sobre la estrategia óptima de tratamiento inmediato para el hematoma subdural agudo, de la *Brain Trauma Foundation*, se publicaron en 2006 y consistieron en una revisión sistemática exhaustiva de la evidencia empírica. Las conclusiones para el hematoma subdural agudo se basaron en el grado más bajo en la jerarquía de evidencia de efectividad (simplemente series de casos, estudios comparativos con controles históricos, informes de casos y opiniones de expertos). Desde entonces, no se ha publicado ninguna actualización. Por lo tanto, en preparación para el presente estudio comparativo de efectividad, también se revisaron sistemáticamente las pruebas sobre la indicación quirúrgica para el hematoma subdural agudo.

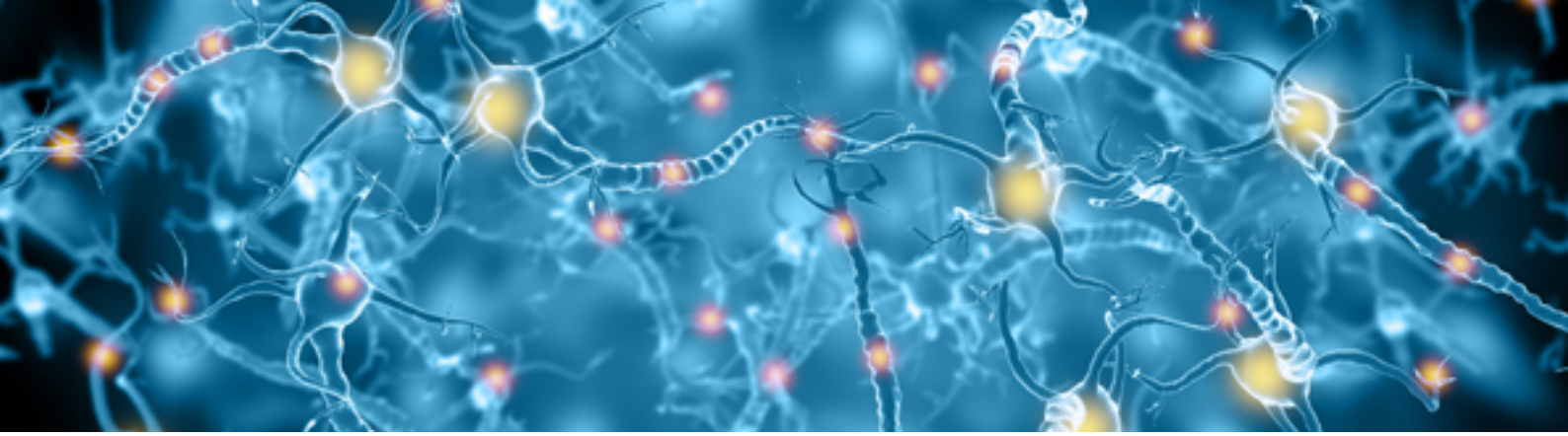
Se realizaron búsquedas en publicaciones en inglés y holandés en las bases de datos IndexCAT, PubMed, Embase (versión OVID), Web of Science, Cochrane library, CENTRAL, Academic Search Premier, Google Scholar, ScienceDirect y CINAHL. La cadena de búsqueda se centró en el hematoma subdural agudo traumático, la cirugía craneal, el tratamiento conservador y el resultado. No se restringió la búsqueda a una fecha de publicación. Esta búsqueda inicial se completó el 19 de septiembre de 2019 y se actualizó para este informe hasta el 24 de noviembre de 2021. Después de la evaluación del riesgo de sesgo, no se encontraron estudios comparativos con un riesgo bajo de sesgo.

Este es el mayor estudio de efectividad sobre el hematoma subdural agudo reportado hasta la fecha. El estudio se realizó en varios centros de Europa y, por lo tanto, es generalizable a una amplia población. Se encontró una variación sustancial de la práctica en el tratamiento del hematoma subdural agudo, lo que refleja la escasez de pruebas sólidas. En un análisis de variables instrumentales, esta variación en la estrategia de tratamiento no dio lugar a diferencias en el resultado de la cirugía aguda *versus* el tratamiento conservador inicial. Los extensos análisis de sensibilidad, incluida la coincidencia de la puntuación de propensión y la regresión multivariable, mostraron que los resultados fueron sólidos.

El fuerte potencial curativo de la cirugía en el hematoma subdural agudo está bien establecido en pacientes que están en coma. Al mostrar una gran variación en la práctica, este estudio confirma la incertidumbre entre los neurocirujanos en la estrategia óptima de tratamiento inmediato para todos los demás pacientes con hematoma subdural agudo. Al explotar las preferencias de tratamiento fuertes y consistentes por centro, este estudio proporciona una estimación real de la efectividad en pacientes con hematoma subdural agudo para quienes el neurocirujano no ve una superioridad clara de la cirugía aguda sobre el tratamiento conservador. Además, estos hallazgos, en combinación con evidencias previas, sugieren un efecto beneficioso de la cirugía aguda en las personas mayores. Sin embargo, se necesitan estudios de investigación adicionales para establecer la efectividad en los subgrupos, preferiblemente mediante ensayos aleatorios pragmáticos.

Las guías actuales de la *Brain Trauma Foundation* aconsejan la cirugía aguda para los hematomas subdurales agudos con un diámetro superior a 10 mm o con un desplazamiento de la línea media superior a 5 mm, independientemente de la condición clínica o las características del paciente, pero la fuerza de la evidencia subyacente es baja, con solo estudios no comparativos en poblaciones pequeñas y seleccionadas.

van Essen TA et al. Surgery versus conservative treatment for traumatic acute subdural haematoma: a prospective, multicentre, observational, comparative effectiveness study. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 7, P620-631, JULY 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00166-1.



TRASTORNO POR DÉFICIT DE CDKL5: ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA DEL DESARROLLO RETT-LIKE

El trastorno por deficiencia de CDKL5 (CDD) se identificó por primera vez como una causa de enfermedad humana en 2004. Aunque inicialmente se consideró una variante del síndrome de Rett, el CDD ahora se reconoce como un trastorno independiente y se clasifica como una encefalopatía epiléptica del desarrollo. Se caracteriza por convulsiones de inicio temprano (generalmente dentro de los primeros 2 meses de vida) que generalmente son refractarias a la polifarmacia. El desarrollo está gravemente deteriorado en pacientes con CDD, con sólo una cuarta parte de niñas y una proporción menor de niños que logran caminar de forma independiente; sin embargo, existe una variabilidad clínica, que probablemente esté determinada genéticamente. Los problemas gastrointestinales, del sueño y musculoesqueléticos son comunes en el CDD, como en otras encefalopatías epilépticas del desarrollo, pero la prevalencia de discapacidad visual cerebral parece mayor en el CDD. Los médicos que diagnostican a los bebés con DDC deben estar familiarizados con las complejidades de este trastorno para proporcionar asesoramiento adecuado a las familias de los pacientes. A pesar de algunos beneficios de las dietas cetogénicas y la estimulación del nervio vago, ha habido escasas evidencias de que los medicamentos anticonvulsivos convencionales o sus combinaciones sean útiles en el CDD, pero finalmente se están realizando más ensayos de tratamiento.

Aunque el gen *CDKL5* ligado al cromosoma X (anteriormente *STK9*) se identificó por primera vez como causa de enfermedad humana en 2004, el término trastorno por deficiencia de CDKL5 (CDD) apareció en la literatura médica solo en 2018. Su asociación original con el síndrome de Rett y el uso de la variante convulsiva de inicio temprano de la nomenclatura (variante de Hanefeld) del síndrome de Rett podría haber retrasado el reconocimiento del trastorno por derecho propio. Por lo tanto, es oportuno reencontrar a la comunidad neurológica con esta afección, dado lo que ahora se sabe sobre su diagnóstico y manifestaciones clínicas y los tratamientos específicos que podrían estar en el horizonte. Hoy en día, el CDD está siendo reconocido como una encefalopatía epiléptica grave del desarrollo con inicio en la primera infancia, más que por su relación con el síndrome de Rett.

El CDD es un trastorno ultra-raro con una incidencia estimada de 2.36 por 100 000 nacidos vivos, basado en cuatro casos identificados durante 3 años de pruebas de panel de genes de epilepsia de 333 niños escoceses que presentaban epilepsia antes de los 36 meses de edad.

Como encefalopatía epiléptica del desarrollo, la característica más prominente y de presentación del CDD es el inicio temprano de las convulsiones (media de edad al inicio 6 semanas, con inicio a los 12 meses de edad en 150 [90%] de 167 pacientes). En menos de la mitad de los pacientes, convulsiones de inicio temprano son seguidas por un período de luna de miel característico durante el cual las convulsiones parecen remitir; aunque variable según la edad de inicio, esta fase duró más de 6 meses en 23 (25%) de los 92 pacientes en el conjunto de datos de los Centros de Excelencia de los Estados Unidos.

Los datos sobre comorbilidades distintas de la epilepsia y la discapacidad visual cerebral siguen siendo relativamente escasos. Sin embargo, se han reportado trastornos del sueño en 122 (87%) de 141 pacientes en una cohorte de la *International CDKL5 Disorder Database*. También se han identificado el mantenimiento y la duración anormales del sueño a través de la base de datos de los Centros de Excelencia de los Estados Unidos en una cohorte de pacientes en Colorado.

Los problemas de conducta a menudo coexisten con problemas de sueño en niños con trastornos del neurodesarrollo pero, hasta la fecha, los problemas de comportamiento no se han investigado en pacientes con CDD. Como es común con otras formas graves de discapacidad intelectual, 122 (87%) de 141 pacientes en una cohorte de la I*nternational CDKL5 Disorder Database* fueron reportados con problemas gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (100 [71%] de 141), reflujo (82 [64%] de 128) y deglución de aire (36 [27%] de 133). Las dificultades de alimentación son una preocupación, con más de una cuarta parte de los pacientes en la *International CDKL5 Disorder Database* y menos de un tercio de los pacientes en un estudio del Reino Unido que requieren alimentación por gastrostomía.

Se informó que más de un tercio de las personas en la Base de Datos Internacional de Trastornos CDKL5 habían tenido una infección del tracto respiratorio inferior en sus primeros 5 años de vida; las infecciones del tracto respiratorio inferior se volvieron menos frecuentes con la edad, posiblemente relacionadas con el inicio posterior de la alimentación por gastrostomía, lo que reduce el riesgo de infección causada por alimentos inhalados. En una cohorte de la Base de Datos Internacional de Trastornos CDKL5, se informó que 27 (21%) de 126 pacientes tenían neumonía y 28 (23%) de 124 informaron haber tenido aspiración. Los episodios de apnea e hiperventilación también ocurren en CDD, pero con menos frecuencia que en el síndrome de Rett. También se han reportado movimientos estereotipados de la mano en más de tres cuartas partes de los pacientes en tres estudios diferentes, pero son menos comunes en pacientes masculinos que en pacientes femeninos. En una serie de casos japoneses de 2021 de 29 pacientes con variantes patógenas de *CDKL5*, la corea afectó a siete (24%) pacientes y la distonía afectó a tres (10%) pacientes. Los problemas musculoesqueléticos como la escoliosis también pueden ocurrir en el CDD, con una probabilidad del 31.5% de verse afectados a los 10 años de edad.

Determinantes de la variabilidad clínica

La mayor parte de la variación en el CDD examinada hasta la fecha se relaciona con la adquisición de hitos del desarrollo, los niveles de funcionamiento motor grueso y fino y la comunicación y la carga de epilepsia. En la primera investigación de las capacidades funcionales en pacientes con ECD, los niños, que también tienen una mayor prevalencia de anomalías de la RM, tenían una función motora gruesa más pobre que las niñas. Se observaron disparidades similares entre los sexos para las habilidades motoras finas y la comunicación. No se detectaron diferencias en el nivel de habilidad informado por los padres cuando los pacientes más jóvenes (de >18 meses a ≤7 años) se compararon con los pacientes mayores (de >7 años a ≤13 años o >13 años).

Además del sexo y el grupo de edad, el genotipo es otro determinante probable de la variabilidad clínica en CDD. El gen *CDKL5*, ubicado en el cromosoma Xp22.13, comprende 22 exones y codifica *CDKL5*, una serina/treonina quinasa con un papel en la regulación del crecimiento axónico, la morfogénesis dendrítica y la formación de sinapsis en la vida postnatal temprana, y en el mantenimiento de la función sináptica en el cerebro adulto. *CDKL5* está sujeto a inactivación del cromosoma X, y la proteína tiene múltiples transcripciones debido al empalme alternativo, con la transcripción primaria expresada en el cerebro sin incluir los exones 17 o 20-22. El N-terminal de la proteína contiene un dominio catalítico altamente conservado donde las variantes patógenas sin sentido se agrupan exclusivamente, pero las variantes truncantes patógenas ocurren en toda la región codificante del gen. En la *International CDKL5 Disorder Database*, 285 individuos afectados albergaron más de 200 variantes diferentes de *CDKL5*, lo que hace que las relaciones genotipo-fenotipo sean particularmente difíciles de estudiar. Por lo tanto, los estudios iniciales clasificaron las variantes en cuatro grupos según su posición sobre el gen y las consecuencias funcionales. Utilizando este marco, se encontró que los pacientes con variantes truncantes después del aminoácido 781 alcanzaron la motricidad gruesa, la motricidad fina y los hitos de comunicación antes que los pacientes de otros grupos variantes, resultados que fueron recapitulados en un análisis transversal de las capacidades funcionales. Al comparar las tasas de convulsiones, las tasas más bajas se encontraron en pacientes con truncamientos entre el aminoácido 172 y el aminoácido 781. Otro estudio no encontró relaciones entre el grupo variante y el tipo de convulsión, hipsarritmia, períodos de ausencia de

convulsiones o la presencia de discapacidad visual cerebral entre 92 pacientes del conjunto de datos de los Centros de Excelencia de los Estados Unidos. Se han identificado pocas otras relaciones genotipo-fenotipo entre la clasificación genética antes mencionada y las comorbilidades en pacientes con CDD.

Leonard H et al. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 6, P563-576, JUNE 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00035-7.

MENINGITIS TUBERCULOSA

La meningitis tuberculosa es una infección cerebral devastadora causada por *Mycobacterium tuberculosis* y es notoriamente difícil de diagnosticar y tratar. Las nuevas tecnologías que caracterizan el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma han identificado nuevas moléculas y vías asociadas con la gravedad de la meningitis tuberculosa y los malos resultados que podrían ofrecer nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas. El ensayo GeneXpert MTB/RIF Ultra de próxima generación, cuando se usa en LCR, ofrece una sensibilidad diagnóstica para la meningitis tuberculosa de aproximadamente el 70%, aunque no está ampliamente disponible y un resultado negativo no puede descartar meningitis tuberculosa. Los ensayos pequeños indican que los resultados clínicos podrían mejorarse con el aumento de las dosis de rifampicina, la adición de linezolid o fluoroquinolonas al tratamiento antituberculoso estándar o el tratamiento con aspirina adyuvante combinada con corticosteroides. Se están llevando a cabo grandes ensayos clínicos de fase 3 en todo el mundo para abordar estas y otras cuestiones relativas al tratamiento óptimo de la meningitis tuberculosa; estos estudios también forman una plataforma para estudiar la patogénesis e identificar nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, al permitir la implementación de nuevas tecnologías genómicas, transcriptómicas, proteómicas y metabolómicas.

La tuberculosis afecta a 10 millones de personas en todo el mundo cada año, de las cuales se estima que entre el 2 y el 5% tienen meningitis tuberculosa. Se desconoce la verdadera incidencia de meningitis tuberculosa; sin embargo, es la principal causa de infecciones cerebrales bacterianas en entornos con una alta carga de tuberculosis, que afecta desproporcionadamente a niños pequeños y personas con VIH.

En estudios retrospectivos específicos de la región, 0.3–4.9% de todos los pacientes con tuberculosis tienen meningitis tuberculosa. La aplicación de estas proporciones a la estimación mundial de la OMS de 10 millones de casos de tuberculosis sugiere que entre 30 000 y 490 000 personas son diagnosticadas con meningitis tuberculosa cada año. La distribución geográfica variable de los factores clave de riesgo de meningitis tuberculosa, por ejemplo, la prevalencia de tuberculosis pulmonar, la edad y la infección por VIH, probablemente contribuye a la variación regional en la incidencia de la enfermedad. Además, la escasez mundial de la vacuna contra bacillus calmette-Guérin, que reduce el riesgo de meningitis tuberculosa en niños pequeños, se ha relacionado con el aumento de los casos de meningitis tuberculosa en entornos con una alta carga de tuberculosis.

Patogénesis

La inflamación y el daño del tejido cerebral (encefalitis) y las meninges (meningitis) en pacientes con meningitis tuberculosa es predominantemente impulsado por una respuesta aberrante del huésped inmune, desencadenada por *Mycobacterium tuberculosis* que invade el SNC. Aunque la *M. tuberculosis* causa daño directo a la microglía, las neuronas y los astrocitos a través del reconocimiento de antígenos, la respuesta inmune del huésped determina en última instancia la naturaleza de la enfermedad.

Las investigaciones de biomarcadores de excitotoxicidad neuronal y daño cerebral han avanzado en la comprensión de la lesión cerebral asociada con la meningitis tuberculosa. Las concentraciones de S100B, ENO2 y GFAP fueron significativamente más altas en el LCR ventricular de 23 niños con hidrocefalia asociada a meningitis tuberculosa en comparación con 11 controles sanos. En siete niños con hidrocefalia asociada a meningitis tuberculosa que murieron, los marcadores de lesión cerebral aumentaron con el tiempo, mientras que los marcadores inflamatorios disminuyeron, lo que sugiere que los mecanismos de lesión cerebral podrían ser independientes de la inflamación.

Otras moléculas podrían desempeñar un papel en la patogénesis. Los mediadores prorresolutorios especializados contrarregulan la producción de mediadores proinflamatorios para promover la reparación y regeneración de los tejidos dañados. El aumento de las concentraciones de mediadores proresolución especializados en el LCR se ha asociado con una menor gravedad de la enfermedad y una mejor probabilidad de supervivencia de la meningitis tuberculosa. Estas moléculas podrían representar un nuevo objetivo terapéutico: un ensayo de fase 2 de aspirina adyuvante en adultos con meningitis tuberculosa reporta la regulación ascendente de los mediadores especializados proresolución en el LCR y la mejora de la supervivencia de los pacientes que tomaban aspirina y dexametasona en comparación con placebo y dexametasona.

La destrucción tisular inmunomediada en pacientes con meningitis tuberculosa se caracteriza por un desequilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Los eventos neurológicos en adultos con meningitis tuberculosa se han asociado con altos recuentos de neutrófilos en el LCR antes del tratamiento, concentraciones de citoquinas y carga de micobacterias. Un estudio de 692 adultos vietnamitas con meningitis tuberculosa informó que la muerte se asoció con una respuesta inflamatoria atenuada al inicio de tratamiento en comparación con los sobrevivientes, que desafía el dogma de que solo la inflamación excesiva se asocia con la muerte o la discapacidad a largo plazo en pacientes con meningitis tuberculosa.

La heterogeneidad de la respuesta inflamatoria intracerebral puede explicarse en parte por el gen *LTA4H*, que codifica una enzima que equilibra las actividades de los eicosanoides proinflamatorios y antiinflamatorios. Un estudio prospectivo de 764 adultos vietnamitas con meningitis tuberculosa que eran VIH negativos y tratados con dexametasona indica que la presencia de marcadores inflamatorios en el LCR y las tasas de mortalidad son predecibles por genotipo *LTA4H* (mortalidad en 3 [7%] de 42 pacientes con genotipo TT [variante inflamatoria alta], 40 [21%] de 187 pacientes con genotipo CT [variante inflamatoria intermedia], y 39 [19%] de 209 pacientes con genotipo CC [variante inflamatoria baja]). Estos hallazgos apoyan la posibilidad de personalizar el tratamiento adyuvante con dexametasona sobre la base del genotipo *LTA4H*. Sin embargo, en un estudio de 427 adultos indonesios con meningitis tuberculosa, las variantes de *LTA4H* no se asociaron con la mortalidad. Abordando estos hallazgos contradictorios, un análisis bayesiano de ambos conjuntos de datos sugirió que el genotipo TT confiere beneficios de supervivencia tanto en poblaciones vietnamitas como indonesias, pero el efecto podría modificarse en pacientes con enfermedad grave, en quienes otros factores, como la coinfección por VIH y la puntuación de la *Glasgow Outcome Scale*, podrían tener una mayor influencia en el resultado que en pacientes con enfermedad menos grave. Si el genotipo *LTA4H* podría usarse clínicamente para definir el tratamiento adyuvante en pacientes con meningitis tuberculosa dependerá de los resultados de un ensayo controlado aleatorio grande en curso (NCT03100786) de dexametasona adyuvante estratificada por genotipo *LTA4H*.

Otros factores pueden modular la respuesta inflamatoria intracerebral. Los datos sugieren que la coinfección con el helminto ampliamente distribuido *Strongyloides stercoralis* puede resultar en concentraciones reducidas de citoquinas proinflamatorias en el LCR antes del tratamiento y reducir las complicaciones neurológicas en 3 meses en adultos con meningitis tuberculosa. Los mecanismos de inmunomodulación son inciertos, pero las respuestas inmunes de células T auxiliares 2 inducidas por *S. stercoralis* podrían inhibir las respuestas proinflamatorias de células T auxiliares.

La era de la ómica (genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica) ha permitido nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la meningitis tuberculosa. En Sudáfrica, las respuestas transcripcionales de sangre periférica en 33 personas con meningitis tuberculosa que eran VIH positivas mostraron transcripciones asociadas a neutrófilos más abundantes en las 16 personas que tenían síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) que en las que no lo hicieron. La señal inflamatoria

precedió a la terapia antituberculosa y al inicio del IRIS asociado a la meningitis tuberculosa durante varias semanas, lo que aumenta la posibilidad de identificar a las personas con mayor riesgo de IRIS al inicio del tratamiento y proporcionar una terapia antiinflamatoria preventiva.

De manera similar, las respuestas transcripcionales mediante el uso de la secuenciación de ARN mostraron respuestas inmunes distintas entre diferentes compartimentos del SNC en 15 niños con meningitis tuberculosa en comparación con 24 controles sanos que tuvieron respuestas inmunes similares entre compartimentos. El análisis de sangre completa mostró un aumento en la activación del inflamasoma y una disminución de la activación de las células T, mientras que las transcripciones ventriculares del LCR sugirieron excitotoxicidad neuronal y daño cerebral, y las transcripciones del LCR lumbar sugirieron traducción de proteínas y señalización de citoquinas en niños con meingitis tuberculosa.

El análisis del metaboloma del LCR en 33 adultos indonesios con meningitis tuberculosa que eran VIH negativos identificó que las altas concentraciones de triptófano en el LCR se asociaron con una mortalidad significativamente mayor. Se identificaron 11 *loci* genéticos que predijeron tanto las concentraciones de triptófano en el LCR como la supervivencia. Estos hallazgos necesitan validación en una población diferente, pero podrían ofrecer nuevas dianas terapéuticas para la terapia dirigida al huésped.

Huynh J et al. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions, Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 5, P450-464, MAY 01, 2022.DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00435-X.

DICOTOMÍA NEUROPSIQUIÁTRICA EN LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE

Una nueva serie de casos describe una cohorte de individuos con presentaciones psiquiátricas graves que fueron diagnosticados con encefalitis autoinmune "posible" o "probable" sobre la base de un examen neurológico. Muchos participantes mejoraron después del tratamiento con inmunoterapia, destacando la importancia de fomentar una relación más estrecha entre los campos de la neurología y la psiquiatría, según se desprende de los estudios de **Endres** et al en Alemania.

Las enfermedades mentales graves como la esquizofrenia son trastornos psiquiátricos que necesitan desesperadamente un avance científico. La inversión en servicios clínicos para personas con esquizofrenia y la investigación sobre causas y tratamientos ha faltado, de modo que no se han aprobado tratamientos mecánicamente novedosos para el trastorno en los últimos 60 años y no existen pruebas de diagnóstico para ayudar a guiar los enfoques de tratamiento. En la mayor parte del mundo, las directrices actuales para la práctica psiquiátrica no recomiendan la investigación neurológica de pacientes con enfermedades mentales, ya que se considera inútil (por ejemplo, las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) publicadas en 2014). Sin embargo, en su nuevo artículo, Dominique Endres y sus colegas describen una serie de casos de individuos con enfermedad mental grave en Alemania, que se consideró que tenían encefalitis autoinmune "probable" o "posible" sobre la base de la investigación con punciones lumbares e imágenes cerebrales. Los hallazgos sugieren que la investigación neurológica de pacientes con presentaciones psiquiátricas puede ser útil.

La encefalitis autoinmune, y en particular la encefalitis por anticuerpos del receptor NMDA, se considera un trastorno neurológico "neuropsiquiátrico". Las personas con este trastorno a menudo se presentan primero a los psiquiatras con las características de una enfermedad mental grave. Sin embargo, el síndrome progresa invariablemente, con el desarrollo de convulsiones, trastorno del movimiento, alteración autonómica potencialmente mortal y pérdida de conciencia, lo que resulta en el ingreso a las unidades de neurología. Existen pautas de consenso establecidas para el diagnóstico y tratamiento de la encefalitis autoinmune, y el tratamiento oportuno con inmunoterapia resulta en buenos resultados para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, esta vía de evaluación neurológica aceptada no ha influido, hasta la fecha, en la práctica psiquiátrica en la mayoría de los países, y sugerir que una proporción de pacientes que han permanecido en el lado psiquiátrico de la división también podría beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia es controvertido.

A diferencia de la mayoría de los países, la relación entre neurología y psiquiatría en Alemania y Japón es estrecha y los servicios clínicos están organizados de tal manera que los pacientes con una primera enfermedad psicótica pueden tener punciones lumbares, EEG, MRI y FDG-PET para establecer si su enfermedad tiene una causa identificable. Por lo tanto, en el nuevo artículo, Endres et al. presentan una serie de casos retrospectivos de 91 pacientes

en Alemania que tenían presentaciones aisladas o predominantemente psiquiátricas pero se sometieron a investigaciones neurológicas, cuyos resultados llevaron a sus médicos a considerar una causa autoinmune de la enfermedad. De los individuos incluidos en la cohorte, el 53% tenía trastornos del espectro de la esquizofrenia, el 23% tenía depresión y el 4% tenía manía. Ninguno de los participantes tenía un cuadro clínico claro de encefalitis autoinmune (por ejemplo, convulsiones o pérdida del conocimiento).

Se identificaron autoanticuerpos dirigidos a antígenos neuronales en el suero del 23% de los participantes. Endres et al. clasificaron este grupo como probable encefalitis autoinmune. El resto de la cohorte se clasificó como con posible encefalitis autoinmune: estos participantes no tenían un anticuerpo identificado en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero tenían otros hallazgos sugestivos de encefalitis autoinmune (por ejemplo, un perfil inflamatorio del LCR, cambios en la sustancia blanca en la resonancia magnética o una exploración FDG-PET anormal). Los participantes en este grupo no cumplirían con los criterios diagnósticos existentes para la encefalitis autoinmune. Se detectaron anticuerpos dirigidos al receptor NMDA en el 90% de los participantes con probable encefalitis autoinmune; de los participantes que fueron positivos para anticuerpos del receptor NMDA y que se sometieron a punción lumbar, el 74% también tenía los anticuerpos en el LCR. De la cohorte general, el 69% había sido tratado con inmunoterapia y se observó una mejoría con el tratamiento en el 93% de los participantes con probable encefalitis autoinmune, tuvieran o no anticuerpos neuronales en el LCR. También se observó una mejoría después de la inmunoterapia en el 80% de los participantes con posible encefalitis autoinmune.

Estudios previos han reportado una mayor tasa de positividad de anticuerpos del receptor NMDA sérico entre individuos con psicosis que entre la población general. Sin embargo, el desafío que a menudo se hace contra tales hallazgos es que es probable que los anticuerpos séricos en estos individuos sean epifenoménicos y no clínicamente relevantes. Argumentar en contra de esta interpretación ha sido imposible, ya que los participantes en estos estudios no fueron investigados rutinariamente en busca de evidencia de neuroinflamación y no recibieron terapia inmunosupresora. Por lo tanto, el estudio de Endres et al es importante ya que proporciona evidencia directa para refutar la interpretación anterior. Los participantes en el nuevo estudio tenían presentaciones psiquiátricas primarias y no tenían el síndrome fulminante de encefalitis autoinmune: no se observaron convulsiones ni pérdida de conciencia. Sin embargo, una alta proporción (74%) de los participantes con anticuerpos del receptor NMDA en suero también tenían estos anticuerpos en el LCR. Además, los participantes del estudio respondieron al tratamiento con inmunoterapia independientemente de si se encontraron o no anticuerpos del receptor NMDA en el LCR. De hecho, algunos participantes sin autoanticuerpos neuronales identificables en suero o LCR también respondieron al tratamiento con inmunoterapia. Por lo tanto, los datos indican que las presentaciones psiquiátricas restringidas pueden ser manifestaciones de encefalitis por anticuerpos del receptor NMDA y que la presencia de anticuerpos séricos para el receptor NMDA puede ser un marcador de enfermedad inmunorrespuesta.

Los hallazgos de Endres y sus colegas se basan en los de un estudio previo de **James Scott** y colegas en Queensland, Australia, que proporcionó una estimación de la prevalencia de encefalitis autoinmune en individuos con psicosis grave. Scott et al hicieron esfuerzos extenuantes para incluir a tantos participantes como fuera posible en su estudio, y la cohorte consistió en 113 pacientes psiquiátricos hospitalizados con psicosis. Los investigadores identificaron anticuerpos neuronales en el suero de seis participantes, de los cuales cuatro tenían anticuerpos para el receptor NMDA. De estos cuatro participantes que fueron positivos para anticuerpos del receptor NMDA, todos tenían un perfil inflamatorio del LCR y tres tenían anticuerpos del receptor NMDA en el LCR. Todos los participantes con anticuerpos identificados que recibieron inmunoterapia respondieron bien al tratamiento. Estos hallazgos sugieren un diagnóstico probable de encefalitis autoinmune en alrededor del 5% de todos los individuos con enfermedad psicótica grave.

Aunque informativo, el estudio de Endres et al sí tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la cohorte se derivó de un registro informado por el médico, por lo que los resultados podrían haberse visto afectados por el sesgo de selección y la falta de evaluación estandarizada, así como la posibilidad de efectos placebo. En segundo lugar, la gran mayoría de los participantes en el estudio estaban siendo tratados con medicamentos psicotrópicos, lo que podría dificultar la distinción

entre una respuesta a la inmunoterapia y una respuesta a otros medicamentos. Por último, las inmunoterapias utilizadas (en particular los esteroides) no están exentas de riesgos sustanciales y los efectos adversos de estos medicamentos no se informan en el documento, según el excelente análisis interpretativo de **Belinda R. Lennox**, del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oxford en el Reino Unido.

National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Prevention and Management, https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133 (NICE, 2014).

Endres, D. et al. Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from Germany. Mol. Psychiatry (2022).

Graus, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 15, 391–404 (2016).

Nosadini, M. et al. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis. JAMA Neurol. 78, 1333–1344 (2021).

Cullen, A. E. et al. Influence of methodological and patient factors on serum NMDAR IgG antibody detection in psychotic disorders: a meta-analysis of cross-sectional and case-control studies. Lancet Psychiatry 8, 109–120 (2021).

Scott, J. G. et al. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis. BJPsych Open 4, 69–74 (2018).

Lennox, B.R. Challenging the psychiatry–neurology divide: the case of autoimmune encephalitis. Nat Rev Neurol 18, 253–254 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00636-7.

02

ARTÍCULOS DIVULGATIVOS

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DISFAGIA NEURÓGENA

JOAQUÍN GUERRA GÓMEZ

Departamento de Neuro-Otorrinolaringología
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes
15165 Bergondo, A Coruña

La disfagia neurógena incluye a un heterogéneo grupo de trastornos de la deglución debido a disfunciones que afectan al sistema nervioso central y periférico, y a enfermedades musculares y neuromusculares. Este tipo de disfagia está vinculada a múltiples trastornos congénitos degenerativos y no degenerativos, traumáticos, vasculares, neoplásicos e iatrogénicos tan diversos como la parálisis cerebral, el traumatismo craneoencefálico (TCE), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la esclerosis múltiple (EM), los síndromes de Parkinson, la miastenia gravis (MG) y la miositis. Esta disfunción deglutoria condiciona un aumento del riesgo de muerte causado por atragantamiento, la neumonía por aspiración, deshidratación o desnutrición. La edad es un factor añadido, ya que el envejecimiento reduce la frecuencia de la deglución espontánea. Para garantizar un diagnóstico y un tratamiento adecuados de la DN, es obligatorio:

(i) Obtener una historia clínica completa

(ii) Realizar pruebas de detección que evalúen el riesgo de aspiración (p. ej, una prueba de deglución con agua y otras consistencias)

(iii) Realizar pruebas de orientación y evaluar clínicamente la disfagia mediante videofluoroscopia (VFSS), endoscopia de deglución (FEES) o manometría, y otras pruebas adicionales aún en proceso de investigación como la ultrasonografía o la electromiografía

(iv) Realizar tratamientos basados en intervenciones terapéuticas dietéticas, intervenciones conductuales, medidas de higiene oral, neuroestimulación, farmacoterapia y tratamientos quirúrgicos

En este último paso, el manejo de grupos especiales como los pacientes traqueotomizados y los pacientes con sondas nasogástricas es de especial interés. El tratamiento de la DN se basa principalmente en terapias de rehabilitación realizadas por logopedas y otros enfoques no farmacológicos. Sin embargo, algunos medicamentos pueden ser eficaces para mejorar el deterioro durante las diferentes fases de la deglución. La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la disfagia orofaríngea tiene un efecto general sobre la función de la deglución que es independiente de la enfermedad neurológica subyacente, lo que permite un uso estandarizado. Sin embargo, la farmacoterapia produce resultados limitados y, por lo tanto, no debe utilizarse como tratamiento independiente, sino como complemento de otras terapias. Además, existen medicamentos como los agentes antidopaminérgicos, los fármacos anticolinérgicos o las benzodiacepinas que pueden inducir o exacerbar la disfagia.

Los agonistas dopaminérgicos son los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la disfagia neurógena. La levodopa, la rotigotina, la cabergolina, la apomorfina y la amantadina son agonistas de la dopamina que se han utilizado de forma genérica para tratar diversas afecciones neurológicas asociadas a la disfagia orofaríngea. El fármaco que proporciona los mejores resultados es controvertido debido a los resultados contradictorios de los distintos estudios. Sin embargo, entre ellos, la levodopa es el más utilizado, y también se usa para evaluar la respuesta de la deglución durante las pruebas de endoscopia de deglución (FEES).

También agonistas de los receptores TRP (canal de potencial transitorio) tienen especial relevancia clínica. Compuestos que estimulan estos receptores y mejoran potencialmente la deglución son la capsaicina,

la piperina y el mentol. La capsaicina aumenta la frecuencia de la deglución espontánea al estimular los receptores TRPV1, la piperina estimula los receptores TRPV1/A1 y el mentol estimula los receptores TRPM8. La capsaicina produce los mejores resultados terapéuticos al disminuir el riesgo de penetración laríngea y el residuo faríngeo y aumentar la velocidad del bolo. La capsaicina también induce la liberación de sustancia P, un neurotransmisor implicado en la amplificación de la respuesta inflamatoria y la sensibilización nociceptiva.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la giotensina (IECA) también inhiben la degradación de la sustancia P. Estos fármacos reducen el umbral de la tos y, por tanto, pueden utilizarse en la profilaxis de la aspiración; sin embargo, los resultados de los estudios realizados con perindopril, lisinopril o imidapril no son concluyentes. El imidapril, por ejemplo, es eficaz en el control de la disfagia después del ictus.

Otros estudios son mucho más limitados en la mejora de la deglución de estos pacientes. El levetiracetam puede ser beneficioso para la recuperación de la disfagia en pacientes tras un ictus. Varios informes describen la utilidad de las pruebas de provocación de la tos con agentes irritantes (ácido cítrico, ácido tartárico y manitol) como herramienta diagnóstica, pero queda por determinar si dichos agentes son útiles para tratar la disfagia en aquellos grupos de pacientes con una tos ineficiente.

Junto con las estrategias destinadas a controlar la disfagia neurógena, también es importante controlar los factores que pueden exacerbar los síntomas y aumentar el riesgo de aspiración. Muchos pacientes con afecciones del SNC presentan sialorrea, hipo, xerostomía o reflujo junto con disfagia. Antes de considerar los fármacos sistémicos, se recomienda iniciar primero el tratamiento local o las medidas físicas. No obstante, se recomienda asociar cuidadosamente y ajustando dosis estos medicamentos debido al riesgo de efectos adversos, que pueden incluir incluso trastornos de la deglución.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la disfagia	
Agonistas dopaminérgicos	Levodopa Rotigotina Cabergolina Apomorfina
Agonistas TRP	Capsaicina Piperina Mentol
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Perindopril, Lisinopril Imidapril
Otros	Levetiracetam Irritantes: ácido cítrico, ácido tartárico, manitol.
Fármacos utilizados en síntomas asociados a disfagia	
Sialorrea	Toxina botulínica Anticolinérgicos (atropina, trihexilfenidilo, amitriptilina, escopolamina, glicopirrolato)
Hipo	Antidopaminérgicos (chlorpromazina, domperidona, metoclopramida) Baclofeno
Xerostomía	Pilocarpina
Reflujo faringolaríngeo	Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol rabeprazol) Antihistamínicos H1 (famotidina) Otros (sucralfato, alginato, hialurónico)

BIBLIOGRAFIA

1. Guerra J, Naidoo V, Cacabelos R. Neurogenic dysphagia: current pharmacogenomic perspectives. J Transl Genet Genom 2022;6:304-21.

2. Panebianco M, Marchese-Ragona R, Masiero S, Restivo DA. Dysphagia in neurological diseases: a literature review. *Neurol Sci* 2020;41:3067-73.

3. Warnecke T, Dziewas R, Langmore S. Neurogenic dysphagia. 1st ed. Cham: Springer, 2021.

USO Y ABUSO DE LA BENZODIACEPINAS

MARÍA OLGA NAVEIRA

Departamento de Neurociencias Clínicas
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes
15165 Bergondo, A Coruña

INTRODUCCIÓN

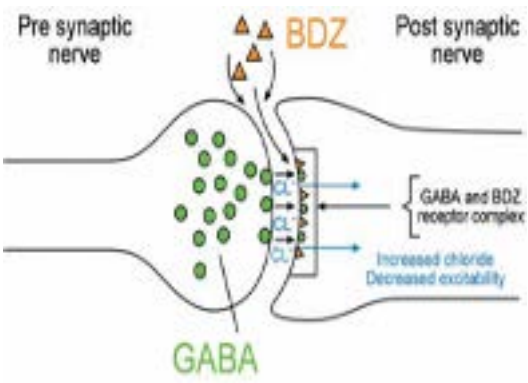
Las benzodiazepinas (BZD), gracias a su seguridad, rapidez de acción y eficacia, son el grupo farmacológico de más amplio uso en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y el insomnio. Se trata de un grupo de medicamentos que comparte sus efectos como: ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorrelajantes, etc. El incumplimiento de su prescripción así como su uso a largo plazo está asociado a la pérdida de la acción para la que inicialmente fue pautado (con la posterior reaparición de la sintomatología), perdida de la memoria (amnesia anterógrada), decaimiento, depresión y desmotivación, entre otros.[1]

MECANISMO DE ACCIÓN

Las sustancias que causan adicción como la cocaína, los opioides, la nicotina y las benzodiacepinas, entre otras, deben su dependencia a una disfunción neurobiológica de estructuras cerebrales mesencefálicas, límbicas y corticales, así como a circuitos cerebrales implicados en la motivación y procesos de reforzamiento de la conducta. Estas sustancias aumentan de forma indirecta la liberación o concentración de dopamina (DA) en el *Nucleus Accumbens* (NAC); la dopamina llega al NAC a través de su liberación por el Área Tegmental Ventral (ATV), localizada en el mesencéfalo, inervando así no solo al NAC, sino también a un gran número de regiones del encéfalo. Todas estas regiones están relacionadas con las vías de recompensa y aprendizaje, causando de esta manera gratificación y/o placer tales como la comida, la actividad sexual, la socialización, entre muchas otras; creando así un refuerzo positivo, sensaciones agradables y posteriormente, su dependencia psíquica y física.

Las BZD presentan un mecanismo similar a otras sustancias adictivas, actuando como moduladores del receptor GABA-A, proteína pentamérica transmembrana formada por cinco subunidades que se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable al cloro (Cl-), situada en la membrana plasmática del terminal postsináptico. Las benzodiacepinas se fijan de manera específica a un sitio localizado en el complejo molecular del receptor GABA-A (en la interfase entre las subunidades α y γ) amentando la probabilidad de apertura del canal de Cl-, permitiendo así la entrada de estos iones, provocando un estado de hiperpolarización de la neurona que inhibe la formación de potenciales de acción y favorece los efectos del principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central GABA.[2]

Mecanismo de acción de las BDZs:



El consumo prolongado de benzodiazepinas aun en dosis adecuadas ocasiona finalmente dependencia psíquica, física, tolerancia a las mismas (necesidad de dosis superiores para obtener el mismo efecto) y síndrome de abstinencia (conjunto de signos y síntomas tanto físicos como psicológicos tras la suspensión brusca de una sustancia adictiva que se usado por tiempo prolongado).

El uso crónico de benzodiazepinas se relaciona con la aparición de síntomas de tolerancia y abstinencia, que caracterizan al Síndrome de Dependencia a las Benzodiazepinas. Su aparición requiere de la necesidad urgente de una acción inmediata, no solo a nivel médico, sino también social.

Estudios recientes han demostrado que la calidad de vida de los pacientes consumidores de benzodiacepinas empeora a largo plazo. Aunque la impresión inicial semeje una mejora rápida de los síntomas (e.g. control de insomnio, ansiedad), su uso prolongado ocasiona reaparición de la sintomatología previa, acompañada a su vez de efectos secundarios.

FARMACOCINÉTICA

Las benzodiazepinas pueden administrarse por vía oral y algunas de ellas por vía intramuscular y endovenosa..

La vida media de las BZDs -tiempo en el que tarda en eliminarse la mitad de la dosis de un medicamento del torrente sanguíneo-, es muy variable. Dependiendo de un compuesto u otro, la vida media puede ser de dos horas como en el caso del midazolam o el clorazepato, hasta de 74 horas, como en el flurazepam. Basado en esta característica, las benzodiacepinas se dividen en: (i) BZD de Vida Media (o Tiempo de Acción) Corta; (ii) BZD de Vida Media (o Tiempo de Acción) Intermedia; (iii) BZD de Vida Media (o Tiempo de Acción) Larga. Dicha clasificación es un factor fundamental a tener en cuenta a la hora de recetar este grupo de medicamentos, así como también la sintomatología, edad o patologías concomitantes del paciente.

Clasificación de BZD según su tiempo de acción o vida media:

VIDA MEDIA DE BENZODIACEPINAS

Tabla 1.

Los aspectos farmacocinéticos más relevantes están relacionados con el metabolismo de estos medicamentos. Las BZD se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 (reacciones de óxido-reducción), generando metabolitos intermedios, activos, que prolongan la duración del efecto del fármaco original. El metabolito activo luego se conjuga con ácido glucurónico para su eliminación a través de la orina. Otras BZD son eliminadas únicamente por medio de glucuronoconjugación, como en el caso del lorazepam y oxazepam. Las reacciones de óxido-reducción están en directa relación con la función hepática, en cambio, la glucuronoconjugación produce metabolitos inactivos y puede realizarse en otros tejidos, dependiendo en menor medida de la función hepática. De este modo, lorazepam y oxazepam serían de elección en pacientes con insuficiencia hepática o polimedicados, ya que están libres de interacciones a nivel del citocromo P450. (2)

FARMACOGENÓMICA DE LAS BENZODIACEPINAS

Según estudios recientes, el 7% de las benzodiacepinas son metabolizadas por CYP2C19, el 20% por CYP2D6 y el 95% por CYP3A4. Asimismo, también están involucradas en menor medida en este proceso CYP3A5, CYP2C9 y CYP1A2. Variaciones a nivel de estos enzimas llevan cambios farmacocinéticos (con la consiguiente aparición de diferentes fenotipos metabolizadores). De hecho, las reacciones paradójicas a las benzodiacepinas se han asociado con mutaciones en los genes *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP3A4*.

El diazepam es metabolizado principalmente por CYP2C19 y CYP3A4, con una participación mínima de otros (Tabla 2). Por esta razón, las mutaciones en CYP2C19 o CYP3A4 tienen un mayor impacto en la farmacocinética de este fármaco (con diferencias notables entre metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos) que las mutaciones en CYP2D6. Variantes de los alelos *2 y *3 de CYP2C19 conducen a una menor actividad enzimática (metabolizadores lentos o pobres): los homocigotos CYP2C19*2/*2 muestran una vida media de eliminación cuádruple, mientras que en los heterocigotos CYP2C19*2/*n, la vida media de eliminación es del doble. CYP2C19*, por su parte, está asociada con una transcripción aumentada, lo que resulta en una actividad mejorada de la enzima.

El midazolam es metabolizado principalmente por CYP3A4. Hay varios polimorfismos que están asociados con una menor actividad metabolizadora de estas enzimas: CYP3A4*4 y otros genes ABCB. Por el contrario, CYP3A5*1 conduciría a un incremento del metabolismo, en un estudio se vio que los portadores de CYP3A5*1/*3 tenían una actividad de hidroxilación dos veces mayor que los portadores de CYP3A5*3/*3. Otro gen implicado en la función del midazolam es POR, que codifica una enzima oxidorreductasa del citocromo p450 necesaria para la transferencia de electrones. La variante POR* parece estar asociada con una sedación prolongada; sin embargo, la aplicabilidad clínica de este hallazgo es cuestionable y los resultados contradictorios hacen necesario un análisis adicional.

En lo que respecta a la farmacodinámica de las benzodiacepinas, esta puede verse alterada por diversos polimorfismos de las subunidades del receptor GABA-A, existiendo en la actualidad muy diversos estudios a este respecto. Así, en un estudio experimental, se ha demostrado que la subunidad α1 del receptor GABAA 187 + 3553A>G (SNP rs4263535) conduce a la sobre-sedación en los portadores del genotipo AA, por lo que estos pacientes requerirían de un ajuste de la dosis del fármaco. No obstante, la mutación 385Pro>Ser en la subunidad α6 del receptor GABAA produce un efecto contrario. En otro estudio se ha demostrado una reducción en la sensibilidad a las benzodiacepinas con Ser385; los heterocigotos Pro385/Ser385 respondían menos ante estos fármacos que los homocigotos Pro385/Pro385.[3]

Por consiguiente, la medicina personalizada es una herramienta fundamental a la hora de realizar las prescripciones a los pacientes. El conocer nuestro genoma y el comportamiento de cada individuo ante un fármaco en particular, va a lograr prescripciones más adecuadas y ajustadas al individuo, favoreciendo la mejoría de la sintomatología por la que han consultado y no agregar complicaciones a patologías ya existentes.

BENZODIACEPINAS GENES Y ENZIMAS RELACIONADAS EN SU METABOLISMO.

Benzodiazepines metabolized via enzymes of the CYP gene family and other gene-related enzymes.

Drugs	Major Substrate	Minor Substrate	Inhibitors	Other Genes
Alprazolam	CYP3A4			
Bromazepam	CYP3A4		CYP2E1	
Chlordiazepoxide	CYP3A4			
Clobazam	CYP2D6, CYP3A4			
Clonazepam	CYP3A4			
Clorazepate	CYP3A4			
Diazepam	CYP2C19, CYP3A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9	CYP2C19,CYP3A4	
Estazolam		CYP3A4		
Flurazepam	CYP3A4		CYP2E1	
Midazolam	CYP3A4	CYP2B6	CYP2C9,CYP3A4	ABCB1
Oxacepam		CYP3A4		
Pinazepam		CYP3A4		
Prazepam		CYP3A4		
Quazepam		CYP3A4		
Temazepam		CYP2B6,CYP2C8/9, CYP2D6,CYP3A4		
Triazolam	CYP3A4		CYP2C8/9	

Adaptación de Cacabelos [4]
Tabla 2.

TRASTORNOS COGNITIVOS Y BENZODIACEPINAS.

Desde hace décadas se estudia la relación que atribuye a las BZDs un riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en determinados aspectos como la atención y la memoria. Las BZD determinan alteraciones de la memoria, particularmente en la adquisición de nuevos conocimientos, pero no parece estar muy relacionada con hechos ocurridos previa a su administración. Se caracteriza por ser un efecto adverso de grupo y es dosis dependiente. Se puede ver más en las BZDs de vida media corta y mayor potencia. Hay trabajos que demuestran que el consumo de alprazolam durante 8 semanas, comparado con placebo, altera las pruebas de memoria, manteniéndose alteradas hasta 6 meses después de la suspensión del medicamento.

El uso de BZDs durante largos períodos se ha asociado con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo, particularmente en ancianos, independientemente del nivel educativo, consumo de alcohol y tabaco y presencia de depresión o ansiedad. En relación al tipo de memoria afectada, las BZDs alteran específicamente la llamada memoria episódica o

contextual, permaneciendo casi intacta la memoria semántica independiente del contexto. Estudios realizados con triazolam sobre la memoria episódica inmediata y diferida, han demostrado que a bajas dosis (0.125 mg) no se compromete la adquisición de la memoria, pero sí la recuperación diferida, mientras que a dosis mayores (0.250 mg) interfiere tanto en el proceso de adquisición como en la recuperación diferida.

Otros efectos neuropsicológicos, como somnolencia diurna, alteraciones de la atención y de la capacidad de concentración y alerta son más frecuentes con las BZD de Vida Media Larga. Son efectos "dosis dependiente", desarrollándose tolerancia aproximadamente a las 2 semanas de la primera toma. Diversos estudios han demostrado que estos efectos adversos aparecen hasta en un 50% de la población expuesta a BZD, siendo más frecuente con diazepam respecto a alprazolam, por ejemplo.

Se ha demostrado también que las BZD alteran el rendimiento psicomotor. En estudios experimentales realizados en conductores de automóviles, se demostró que las BZD atrasan el tiempo de reacción y aumentan el número de errores en la mañana siguiente a la administración de una BZD si es de Vida Media Larga, relacionando esto con su efecto residual. [5]

OTROS USOS DE LAS BENZODIACEPINAS

El uso de benzodiacepinas en adolescentes es frecuente para el tratamiento de síndromes de ansiedad u otras patologías psiquiátricas como trastornos de personalidad. También es conocido su uso en patologías orgánicas con y sin epilepsia, agitación psicomotriz, etc., situaciones que estarán controladas por el especialista y la familia. Rara vez se emplean las BDZs como drogas recreativas, principalmente por su efecto sedante. Asimismo, el uso de BDZs en niños debe estar controlado, restringido y bajo la supervisión de pediatras y especialistas.

El uso común de este grupo de fármacos en adultos es para paliar problemas de ansiedad y/o depresión.

BENZODIACEPINAS EN ADULTOS MAYORES

Las benzodiazepinas son utilizadas para el tratamiento del insomnio y la ansiedad en adultos mayores durante períodos prolongados de tiempo, sin tener en cuenta las características fisiológicas y metabólicas de este grupo de pacientes y mucho menos individuales.

Los adultos mayores se caracterizan por la dificultad para metabolizar prácticamente cualquier fármaco, siendo más propensos a los efectos adversos de éstos, pudiendo llegar a experimentar desorientación, depresión y caídas. (7) Está demostrado que el uso de BZDs puede provocar síntomas compatibles con un trastorno depresivo, que puede llevar a la prescripción de medicación antidepresiva, aumentando la polimedicación innecesaria, cuando en realidad puede deberse a un efecto adverso de la misma BZD. Asimismo, el uso de las BZD duplica el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años, pudiendo vincularse al efecto relajante muscular de las BZDs, al deterioro en la coordinación motora y al retraso en el tiempo de reacción a los estímulos. Estos efectos adversos se han estudiado con el uso de BZD de Vida Media Larga, a dosis elevada [6]

Es necesario vigilar al paciente e interaccionar con el médico prescriptor, teniéndolo al tanto de la situación para evitar eventos adversos, pudiendo afectar potencialmente la evolución del paciente, cambiar su situación, convirtiendo un adulto mayor válido en uno dependiente, lo que conlleva un peor pronóstico y un mayor deterioro de su calidad de vida, hasta terminar encamado con las patologías asociadas a esta nueva situación fruto literalmente de un mal cálculo.

Las BZD han sido, y continúan siendo, los fármacos de elección para el tratamiento de los desórdenes de la ansiedad y el insomnio en el adulto mayor. Debido a esto, son de los fármacos más prescritos en el mundo. Hoy en día, se cuestiona la correcta utilización de este grupo farmacológico, debido al enorme abuso que se realiza de los mismos, fundamentalmente para el tratamiento de la ansiedad e insomnio, donde se recomienda una duración del tratamiento de 2 a 4 semanas en insomnio y de 8 a 12 semanas en ansiedad, incluyendo en ambos casos la retirada gradual (siempre tomando en cuenta las singularidades del paciente), tiempo que se excede en la mayoría de los casos, llegando incluso a convertirse en un tratamiento crónico en algunos pacientes.

El uso de medicamentos por iniciativa propia, sin consulta previa al médico (automedicación), es una problemática que acompaña al abuso de las BZD. Además, y a pesar de los conocimientos actuales sobre una mayor sensibilidad a los efectos secundarios en los ancianos, que debería conducir a una mayor precaución, solo un tercio de las prescripciones de BZD, en este grupo de edad, se consideran apropiadas. Las

situaciones impropias más frecuentes son la duración y/o dosificación excesiva de una prescripción médica o la automedicación, especialmente en un contexto en el que estaría contraindicado [7].

Las reacciones medicamentosas pueden estar implicadas entre 20 % y 25 % en el desarrollo de la declinación funcional en ancianos hospitalizados, también la prescripción inadecuada en ancianos que viven en comunidad se relaciona con una peor condición funcional e ingresos hospitalarios. [8] Esto debe ser considerado en el contexto legal como una mala praxis hacia el paciente vulnerable en este caso, anciano [9].

El problema es que rápidamente aparecen tolerancia y dependencia, además de los efectos secundarios. Es muy importante usar la medicación indicada durante el tiempo indicado y en el paciente indicado. Así se evitarán situaciones que puedan contravenir el principio médico de "*PRIMUN NON NOCERE*".

• Utilizar BZD de semivida corta o intermedia que no sufra metabolismo hepático
• Evitar la BZD de vida media larga por riesgo de sedación diurna, con caídas y fractura de cadera. También presentan mayor riesgo de trastornos de memoria
• Utilizar oxazepam o lorazepam ya que previsiblemente no tengan la eliminación disminuida ya que utilizan una vía distinta a la hepática
• Utilizar dosis bajas de BZD. Una buena regla es emplear la mitad de la dosis del adulto.
• Siempre evaluar comorbilidades, polifarmacia y la concomitancia con otros depresores del SNC.

Recomendaciones al prescribir BZD en el anciano
Tabla 3.

BIBLOGRAFIA

1. Barreiro, Y., Pérez, C., Gómez, K. C. G., Del Castillo, L. S. y Barreiro, M. A. G., (2021, octubre). Uso racional de benzodiazepinas, una necesidad social. En *I Simposio académico sobre adicciones*. Ciego de Ávila, Cuba.

2. Barreiro, Y., Pérez. C., Gómez, K. C. G., Del Castillo, L. S. y Barreiro, M. A. G., (2022, septiembre). Adicción a las benzodiazepinas. Mecanismo celular y molecular. En *V Simposio académico sobre adicciones*. Ciego de Ávila, Cuba.

3. Lorenzo-Alfaya, L., (2021). Biomarcadores genéticos asociados a fármacos usados en Anestesia. USC. España

4. Cacabelos R., (2009). Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. Expert Rev. Mol Diag. 9, 567-611. España.

5. Atienza, E. M. G., Hidalgo, J. L. T., García, M.M., Moreno, M. R., Galán, F. J. L. y Mena, J. L. A., (2021). Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes consumidores de BZD *Atención Primaria*, *53*(5),102041.https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102041.

6. Palomino, C. A., Cruz G.M. y Vigoa, F. S., (2021, junio). El abuso en el consumo de las Benzodiazepinas como causa frecuente de farmacodependencia. En *I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Fármaco Salud Artemisa*, Cuba.

7. Chelala, F., C. R., Legrá, C., A., Legra, L. y Toledo C., A. (2021, junio). Experiencia sobre síndrome de las caídas en ancianos que conviven bajo el sistema de atención comunitaria al adulto mayor. In *cibamanz2021*.Cuba.

8. Rojas-Jara, C., Calquin, F., González, J., Santander, E., & Vásquez, M. (2019). Efectos negativos del uso de benzodiacepinas en adultos mayores: una breve revisión. *Salud & Sociedad*, *10(1)*, 40-50.

ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS EN LAS DEMENCIAS (III)

ROCÍO PEGO FOLGAR

Departamento de Neuropsicología
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes
15165 Bergondo, A Coruña

ANSIEDAD, AGITACIÓN Y AGRESIVIDAD

La agitación es un estado de tensión y ansiedad intenso que se manifiesta con una actividad motora excesiva. El paciente puede presentar comportamientos como caminar de forma apresurada, moverse nerviosamente, incapacidad para mantenerse sentado, etc. Un episodio de agitación mantenido puede desembocar en un episodio de agresividad, ya sea verbal o física.

Puede deberse a diversos factores, como el dolor, el cansancio, la falta de descanso, las alucinaciones, el efecto de los medicamentos o de la propia demencia.

RECOMENDACIONES

EVITAR DESENCADENANTES:

- Observar en qué **situaciones** se pone nervioso (un nuevo lugar, gente desconocida, mucho ruido, etc.).
- **Evitar cambios** frecuentes en la rutina diaria.
- **No anticipar demasiado** el anuncio de lo que se va a hacer (p.ej., no decir que se va a realizar una salida dentro de dos horas), ya que esto puede causarles inquietud. Es mejor decírselo en el mismo momento de realizar la actividad o un poco antes.
- El "nerviosismo" que conduce a la agitación puede ser el resultado de repetidas frustraciones y reacciones catastróficas. Por tanto, es importante **minimizar el estrés** y no solicitar tareas que estén fuera de su alcance.
- **Evitar las situaciones tensas y las discusiones**. Incluso los pacientes más avanzados tienen capacidad de percibir y participar del humor de las personas que le rodean. En muchos casos, la atmósfera familiar es tensa, y el paciente se da cuenta de la situación e incrementa sus respuestas de ansiedad.

RESPECTO A LAS CONSECUENCIAS

- **Reaccionar con calma**, sin enfrentarse al paciente. Permitir el descontrol, dentro de unos límites, dejándole tranquilo y alejado de los demás, no sujetar ni retener. No hacer gestos bruscos ni tocarle inesperadamente por detrás.
- Intentar **apartarlo de la situación de enfado**.
- Si el paciente no tiene una fuerte complexión e intenta agredirle: intentar **agarrarle por las muñecas** mientras le habla serenamente, **no forcejee**, abrácele en cuanto pueda con firmeza y háblele calmadamente cerca del oído. No es necesario decir frases complejas, basta con un susurro tranquilizador.

DEAMBULACIÓN ERRANTE

El paciente deambula o vaga sin rumbo ni objetivo, sin que exista una razón aparente. El paciente va y viene, o se empeña en marcharse y se hace difícil mantenerlo en casa. Las causas pueden ser múltiples: aburrimiento, necesidad de ejercicio, sensación de estar encerrado, angustia, frustración, exceso de estímulos, etc. Algunas veces, la vivencia psicológica de estar en el pasado y la necesidad de ir a lugares como el trabajo pueden ser causas importantes. La conducta de deambulación también

puede producirse cuando se muda de su domicilio habitual o se realizan cambios significativos en su medio (p. ej., cambio de muebles). En estos casos, el paciente tiene la vivencia de que se encuentra en un lugar desconocido, no sabe dónde están sus cosas, o piensa que ha de regresar a "su casa". En otras ocasiones, las personas que le rodean, especialmente si no las reconoce, pasan a ser sus enemigos y se ve empujado a "huir". El paciente busca sus referencias afectivas perdidas.

RECOMENDACIONES

EVITAR DESENCADENANTES:

- **Evitar** el **aburrimiento** y ofrecer actividades que le permitan liberar la energía y la ansiedad.
- **Evitar** al máximo los **cambios de domicilio** y las reformas en el mismo.
- **Evitar viajes** o visitas largas innecesarias. Un viaje a lugares no familiares puede ser fatal para la estabilidad del paciente.
- **Evitar** sitios donde haya muchas personas y a**mbientes demasiado estimulantes** (p. ej. demasiados electrodomésticos funcionando a la vez).
- Realizar ejercicios de **orientación a la realidad**. Cuando sea posible, colocar letreros o señales en las puertas de las habitaciones que orienten al paciente en su casa.
- Permitir que **deambule en un ambiente seguro** (evitar alfombras, exceso de muebles...). En este contexto, no intentar retenerlo ni sujetarlo. No es recomendable el uso de sujeciones mecánicas, ya que esto aumenta la ansiedad.
- Aprovechar para **salir a pasear** cuando aparezca la conducta de deambulación.

SI HAY RIESGO DE HUIDA:

- **Instalar seguros o candados** que la persona nunca haya usado y procurar colocarlos a una altura más alta o más baja que la de su visión.
- Identificarlo con una **placa o pulsera** con su nombre, teléfono y dirección por si se perdiera.

OPOSICIONISMO

RECOMENDACIONES

- Intentar que el ritmo y el e**stilo de vida** diario sea el más parecido posible al que tenían **antes** de la **enfermedad**. Es decir, si a una persona no le gustaba salir a dar largos paseos, no obligarla ahora a que lo haga. O si ha sido una persona que nunca leía, no insistir en que ahora lea simplemente para que haga algún ejercicio mental.
- **Permitir conductas alternativas** o elecciones el máximo posible. P. ej., a la hora del vestido, no obligarle a ponerse un determinado jersey, sino plantearle un par de alternativas posibles para que pueda elegir.
- Si a la primera no conseguimos que el familiar haga algo, dejarle un tiempo y volver a **planteárselo más tarde**.
- **Respetar su enlentecimiento** (tanto a nivel cognitivo como a nivel motor). Muchas veces no es que se nieguen a hacer algo, sino que se niegan a hacerlo a nuestro ritmo, que para ellos es un ritmo demasiado rápido.

EL MOMENTO DEL BAÑO

- **Las personas con demencia a menudo tienen dificultad para mantener una "buena" higiene, como cepillarse los dientes, bañarse y cambiarse de ropa regularmente. Estas son actividades privadas y personales, por lo que el hecho de que otras personas los desvistan y bañen puede ser muy incómodo. Como resultado, bañarse causa estrés tanto para los cuidadores como para los seres queridos.**
- Tener en cuenta c**ómo era su rutina de higiene en el pasado**: ¿prefería baños o duchas?, ¿en las mañanas o en las noches?, ¿había una fragancia o producto que siempre usaba?. Adoptar en lo posible su rutina de baño. Recuerde que tal vez no es necesario bañarse todos los días.
- Si el enfermo siempre ha sido discreto, ayudarle a sentirse mejor **cerrando puertas y cortinas**. Cuando esté en la ducha, taparlo con una toalla, levantándola para lavar las partes del cuerpo que necesite. Tener toallas o bata de baño listas para cuando salga.

- Tener en cuenta factores como **la temperatura de la habitación y el agua**, una luz adecuada o la existencia de herramientas de seguridad (p.ej., tapetes antideslizantes, barras de apoyo y sillas de baño). Con frecuencia las personas mayores tienen miedo a caerse.

- Si le cuesta mucho **lavar el cabello**, hacerlo como una **actividad por separado**. O utilizar champú en seco.

- **Si el momento del baño es constantemente problemático, un baño de toalla puede ser una alternativa más fácil. Para ello se usa una toalla grande y una gran cantidad de paños humedecidos con agua tibia y jabón sin enjuague. La toalla grande se usa para mantener al paciente cubierto, seco y caliente, mientras las toallas húmedas se utilizan para limpiar todo su cuerpo.**

SEGUIMIENTO PERSISTENTE DEL CUIDADOR

Esta conducta se puede comprender si se tiene en cuenta que una persona sin memoria y con problemas para la comprensión del entorno está muy desvalida. El cuidador se convierte en el faro que le da seguridad, ya que soluciona todos los problemas que es incapaz de resolver por sí mismo. Una persona con demencia no tiene una adecuada sensación del paso del tiempo, y se angustia cuando deja de ver al cuidador. La existencia de factores que lo puedan asustar puede incrementar este trastorno.

RECOMENDACIONES

Buscar tareas para **ocupar** al paciente: recortar, limpiar la casa, escuchar música. Pueden encargársele tareas repetitivas sencillas (apilar periódicos, limpiar objetos, doblar ropa...).

ACTOS

El paciente realiza una acción una y otra vez de manera incansable. Los actos repetitivos pueden ser muy variados, pero con frecuencia implican acciones cotidianas u objetos de la vida diaria. P. ej., manipular, aplaudir, cantar, gritar, doblar la ropa u ordenar el contenido de cajones y armarios incesantemente.

RECOMENDACIONES

- Para evitar esas conductas es conveniente mantener a los pacientes **ocupados**.

- **No presionarle** ni hacerle ver que su conducta es inadecuada, ya que puede desencadenar una crisis de ansiedad y una conducta violenta.

- Si la conducta no es especialmente molesta o nociva para el paciente, se puede **dejar que la realice** durante un tiempo prudencial. En las fases más severas pueden aparecer automatismos como balanceos de tronco o movimientos de extremidades, contra los que no podemos hacer nada. Es mejor permitir su expresión que limitar ese movimiento.

- Dar un **sentido de utilidad** a esa conducta repetitiva. P. ej., si el enfermo hace constantemente un movimiento con las manos similar a hacer y deshacer un ovillo de lana, podemos darle un ovillo de verdad. O si lo que hace es un movimiento equivalente a peinarse, darle un peine para que lo haga de verdad. También podemos ponerlo a doblar servilletas o bolsas de plástico.

- La **distracción** es la mejor intervención para interrumpir las conductas repetitivas. Ofrecerle algo para mirar, oír o hacer.

- En el caso de **gritos repetitivos**, es necesario ver si existe alguna **causa física** que los provoque.

CONDUCTA SEXUAL

Las alteraciones más frecuentes son la disminución del interés sexual o, por el contrario, el incremento moderado de la conducta sexual. La hipersexualidad, la desinhibición sexual o las conductas de exhibición del cuerpo están relacionadas con la falta de memoria y la incapacidad para hacer una evaluación crítica del entorno. Al faltar la capacidad de crítica, los pacientes se desabrochan la ropa para orinar sin saber dónde está el aseo, o se quitan simplemente la ropa porque les molesta, o se masturban en público. El enfermo no es consciente de que está en un lugar público y no tienen en cuenta las normas sociales impuestas.

RECOMENDACIONES

CONDUCTAS EXHIBICIONISTAS

- **Reaccionar con calma**, tratar de no dar una importancia excesiva al comportamiento. No

sentir vergüenza ni sentimientos de culpa, no olvidar que la conducta es producto de la enfermedad.

- Si el comportamiento es embarazoso, intentar llevar al enfermo a un l**ugar privado**, mientras se le distrae y se intenta **desviar su atención** hacia otra cosa.

- Si la conducta se lleva a cabo delante de niños, intentar **actuar con naturalidad** para no crear impacto en ellos.

- **No reñir** al paciente, **no** es adecuado **prestar excesiva atención.**

- Utilizar **prendas especiales** difíciles de quitar (p. ej., pantalones sin bragueta, camisas con cremallera en la espalda, etc.).

SÍNDROME DEL ATARDECER

El síndrome del atardecer se puede definir como un incremento de la agitación, la actividad y el comportamiento negativista a últimas horas del día. Otros síntomas son confusión entre el día y la noche, incapacidad para distinguir sueño de realidad y menor necesidad de dormir. Es muy común que estos síntomas aparezcan durante días oscuros o de corta duración.

Esta conducta se suele relacionar con el estado físico de la persona, sobre todo cuando está muy cansada. Si una persona con problemas mentales ha estado todo el día esforzándose en orientarse, reconocer y comprender el entorno, es fácil que su fatiga se incremente y su tolerancia al estrés disminuya al anochecer.

También puede haber otros factores desencadenantes, como la reducción de estímulos que acontece al anochecer. P. ej., la disminución de luz podría afectar a la capacidad de reconocer objetos y personas que no pueden ser fácilmente identificados. A la inversa, un exceso de estímulos y un incremento de la actividad a esas horas puede aumentar la confusión y la desorientación.

RECOMENDACIONES

- Analizar **desencadenantes** (ausencia de iluminación, exceso de personas en casa, presencia de niños, visitas, ruidos procedentes de electrodomésticos,...)

- **No programar por la noche cosas** que no gusten al paciente. P. ej., el baño.

- Actividades como la preparación de la cena pueden provocar nerviosismo en el paciente, porque el familiar no puede atenderle. En este caso, preparar cosas fáciles y rápidas o que **otro familiar lo entretenga**.

- **Aumentar actividades durante el día**, particularmente el ejercicio físico. No permitir inactividad o siestas durante el día.

Y sobre todo recordar que, aunque nuestro familiar ya no esté tal como lo conocíamos, la memoria emocional no se pierde nunca. Ese es el primer regalo que recibimos al nacer y lo que nos hace esencialmente humanos.

BIBLOGRAFIA

1. Barreiro, Y., Pérez, C., Gómez, K. C. G., Del Castillo, L. S. y Barreiro, M. A. G., (2021, octubre). Uso racional de benzodiazepinas, una necesidad social. En I Simposio académico sobre adicciones. Ciego de Ávila, Cuba.

2. Barreiro, Y., Pérez. C., Gómez, K. C. G., Del Castillo, L. S. y Barreiro, M. A. G., (2022, septiembre). Adicción a las benzodiazepinas. Mecanismo celular y molecular. En V Simposio académico sobre adicciones. Ciego de Ávila, Cuba.

3. Lorenzo-Alfaya, L., (2021). Biomarcadores genéticos asociados a fármacos usados en Anestesia. USC. España

4. Cacabelos R., (2009). Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. Expert Rev. Mol Diag. 9, 567-611. España.

5. 5. Atienza, E. M. G., Hidalgo, J. L. T., García, M.M., Moreno, M. R., Galán, F. J. L. y Mena, J. L. A., (2021). Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes consumidores de BZD Atención Primaria, 53(5),102041.https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102041.

6. Palomino, C. A., Cruz G.M. y Vigoa, F. S., (2021, junio). El abuso en el consumo de las Benzodiazepinas como causa frecuente de farmacodependencia. En I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Fármaco Salud Artemisa, Cuba.

7. Chelala, F., C. R., Legrá, C., A., Legra, L. y Toledo C., A. (2021, junio). Experiencia sobre síndrome de las caídas en ancianos que conviven bajo el sistema de atención comunitaria al adulto mayor. In cibamanz2021.Cuba.

8. Rojas-Jara, C., Calquin, F., González, J., Santander, E., & Vásquez, M. (2019). Efectos negativos del uso de benzodiacepinas en adultos mayores: una breve revisión. Salud & Sociedad, 10(1), 40-50.

03

ACTUALIDAD COVID-19

INMUNIDAD DE MANADA NATURAL

La irrupción de Ómicron en el escenario COVID ha hecho saltar por los aires predicciones epidemiológicas y, sobre todo, ha puesto en entredicho muchas de las conductas adoptadas por decisión política para combatir la pandemia desde 2020. Parece claro que Ómicron burla vacunas e infecciones previas por las variantes SARS-CoV-2 más convencionales, sobre las cuales se desarrollaron las vacunas en uso. Ómicron infecta por igual a vacunados e infectados, con una clínica menos impactante y una tasa de mortalidad inferior a la de cualquier variante previa. Aún así, nadie estudió todavía qué hizo más daño y qué causó más muertes, si los tratamientos administrados por ensayo y error o por capricho de la ignorancia o el propio COVID.

Actualmente, ante la caída de la mortalidad, nos hemos instalado en una conducta de relajación tan absurda como las torpes políticas restrictivas y represivas impuestos por la clase dirigente, en beneficio propio, al comienzo de la pandemia. Puede que la reclusión impuesta no fuese necesaria y puede que la relajación actual traiga consecuencias para el futuro. Lo que sí empieza a estar claro es el SARS-CoV-2 ha mostrado más inteligencia que los políticos (y sus sabios asesores), encargados de salvar a la población frente a esta plaga que fundamentalmente ha servido para intentar replantear un nuevo orden, con mayor poder para quienes ya lo tienen, con mayor riqueza para quienes ya son ricos, y con mayor vulnerabilidad para los que siempre han sido vulnerables. Desde un punto de vista epidemiológico, el coronavirus va camino de colonizar a la población con un estilo silente orientado a una inmunidad de manada natural y global, donde morirán los que tengan que morir y vivirán los que tengan un sistema inmune fuerte y una asistencia médica razonable, no especulativa ni modista. Esta misma estrategia invasiva le debilitará. Cuantas más personas estén infectadas, mayor alerta inmunitaria y menos riesgo. Entonces tendrá que mutar de nuevo y entraremos en un ciclo similar al de la gripe, con un enfrentamiento directo entre la habilidad mutacional del SARS-CoV-2 y la respuesta inmunogénica individual de cada persona para oponerse al virus invasor.

La industria y la política seguirán alimentando miedos para hacer negocio, pero nadie asumirá responsabilidades sobre las medidas erráticas adoptadas, el despilfarro en estrategias terapéuticas inútiles, el deterioro de la asistencia sanitaria y los servicios públicos, y la ruina de todos los que han visto su vida y su economía alteradas por el coronavirus y sus colaboradores necesarios.

LA PARTE SUBJETIVA DEL COVID PERSISTENTE

En un studio de **Sneller** et al sobre COVID persistente, los resultados de las pruebas de función pulmonar, la ecocardiografía, las pruebas cognitivas y los análisis de laboratorio fueron similares entre los participantes con o sin COVID-19 reciente.

Si bien numerosos informes han descrito síntomas prolongados después de COVID-19, la patogénesis de las secuelas post-agudas del SARS-CoV-2 (PASC) sigue siendo desconocida. Los investigadores de los NIH ahora informan de los primeros hallazgos de un estudio longitudinal en curso de PASC. Los participantes incluyeron a 189 adultos autorreferidos con COVID-19 reciente y 120 sin antecedentes de la enfermedad. Los pacientes en la cohorte de COVID-19 tuvieron una media de 149 días después del inicio de los síntomas de COVID-19 y ≥6 semanas después de la infección; de estos, el 12% había sido hospitalizado por COVID-19. Entre la cohorte de COVID-19, el 55% tenía al ≥1 síntoma de PASC: fatiga, parasomnia, alteración de la concentración o la memoria, dolor de cabeza, insomnio, malestar en el pecho y ansiedad fueron los más comunes. No se observaron diferencias entre los grupos para los hallazgos de laboratorio (incluidos los marcadores inflamatorios y el perfil de citoquinas), las pruebas neurocognitivas, las pruebas de función pulmonar y la ecocardiografía. Sin embargo, los pacientes con PASC mostraron una peor calidad de salud física y mental y tiempos de caminata más cortos de 6 minutos. El sexo femenino y un historial de ansiedad se asociaron con el desarrollo de PASC.

Queda mucho por aprender sobre todos los aspectos del PASC. Debido a que los pacientes en este estudio fueron auto-referidos, no parece que proporcione ninguna información sobre la frecuencia de PASC. Se planea un análisis más profundo de esta cohorte, y tal vez las pruebas adicionales proporcionen pistas sobre la fisiopatología de esta condición molesta.

Sneller MC et al. A longitudinal study of COVID-19 sequelae and immunity: Baseline findings. Ann Intern Med 2022 May 24; [e-pub]. (https://doi.org/10.7326/M21-4905)

Kaul D. Comprehensive Evaluation Couldn't Find Cause of Long Covid Symptoms. New Engl J Med/JW, June 22, 2022

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA POR COVID PERSISTENTE

Jamal et al examinan en una pequeña serie de casos la respuesta autonómica de pacientes con secuelas post-agudas de COVID-19. Los pacientes que han tenido una infección con SARS-CoV-2 pueden informar síntomas de mala tolerancia al esfuerzo, taquicardia con actividad mínima o cambio posicional, y palpitaciones más de 4 semanas después del episodio agudo de COVID-19. El supuesto mecanismo es la desregulación del sistema nervioso autónomo y puede estar asociado con el síndrome de taquicardia ortostática postural de nueva aparición (POTS). Para proporcionar información sobre la respuesta autonómica en este entorno, los investigadores realizaron una evaluación prospectiva, que incluyó pruebas de mesa inclinable de cabeza hacia arriba en 24 de estos pacientes. La edad promedio de los pacientes fue de 43 años, y 20 eran mujeres. Sus síntomas comenzaron un promedio de 1 mes después de la prueba positiva de COVID-19. Todos tenían palpitaciones e intolerancia al esfuerzo, y 16 tenían disfunción cognitiva. Solo 2 habían sido hospitalizados por COVID-19. La prueba de mesa inclinada se realizó un promedio de 6 meses después del inicio de los síntomas de COVID.

Casi todos (23 de 24) tenían intolerancia ortostática en la prueba de mesa basculante. Hubo 4 pacientes que cumplieron con los criterios de POTS, 15 con intolerancia ortostática provocada y 3 con síncope neurocardiogénico. Aproximadamente dos tercios tenían una respuesta normal de prueba pasiva de mesa inclinable, pero tenían intolerancia ortostática con la administración de nitroglicerina.

En esta pequeña serie de personas con infección por SARS-CoV-2 en gran medida leve, las pruebas de mesa inclinada revelaron anomalías de la respuesta autónoma con la administración de nitroglicerina. Los investigadores concluyen que este resultado es consistente con la disfunción autonómica subyacente después de COVID-19. El hecho de que una serie de 24 casos se publique en una de las principales revistas de cardiología indica lo poco que sabemos sobre esta afección. Y, desafortunadamente, aún tenemos que identificar terapias efectivas.

Jamal SM et al. Prospective evaluation of autonomic dysfunction in post-acute sequela of COVID-19. J Am Coll Cardiol 2022 Jun 14; 79:2325. (https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.357)

Krumholz M. Autonomic Dysfunction After COVID-19. New Engl J Med/JW, June 22, 2022.

DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

Los datos de la carga global de morbilidad (GBD) para 2020 de 204 países indican que la pandemia de COVID-19 y los confinamientos asociados aumentaron la prevalencia de ansiedad y trastornos depresivos en todo el mundo. Se identificaron dos factores clave detrás de estos aumentos: la tasa de infección y la inmovilidad.

J.C. Lokman y **C.L. Bockting**, del *Centre for Urban Mental Health* y del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Amsterdam, presentaron un modelo conceptual que proporciona información sobre los procesos que subyacen a cómo operan estos factores y puede ayudar a predecir los efectos a largo plazo. El efecto de la tasa de infección y la inmovilidad sobre los trastornos depresivos y de ansiedad se muestra en la figura adjunta. En el estudio GBD la tasa de infección se utilizó como un factor indirecto de los efectos psicológicos (miedo a la infección) de la pandemia y los efectos fisiológicos (deterioro del sistema nervioso) de COVID-19. Los hallazgos del estudio GBD sugieren que los confinamientos, al disminuir el número de infecciones, pueden ayudar indirectamente a reducir la prevalencia de trastornos de ansiedad y trastornos depresivos.

Sin embargo, cualquier efecto positivo a corto plazo de los confinamientos en la salud mental (debido a comportamientos de seguridad, como evitar el contacto social y sentir menos ansiedad como resultado) es probable que se vuelva contraproducente a largo plazo (ansiedad social). Los confinamientos disminuyen la movilidad, lo que lleva a una reducción de la actividad física, el aislamiento social, la interrupción de las actividades escolares y laborales, la reducción de la interacción y el aprendizaje entre pares, y el acceso restringido a la atención de salud mental. La inmovilidad resultante de los confinamientos se asoció con una mayor prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad en el estudio GBD. Por lo tanto, los confinamientos parecen tener efectos ventajosos y desventajosos: al reducir las tasas de infección, podrían reducir la prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad, pero también es probable que los confinamientos aumenten la prevalencia de estos trastornos debido a la inmovilidad resultante. La investigación futura sobre intervenciones para mitigar los efectos adversos de los confinamientos u otros tipos de políticas de emergencia sobre la salud mental podría examinar qué elementos de la inmovilidad son particularmente dañinos y cómo aliviarlos.

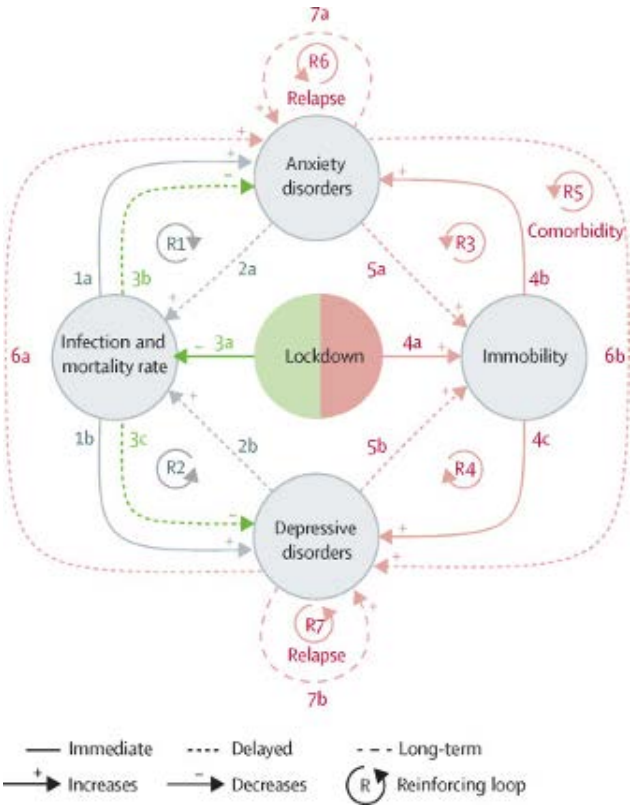
Debido a que los trastornos depresivos y de ansiedad socavan la salud general, pueden amplificar los efectos de la infección por SARS-CoV-2. Es probable que la gravedad de la infección y las tasas de mortalidad sean más altas en las personas con depresión y ansiedad como resultado del funcionamiento comprometido del sistema inmunitario en estos trastornos, lo que lleva a un ciclo de retroalimentación reforzador entre el aumento de las tasas de infección y los trastornos. Del mismo modo, debido a que los trastornos depresivos y algunos trastornos de ansiedad perjudican el funcionamiento diario, las personas con estos trastornos pueden tener una mayor inmovilidad que la población general, por ejemplo, debido a la baja energía, el aislamiento social o el miedo a salir de sus casas. Esto puede resultar en el refuerzo de los bucles de retroalimentación entre el aumento de la inmovilidad y los trastornos, que es probable que permanezcan después de que se levanten los confinamientos y la pandemia haya terminado.

Los trastornos depresivos y de ansiedad también son altamente comórbidos. Estos trastornos pueden formar otro ciclo de retroalimentación en el que pueden desencadenarse y reforzarse mutuamente. Es muy probable que dicho bucle funcione durante y después de los confinamientos y la pandemia.

Finalmente, los trastornos depresivos y de ansiedad son altamente recurrentes; se estima que las personas con trastorno depresivo mayor tienen siete episodios a lo largo de sus vidas. Tanto los trastornos depresivos como los de ansiedad pueden ser factores de riesgo para un episodio posterior, creando sus propios bucles de retroalimentación individuales que pueden operar durante meses o años, lo que lleva a más problemas de salud mental incluso después de que los confinamientos y la pandemia hayan desaparecido hace mucho tiempo.

Después de que termine la pandemia de COVID-19, lo más probable es que las personas afectadas no regresen a sus vidas normales. Los trastornos mentales comunes pueden tardar mucho tiempo en desaparecer porque sus fuertes mecanismos de autorrefuerzo pueden mantener a las personas atrapadas en ciclos complejos y reforzadores negativos mucho después de que la causa desencadenante haya desaparecido. Además, porque un episodio anterior se encuentra entre los mayores factores de riesgo para la depresión y los trastornos de ansiedad, millones de personas que han tenido estas condiciones durante la pandemia las volverán a tener, y varias veces, durante sus vidas. Por lo tanto, COVID-19 habrá cambiado el panorama de la salud mental de las próximas décadas.

Los conocimientos de investigaciones como el estudio GBD describen las vías ambientales que conducen a trastornos depresivos y de ansiedad y ayudan a identificar bucles de refuerzo que mantienen a las personas vulnerables durante tiempos socialmente desafiantes. Con este conocimiento emergente, podemos identificar nuevos puntos objetivo para las intervenciones e informar a los responsables de la formulación de políticas sobre los factores de riesgo. Esto, a su vez, nos permitirá prevenir y tratar los problemas de salud mental de manera más efectiva durante cualquier pandemia futura u otras crisis sociales que impliquen inmovilidad y una mayor preocupación por la seguridad, como la guerra.



Un modelo conceptual de los efectos de la pandemia de COVID-19 y los confinamientos en los trastornos depresivos y de ansiedad

Lokman JC, Bockting CL. Pathways to depressive and anxiety disorders during and after the COVID-19 pandemic. Lancet Neurol 9, ISSUE 7, P531-533, JULY 01, 2022.
DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00152-3

COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic.
Lancet. 2021; 398: 1700-1712.

REBROTE DE COVID TRAS TRATAMIENTO ORAL

Se están observando rebrotes de casos de COVID en pacientes que reciben tratamiento oral en una primera infección. Los casos han sido en su mayoría benignos, aunque se debe presumir que todos los pacientes son contagiosos.

Durante los 6 meses transcurridos desde que dos nuevos agentes antivirales orales activos contra el SARS-CoV-2 entraron en uso clínico en los Estados Unidos (NEJM JW Infect Dis Feb 2022; FDA 2021 22 de diciembre; y FDA 2021, 23 de diciembre), anecdóticamente se han descrito recaídas clínicas después del tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) de *Pfizer*. Algunos investigadores han sugerido que un fenómeno similar ocurre con el molnupiravir de *Merck* (medRxiv 2022 Jun 22). En estudios preliminares, los investigadores ahora están tratando de desentrañar la frecuencia, la etiología y las implicaciones clínicas de estas infecciones de rebote.

Varios estudios han sugerido que el rebote ocurre en <1% de los pacientes que reciben Paxlovid, aunque ningún informe clínico prospectivo sistemático valida estas estimaciones (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 830 y Clin Infect Dis 2022 Jun 14), y los propios datos de Pfizer han arrojado una cifra del ≤2%. Las estimaciones de incidencia se complican por el hecho de que el COVID-19 no tratado en sí mismo puede seguir un patrón clínico bifásico.

Se han descrito casos de rebrote en pacientes de todas las edades. La gran mayoría fueron vacunados previamente. La mayoría recibió tratamiento debido a la edad o las comorbilidades, y muy pocos estaban francamente inmunocomprometidos. Una trayectoria típica de rebrote comienza con la resolución inmediata de la presentación de síntomas de COVID-19 al comienzo de un curso de 5 días de Paxlovid, seguido de un recrudecimiento abrupto de los síntomas 4-7 días después del final del tratamiento. Los síntomas de rebote a menudo son leves, se resuelven después de varios días y requieren solo un manejo sintomático. En raras ocasiones, se informa que los síntomas son más graves que los de la enfermedad inicial. Algunos casos se han retirado y algunos han requerido hospitalización, aunque no está del todo claro si los casos hospitalizados representan un verdadero repunte en lugar de un empeoramiento persistente de la infección (J Infect 2022 Jun 16).

La mayoría de los informes confirman que tanto la PCR como las pruebas de antígenos son positivas durante el repunte de COVID-19. El virus con capacidad de replicación se ha aislado repetidamente de los pacientes, a veces durante una semana o más, y se ha informado al menos un caso de transmisión de persona a persona durante el rebrote (Research Square 2022 13 de mayo). Múltiples investigadores no han podido identificar mutaciones de resistencia a Paxlovid en virus aislados durante el rebrote (Clin Infect Dis 2022 Jun 20; medRxiv 2022 Jun 17; y Clin Infect Dis 2022 Jun 23). Las muestras de pacientes con rebrote han producido altos niveles de IgG antinucleocápside y anticuerpos neutralizantes, así como respuestas robustas de células T específicas para el SARS-CoV-2 (Clin Infect Dis 2022 Jun 20; y medRxiv 2022 Jun 17; [preimpresión]).

Aunque la mayoría de los datos sobre el repunte de COVID-19 aún son preliminares, algunos patrones parecen lo suficientemente claros como para que los médicos los usen para tranquilizar a los pacientes. La infección de rebrote aparentemente no refleja ni la resistencia a los medicamentos ni una respuesta inmune mensurablemente deteriorada, y es muy poco probable que presagie un resultado clínico deficiente. Los pacientes con rebote deben ser asumidos como contagiosos. No está claro si las infecciones de rebote requieren un segundo ciclo de tratamiento. Algunos médicos han propuesto que un

curso de tratamiento inicial más largo podría prevenir el rebrote, pero los costes y beneficios de tal práctica frente a una afección en gran parte benigna esperan un análisis más detallado.

atención de los medios de comunicación de todo el mundo como una estimación oficial del número real de vidas perdidas como resultado de la pandemia. El proyecto también es políticamente sensible: algunos críticos utilizaron el primer conjunto de estimaciones incorrectas para desafiar la política pandémica de Alemania. Y el gobierno de la India cuestiona la estimación de la OMS de 3.3 millones a 6.5 millones de muertes en el país, que es unas 10 veces mayor que el número oficial de muertes por COVID-19 en la India.

Para calcular cuántas personas murieron a causa de la pandemia, los investigadores modelan todas las muertes durante el período y restan una línea de base de muertes esperadas (aquellas que habrían ocurrido en ausencia de una pandemia). Lo que queda son las muertes por encima de la norma: una medida más fiable de la mortalidad relacionada con la pandemia que las cifras oficiales, porque muchos países no han reportado u omitido las muertes por COVID.

Abigail Zuger A. COVID-19 Rebound After Oral Treatment. New Engl J Med/JW, July 12, 2022.

EL *LOCUS UGT2A1/UGT2A2* SE ASOCIA CON PÉRDIDA DE OLFATO Y GUSTO EN COVID-19

Utilizando encuestas online, **Janie F. Shelton** y colegas de *23andMe Inc.*, en Sunnyvale, California, recopilaron datos sobre la pérdida de olfato o gusto relacionada con COVID-19 de 69 841 personas. En un estudio de asociación de genoma completo de múltiples ascendencias identificaron un *locus* significativo de todo el genoma en las cercanías de los genes *UGT2A1* y *UGT2A2*. Ambos genes se expresan en el epitelio olfativo y desempeñan un papel en el metabolismo de los odorantes. Estos hallazgos proporcionan un vínculo genético con los mecanismos biológicos subyacentes a la pérdida de olfato o gusto relacionada con COVID-19.

La pérdida del sentido del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) son síntomas distintivos de COVID-19 y se encuentran entre los indicadores más tempranos y más frecuentemente reportados de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2. Destaca por otros síntomas virales en su aparición súbita y la ausencia de bloqueo de la mucosa. Si bien una gran fracción de los pacientes con COVID-19 reportan pérdida de olfato o gusto, el mecanismo subyacente no está claro.

De las personas que autoinformaron haber recibido una prueba positiva para el SARS-CoV-2, el 68% informó pérdida del olfato o el gusto como síntoma (47 298 de un total de 69 841 personas). Las mujeres encuestadas fueron más propensas que los hombres

encuestados a informar este síntoma (72% *versus* 61%) y aquellos con este síntoma fueron típicamente más jóvenes que aquellos sin este síntoma (edad promedio de 41 años para aquellos con pérdida de olfato o gusto *versus* 45 años para aquellos sin síntomas). Entre los grupos ancestrales determinados genéticamente, las tasas de pérdida de olfato o gusto oscilaron entre el 63% y el 70%. Como era de esperar, en comparación con otros síntomas encuestados, la pérdida del olfato o el gusto fue mucho más común entre aquellos con una prueba positiva de SARS-CoV-2 en comparación con aquellos que autoinformaron otros síntomas similares al resfriado o la gripe, pero que dieron negativo para SARS-CoV-2. En un modelo de regresión logística que predice la pérdida del olfato o el gusto en función de la edad, el sexo y la ascendencia genética, los individuos de ascendencia asiática oriental o afroamericana fueron significativamente menos propensos a informar pérdida del olfato o el gusto en relación con los individuos de ascendencia europea.

Para los individuos no relacionados con datos completos, se realizó un GWAS dentro de cada grupo de ascendencia por separado (tamaño total de la muestra= 56 373) antes de realizar un metaanálisis de ascendencia múltiple utilizando un modelo de efectos fijos. Cada GWAS de entrada se ajustó por inflación a través del control genómico. Dentro del metanálisis multi-ascendencia, se identificó un único *locus* asociado en chr4q13.3. Ningún otro locus alcanzó importancia en todo el genoma en el metanálisis de ascendencia múltiple o en ninguna de las poblaciones de entrada. El SNP del índice en este *locus* fue rs7688383 (C/T, siendo T el alelo de riesgo). Si bien la mayor parte del apoyo a esta asociación genética dentro del análisis de ascendencia múltiple proviene de la población europea (para la cual tenemos el mayor tamaño de muestra), los tamaños de efecto estimados son consistentes en todas las poblaciones. El conjunto creíble del análisis de ascendencia múltiple contenía 28 variantes que cubrían una región de 44.6 kilobases (kb).

Hay cuatro genes dentro de los 150 kb de la asociación (*UGT2A1*, *UGT2A2*, *UGT2B4*, *SULT1B1*), con la variante del índice en sí dentro de un intrón de los genes *UGT2A1* y *UGT2A2* superpuestos. De los cuatro genes en las cercanías, *UGT2A1* y *UGT2A2* no solo son los candidatos a genes causales más proximales sino también biológicamente más plausibles. *UGT2A1* y *UGT2A2* forman parte de una familia de uridina difosfato glicosiltransferasas, enzimas que metabolizan sustratos lipofílicos a través de la conjugación con ácido glucorónico. Durante el olfato, los estudios en animales muestran que estas enzimas, que se expresan en el epitelio olfativo, están involucradas en la eliminación de los odorantes que ingresan a la cavidad nasal y se unen a los receptores olfativos. Por ejemplo, la glucuronidación de los odorantes no estimula el bulbo olfatorio, lo que impide que el olor sea detectado por el cerebro, demostrando funcionalmente el efecto de la enzima producida por estos genes sobre el odorante. Esto da como resultado la eliminación del odorante para facilitar la experiencia transitoria de olfato, una vez que los estímulos ya no están presentes en el ambiente. *UGT2A2* es una variante de empalme de *UGT2A1*, con idénticos residuos C-terminales pero diferentes N-termini. Por el contrario, *UGT2B4* y *SULT1B1* parecen menos plausibles desde una perspectiva biológica, sin que ninguno tenga un vínculo claro con la función olfativa o gustativa.

Shelton, J.F., Shastri, A.J., Fletez-Brant, K. et al. The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. Nat Genet 54, 121–124 (2022). https://doi.org/10.1038/s41588-021-00986-w.

04

BREVIALIA

MEJORAR EL USO DE LITIO EN PACIENTES MANÍACOS Y BIPOLARES

El litio es el tratamiento más efectivo para el trastorno bipolar, lo que resulta en fuertes efectos de prevención del suicidio. El rango terapéutico del litio, sin embargo, es estrecho y el inicio del tratamiento requiere una titulación individual para abordar la variabilidad interindividual. **Vincent Millischer** y colegas del *Centre for Molecular Medicine, Karolinska University Hospital*, en Estocolmo, Suecia, estudiaron fórmulas para mejorar la predicción de la dosis de litio utilizando datos clínicos y genómicos. Los autores suecos realizaron un estudio farmacocinético poblacional seguido de un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), que incluyó dos cohortes clínicas suecas. Los participantes en la cohorte 1 eran de clínicas ambulatorias especializadas en el Hospital Huddinge, en Estocolmo, y los participantes en la cohorte 2 se identificaron utilizando el Registro Nacional de Calidad sueco para el trastorno bipolar (BipoläR). Los pacientes que recibieron una dosis de litio correspondiente a al menos una tableta de sulfato de litio (6 mmol) por día y tenían concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de litio se incluyeron en el estudio. Los datos sobre la edad, el sexo, el peso corporal, la altura, la concentración de creatinina, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), la preparación de litio, el número de tabletas de litio por día, la concentración sérica de litio y los medicamentos que afectan la función renal (antihipertensivos C09, diuréticos que retienen sodio C03 [excepto C03D] y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) se obtuvieron retrospectivamente cuando fue posible a partir de registros electrónicos de salud. El resultado primario de interés fue el logaritmo natural del aclaramiento corporal total para litio (CLLi) asociado con las variables clínicas. Los efectos residuales después de tener en cuenta la edad y el sexo, que representan los efectos a nivel individual (CLLi, edad/sexo), se utilizaron como la variable dependiente en un GWAS.

Se incluyeron 2357 pacientes a los que se les administró litio (1423 mujeres [60.4%] y 934 hombres [39.6%]; edad media 53.6 años [rango 17-89], principalmente de ascendencia europea) y se obtuvieron 5627 puntos informativos. Edad, sexo, comedicación con diuréticos y los agentes que actúan sobre el sistema renina-aldosterona-angiotensina fueron predictores clínicos de CLLi. En particular, se observó una asociación entre CLLi y litio sérico, con un CLLi más bajo asociado con litio sérico más alto. En un GWAS de CLLi, edad/sexo, un locus se asoció con un cambio en CLLi (rs583503; $p<0.00000005$). También se encontró enriquecimiento de las asociaciones con genes expresados en la médula y corteza del riñón, así como asociaciones con puntuaciones de riesgo poligénico para eGFR, índice de masa corporal y nitrógeno ureico en sangre. El modelo basado en seis predictores clínicos explicó el 61.4% de la varianza en CLLi en la cohorte 1 y el 49.8% en la cohorte 2. La adición de marcadores genéticos no condujo a una mejora importante de los modelos: dentro de la submuestra de individuos genotipados, la varianza explicada solo aumentó de 59.32% a 59.36% en la cohorte 1 y de 49.21% a 50.03% en la cohorte 2 cuando se incluyeron rs583503 y los cuatro primeros componentes principales.

Estos predictores del modelo podrían usarse clínicamente para guiar mejor la dosis de litio, acortando el tiempo para alcanzar concentraciones terapéuticas, mejorando así la atención. La identificación del primer *locus* genómico y PRS asociado con CLLi introduce la oportunidad de la medicina individualizada en el tratamiento con litio.

Millischer V et al. Improving lithium dose prediction using population pharmacokinetics and pharmacogenomics: a cohort genome-wide association study in Sweden. Lancet Psychiatry VOLUME 9, ISSUE 6, P447-457, JUNE 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00100-6.

INFUSIÓN DE CÉLULAS ALOGÉNICAS HUMANAS EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Las infusiones de células humanas alogénicas derivadas de la cardiosfera pueden reducir el deterioro de la función de las extremidades superiores en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en etapa tardía, según nuevos datos publicados por **MacDonald** et al en *The Lancet*. Ocho pacientes recibieron el tratamiento y 11 recibieron placebo; se administraron infusiones cada 3 meses. El cambio medio de 12 meses en la función del codo de nivel medio desde el inicio previo al tratamiento fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de tratamiento, lo que indica que el tratamiento ralentizó la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los autores señalan que se necesitan estudios a más largo plazo para confirmar la durabilidad de este efecto y la seguridad del tratamiento más allá de los 12 meses.

McDonald, C. M. et al. Repeated intravenous cardiosphere-derived cell therapy in late-stage Duchenne muscular dystrophy (HOPE-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 399, 1049–1058 (2022)

Lempriere, S. Treatment with cardiosphere-derived cells could slow progress of Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Neurol 18, 251 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00657-2

ENSAYO CON NATALIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se ha observado que la dosificación a intervalos prolongados de natalizumab mitiga el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) sin empeorar la gravedad de la esclerosis múltiple (EM). En el ensayo abierto de **Foley** et al, los participantes con EM remitente-recurrente que fueron tratados con natalizumab durante al menos 12 meses fueron aleatorizados 1:1 para recibir natalizumab cada 4 o 6 semanas. Los neurólogos examinadores y el evaluador central de resonancia magnética fueron ciegos.

Entre los 499 pacientes inscritos, las recaídas fueron bajas entre los grupos de tratamiento (tasa de recaída anualizada no ajustada, 0.02). El número medio ajustado de lesiones T2 nuevas o en aumento en la semana 72 fue de 0.20 en el grupo de 6 semanas y de 0.05 en el grupo de 4 semanas. Los eventos adversos fueron similares entre los dos brazos. Se determinó que un individuo en el grupo de 6 semanas tenía LMP.

La dosificación a intervalos prolongados a las 6 semanas parece proporcionar beneficios similares a los pacientes en comparación con la dosificación a las 4 semanas. Como ilustra este estudio, la dosificación de 6 semanas puede reducir, pero no elimina el riesgo de LMP. Si bien a la mayoría de los pacientes les irá bien con una dosis de 6 semanas, uno debe monitorizar al paciente poco común con enfermedad irruptiva. No se recomienda extenderse más allá de las 6 semanas debido a las preocupaciones por la enfermedad de rebrote después de 2 meses desde la última infusión.

Foley JF et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): A randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. Lancet Neurol 2022 Jul 1; 21:608. (https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00143-0).

Naismith RT. Randomized Trial of Natalizumab with 4-Week or 6-Week Dosing. New Engli J Medicine/JW; June 29, 2022.

EL DILEMA DE LOS BIOMARCADORES PROTEÍNA β-AMILOIDE VERSUS TAU EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El biomarcador amiloide/tau en LCR es un clásico en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA). Se observaron cambios patológicos de EA en hasta el 73% de las personas con biomarcadores amiloides positivos y tau negativos.

Ser amiloide positivo y tau positivo (A+ T+) en el esquema de clasificación de neurodegeneración amiloide-tau (ATN) representa una EA subyacente. En el estudio de **Vromen** et al, los investigadores examinaron si los participantes en tres cohortes que eran amiloides positivos y tau negativos (A + T−) en el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) tenían EA en la autopsia. Cada cohorte tuvo diferentes puntos de corte para la positividad de amiloide y tau en el LCR según la EA clínica o de autopsia diagnosticada.

Hubo de 43 a 92 participantes en cada cohorte (21%-49% mujeres). El tiempo entre la recolección del LCR y la muerte varió de 2 a 5 años, el 18-28% se clasificó como A + T-, y el 46% al 91% tenía EA confirmada patológicamente. En la autopsia, todos los participantes de A + T + y del 50% al 73% de los participantes de A + T − tenían EA confirmada patológicamente. El estado amiloide del LCR predijo mejor los cambios patológicos de la EA (precisión, 86%; sensibilidad, 90%; especificidad, 12%), que no mejoró significativamente con la adición de p-tau del LCR. No hubo diferencias significativas en el diagnóstico clínico, la demografía o el grado de patología de la EA entre los individuos A + T + y A + T −, aunque hubo una tendencia a que los individuos A + T - fueran diagnosticados con demencia sin EA. En un subconjunto de aquellos con mediciones repetidas de LCR, el estado de AT fue relativamente estable a lo largo del tiempo.

Ser A + T − puede estar asociado con la EA subyacente. En este análisis, el estado amiloide predijo mejor la patología de la EA. La evidencia emergente sugiere que la raza puede afectar la capacidad de los biomarcadores plasmáticos para predecir la amiloidosis cerebral, aunque el impacto de la raza no se incluyó en este estudio. Se necesita investigar si los biomarcadores plasmáticos conducen a hallazgos similares.

Vromen EM et al. Biomarker A+T-: Is this Alzheimer's disease or not? A combined CSF and pathology study. Brain 2022 May 2; [e-pub]. (https://doi.org/10.1093/brain/awac158)

Molano JRV. Can Having Amyloid-Positive and Tau-Negative Biomarkers Mean That Someone Has Alzheimer Disease? New Engl J Med/JW, June 22, 2022.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN ADULTOS

Aparentemente, los médicos no han ajustado sus prácticas para adaptarse a los objetivos de hemoglobina glicosilada. Los adultos mayores tienen un riesgo excesivo de eventos adversos de los medicamentos antidiabéticos y tienen menos tiempo para beneficiarse de un control glucémico estricto. En consecuencia, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha relajado los objetivos glucémicos para pacientes mayores (Diabetes Care 2022; 45 [Suppl 1]: S83). Actualmente, los objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) son <7.5% para adultos mayores relativamente sanos, <8% para aquellos con múltiples enfermedades crónicas y evitar la hiperglucemia sintomática (pero sin un objetivo específico) para aquellos con muy mala salud. Además, la ADA establece que "los objetivos glucémicos para algunos adultos mayores podrían razonablemente relajarse como parte de la atención individualizada".

Para evaluar si la práctica clínica se alineó con las pautas en evolución entre 2001 y 2018, **Le** et al analizaron el control de la diabetes en ≈3500 adultos mayores de los Estados Unidos (edad, ≥65); cada medición de HbA1c se comparó con los objetivos glucémicos de la ADA en ese año, de acuerdo con el estado de salud del paciente. Entre 2001 y 2018, el porcentaje de pacientes con HbA1c ≥1% por debajo del objetivo para su estado de salud aumentó del 16% al 43%. La mitad de los pacientes por debajo del objetivo estaban tomando medicamentos asociados con la hipoglucemia. Entre los pacientes con mala salud que tomaban medicamentos para la diabetes, más de la mitad tenían HbA1c ≥1% por debajo del rango.

Los pacientes con mala salud tenían la mayor probabilidad de tener HbA1c muy por debajo del objetivo y de usar agentes hipoglucemiantes, lo que sugiere una discrepancia entre las guías y la práctica clínica. Los pacientes o los médicos pueden ser reacios a desintensificar el tratamiento de la diabetes, y los médicos pueden agregar medicamentos más nuevos para la diabetes que benefician las comorbilidades de los pacientes. Sin embargo, no es probable que los pacientes con muy mala salud se beneficien de estos medicamentos o de un estricto control glucémico, y se debe priorizar la desintensificación para estos individuos.

Aunque los pacientes que inician tratamiento con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 tuvieron menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, no está indicado comenzar estos agentes antes de la metformina.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) previenen las hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca (NEJM JW Gen Med 1 de junio de 2022 y Ann Intern Med 2022 de abril de 12), pero no se sabe si los pacientes con diabetes podrían obtener un mayor beneficio al iniciar los inhibidores de SGLT-2 antes de la metformina de primera línea recomendada por las directrices. **Shin** et al utilizaron las bases de datos de seguros comerciales y

Medicare para comparar retrospectivamente los resultados cardiovasculares en >25 000 pacientes con propensión que comenzaron un inhibidor de SGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina) o metformina como terapia inicial para la diabetes tipo 2.

Después de la media de seguimiento de ≈7 meses, los pacientes que iniciaron los inhibidores de SGLT-2 tuvieron riesgos significativamente menores de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (1.4% frente a 1.9% anual), infarto de miocardio (0.5% frente a 0.7% anual) y hospitalizaciones y mortalidad combinadas relacionadas con la insuficiencia cardíaca (1.8% frente a 2.4% anual), pero también tuvieron un riesgo significativamente mayor de infecciones genitales (5.4% frente a 2.4% anual). La incidencia de otros resultados adversos fue similar en los dos grupos.

Los autores hicieron esfuerzos sustanciales para mitigar la posible confusión en este estudio. Sin embargo, el corto tiempo de seguimiento, el único enfoque en los resultados cardiovasculares y la enorme diferencia en los costos entre estos agentes hacen que los resultados sean difíciles de extrapolar a grandes poblaciones de pacientes. Aunque algunas subpoblaciones (por ejemplo, aquellas con insuficiencia cardíaca) podrían merecer una consideración temprana de los inhibidores de SGLT-2, estos resultados no justifican un cambio amplio hacia el inicio de los inhibidores de SGLT-2 como agentes de primera línea antes de la metformina en la mayoría de los pacientes con diabetes nueva.

Le P et al. Adherence to the American Diabetes Association's glycemic goals in the treatment of diabetes among older Americans, 2001–2018. Diabetes Care 2022 May; 45:1107. (https://doi.org/10.2337/dc21-1507)

Pilla SJ et al. Individualized glycemic goals for older adults are a moving target. Diabetes Care 2022 May; 45:1029. (https://doi.org/10.2337/dci22-0004)

Brett MS. Glycemic Targets for Older Adults with Type 2 Diabetes. New J Engl Med/JW, June 7, 2022.

Shin H et al. Cardiovascular outcomes in patients initiating first-line treatment of type 2 diabetes with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors versus metformin: A cohort study. Ann Intern Med 2022 May 24; [e-pub]. (https://doi.org/10.7326/M21-4012)

Daniel D. Dressler DD. Should Patients with New Diabetes Receive SGLT-2 Inhibitors Before Metformin? New Engl J Med/JW, June 7, 2022.

LOS CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS AUMENTAN EL RIESGO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS EN ADULTOS JÓVENES

Los usuarios de cigarrillos electrónicos son significativamente más propensos a tener síntomas respiratorios relacionados con las sibilancias, según un estudio de **Xie** et al. El uso de cigarrillos electrónicos está aumentando entre los adultos jóvenes, pero faltan datos prospectivos sobre los riesgos asociados con el uso de cigarrillos electrónicos. Utilizando datos de la encuesta anual de tabaco y salud de los Estados Unidos de 6400 adultos jóvenes (rango de edad, 18-24) recopilados entre 2014 y 2019, los investigadores analizaron la asociación entre el uso de cigarrillos electrónicos y el desarrollo de síntomas respiratorios de intervalo (específicamente, episodios de sibilancias y tos seca nocturna no infecciosa) a los 12 meses. Se excluyeron los individuos con síntomas o enfermedades respiratorias preexistentes.

Alrededor del 6% de la cohorte eran usuarios actuales de cigarrillos electrónicos, el 15% eran antiguos usuarios de cigarrillos electrónicos y el 10% eran fumadores actuales de cigarrillos "combustibles" (es decir, tabaco tradicional). Poco menos de la mitad de los usuarios de cigarrillos electrónicos también fumaban cigarrillos combustibles. En los análisis ajustados, los usuarios de cigarrillos electrónicos fueron significativamente más propensos a tener síntomas respiratorios relacionados con sibilancias a los 12 meses que los no usuarios de cualquier producto de cigarrillo (25% frente a 14%), pero los usuarios de cigarrillos electrónicos no fueron más propensos a experimentar tos nocturna seca.

Los cigarrillos electrónicos son una puerta de entrada reconocida a la dependencia de la nicotina y ahora se asocian claramente con el riesgo de síntomas respiratorios relacionados con sibilancias en usuarios adultos jóvenes. Este estudio proporciona una razón adicional para desalentar el uso de cigarrillos electrónicos.

Xie W et al. Association of electronic cigarette use with respiratory symptom development among U.S. young adults. Am J Respir Crit Care Med 2022 Jun 1; 205:1320. (https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1718OC)

O'Dwyer MC. Electronic Cigarettes Increase Risk for Respiratory Symptoms in Young Adults. New Engl J Med/JW, June 21, 2022.

USO DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL

La lesión traumática aguda de la médula espinal es una afección neurológica grave causada por un trauma mecánico y que resulta en una pérdida motora grave (parálisis), deterioro de la sensibilidad y disfunción autonómica. Las causas principales son los accidentes de tráfico, las caídas y las lesiones relacionadas con el deporte. Los déficits de por vida resultantes asociados con la parálisis y la pérdida sensorial tienen un efecto sustancial en las personas, los cuidadores, y la sociedad, reduciendo la calidad de vida de algunos pacientes (dependiendo de la gravedad de la lesión y las comorbilidades), y una gran carga para los sistemas de salud en todo el mundo.

Aunque las tasas de supervivencia para la lesión traumática de la médula espinal han aumentado constantemente en las últimas décadas, las tasas de mortalidad de las personas con lesión de la médula espinal continúan superando las de los controles de la misma edad sin lesión de la médula espinal. El resultado neurológico de la lesión de la médula espinal está determinado principalmente por la gravedad inicial del daño de la médula espinal, mientras que la atención médica y quirúrgica oportuna (el manejo de la unidad de cuidados intensivos, la descompresión de la médula espinal y la estabilización de la columna vertebral) reducen los efectos de la lesión secundaria. Idealmente, el manejo agudo sería seguido sin problemas por la neurorrehabilitación, con el objetivo de maximizar la reorganización neuroplástica y las funciones residuales mediante el aprendizaje de estrategias de adaptación y compensación. Más allá de la gravedad inicial de la lesión, solo existen unos pocos predictores confiables del resultado neurológico a largo plazo; y las estrategias de gestión actuales tienen poca eficacia. Por ejemplo, no hay intervenciones farmacológicas o no farmacológicas que mejoren el alcance de la reparación neurológica de la lesión aguda de la médula espinal.

La lesión de la médula espinal es una afección neurológica gravemente incapacitante que conduce a problemas de movilidad, dolor y disfunción autonómica. La mayoría de las veces, un solo evento traumático, como un accidente de tráfico o recreativo, conduce a un daño primario de la médula espinal a través de la compresión y la laceración, seguido de un daño secundario que consiste en inflamación e isquemia, y culmina en una pérdida sustancial de tejido. Los pacientes necesitan cuidados quirúrgicos y críticos oportunos adecuados, seguidos de neurorrehabilitación para facilitar la reorganización neuronal y la compensación funcional. Aunque se puede recuperar alguna función neurológica, la mayoría de los pacientes con lesiones inicialmente completas tienen un deterioro neurológico grave e irreversible. Las terapias basadas en células y en células madre son reconocidas como candidatas prometedoras para promover la recuperación funcional. Sin embargo, ningún ensayo de estas terapias en pacientes ha proporcionado aún evidencias reproducibles de eficacia clínica, desafiada por tamaños de pequeño efecto, baja supresión inmune y diseños de estudios de baja sensibilidad. Sin embargo, en la última década, los ensayos clínicos han demostrado la viabilidad y la seguridad a largo plazo del trasplante de células en la médula espinal lesionada. Este hito crucial ha allanado el camino para considerar refinamientos y terapias combinadas, como el uso de biomateriales para aumentar los efectos del trasplante de células. En el futuro, los tipos de células emergentes, las estructuras de soporte y la ingeniería celular podrían mejorar la supervivencia celular, la integración y la eficiencia terapéutica.

Las terapias basadas en el trasplante de células maduras o células madre (células indiferenciadas o células parcialmente diferenciadas que pueden diferenciarse y proliferar) se encuentran entre las estrategias más prometedoras para el tratamiento de la lesión medular. Estas terapias tienen el potencial de apoyar la reparación en varias fases de la lesión, y han producido una mejora funcional en modelos animales de lesión de la médula espinal. La mayoría de los estudios en animales han implicado el trasplante de células directamente en la médula espinal lesionada, una técnica que anteriormente se ha considerado un obstáculo metodológico importante en la lesión de la médula espinal humana. Sin embargo, varios ensayos clínicos han proporcionado evidencia inicial de la viabilidad y seguridad del trasplante de células intraespinales. Además de cuestiones específicas relacionadas con el trasplante de células, existen varias cuestiones metodológicas que impiden el éxito de la traducción clínica. En primer lugar, la variabilidad inherente de las medidas de resultado estandarizadas actuales hace que los pequeños efectos sean difíciles de detectar de manera reproducible. En segundo lugar, las limitaciones de los diseños convencionales de estudios sobre trastornos raros con alta variabilidad de las condiciones de lesión dificultan el desenredo de la recuperación espontánea y los efectos terapéuticos. Finalmente, las deficiencias en los diseños de estudios anteriores, como los análisis de futilidad con poca potencia, han contribuido a la terminación preliminar de los ensayos clínicos.

La recuperación espontánea de la lesión de la médula espinal es rara, posiblemente debido a varios moduladores inhibitorios, como las proteínas de la matriz extracelular, que atenúan la regeneración y la plasticidad y reducen la reparación endógena de la médula lesionada. Las intervenciones para mejorar la recuperación de la lesión de la médula espinal tienen como objetivo reducir la propagación de la lesión secundaria (a través de la neuroprotección o la modulación de la inflamación) y reemplazar las células neuronales perdidas y los circuitos neuronales interrumpidos (a través de la plasticidad neural y la plasticidad neuronal y regeneración). Varios tipos de células trasplantables podrían ser útiles en las etapas subagudas a crónicas de la lesión de la médula espinal, debido a su potencial para formar mielina, promover y guiar el crecimiento axonal y tender un puente entre el sitio de la lesión.

Los estudios en animales han dilucidado ventanas de oportunidad cruciales para intervenciones neuroprotectoras e intervenciones que promueven la plasticidad. Los tratamientos neuroprotectores deben administrarse de forma aguda en cuestión de horas o unos días después de la lesión de la médula espinal, para enmendar la lesión secundaria en curso, mientras que la amplificación de la plasticidad neural es posible durante semanas después de la lesión. Los perfiles de viabilidad y seguridad previamente establecidos de los tratamientos basados en células y células madre son un hito importante para el campo de la lesión de la médula espinal y han sentado las bases para los próximos ensayos centrados en la efectividad.

Carl M Zipser CM et al. Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: evidence from clinical trials. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 7, P659-670, JULY 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00464-6.

PRIMER ESTUDIO CON IMPLANTES DE CÉLULAS MADRE PARA REPARAR DAÑO CEREBRAL PERINATAL EN NIÑOS

El accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal (PAIS) tiene una incidencia de uno en 5000-10 000 nacidos vivos a término y es una causa importante de discapacidades del desarrollo neurológico más adelante en la vida. Dependiendo de la arteria involucrada, las consecuencias de por vida del PAIS ocurren en el 50-75% de los pacientes, que incluyen parálisis cerebral espástica unilateral, disfunción cognitiva, epilepsia, déficits del campo visual y déficits del lenguaje. Actualmente, no hay tratamiento disponible para aliviar las consecuencias neurológicas en estos bebés, lo que deja una necesidad urgente de desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas protectoras o regenerativas. Los avances logrados en la última década en las primeras opciones de tratamiento para los neonatos, como la hipotermia utilizada en la asfixia perinatal o la terapia trombolítica utilizada en el accidente cerebrovascular en adultos, desafortunadamente no son aplicables al PAIS. Actualmente se están evaluando regímenes de tratamiento experimentales prometedores, como la eritropoyetina, en ensayos clínicos, pero aún se desconoce su eficacia.

Las células del estroma mesenquimal (MSC) muestran potencial neurorregenerativo en modelos animales de lesión cerebral isquémica hipóxica. La administración intranasal es una vía mínimamente invasiva para la administración de MSC. En modelos animales, este método permitió a las MSC migrar directamente al cerebro en varias horas, evitando así la pérdida de células en otros órganos (como el hígado y los pulmones) después de la administración sistémica (intravenosa). La aplicación intranasal de MSC, aisladas de la médula ósea humana o de ratón, condujo a una neuroregeneración sustancial en modelos murinos de lesión cerebral isquémica, con reducción del tamaño del infarto, así como mejores resultados motores y cognitivos a largo plazo.

Lisanne M Baak y colaboradores, del Departamento de Neonatología en el *University Medical Center*, *Utrecht Brain Center y el Wilhelmina Children's Hospital*, de la Universidad de Utrecht, en los Países Bajos, realizaron el primer estudio en humanos para evaluar la viabilidad y la seguridad de las células del estroma mesenquimal (MSC) alogénicas derivadas de la médula ósea administradas por vía intranasal para tratar el PAIS en neonatos. Los neonatos recibieron una dosis de 45-50 × 106 MSC derivadas de la médula ósea por vía intranasal dentro de los 7 días posteriores a la presentación de signos de PAIS. Los criterios de valoración primarios fueron los resultados de seguridad agudos y subagudos, incluidos los signos vitales, los marcadores sanguíneos y la aparición de toxicidad, eventos adversos y eventos adversos graves. La aparición de anomalías cerebrales inesperadas por una resonancia magnética repetida a los 3 meses de edad fue un criterio de valoración secundario. Como parte del seguimiento clínico estándar, evaluaron el desarrollo del tracto corticoespinal en la resonancia magnética y realizaron evaluaciones motoras a los 4 meses de edad.

Entre el 11 de febrero de 2020 y el 29 de abril de 2021, diez neonatos se inscribieron en el estudio. La administración intranasal de MSC fue bien tolerada en los diez neonatos. No se observaron eventos adversos graves. Se observó un evento adverso: una fiebre transitoria leve de 38°C sin necesidad de intervención clínica. Los marcadores de inflamación de la sangre (proteína C reactiva, procalcitonina y recuento de leucocitos) no fueron significativamente diferentes antes de la administración versus después de la administración y, aunque los niveles de trombocitos aumentaron, todos estuvieron dentro del rango fisiológico. Las resonancias magnéticas de seguimiento no mostraron anomalías cerebrales estructurales inesperadas. Los diez pacientes tuvieron cambios iniciales pre-wallerianos en los tractos corticoespinales, pero solo cuatro (40%) pacientes mostraron tractos corticoespinales asimétricos en la resonancia magnética de seguimiento. Se encontró una evaluación motora temprana anormal en tres (30%) lactantes.

Este primer estudio en humanos demuestra que la administración de MSC intranasal derivada de la médula ósea en neonatos después de PAIS es factible y no se observaron eventos adversos graves en pacientes seguidos hasta los 3 meses de edad. Se necesitan futuros estudios controlados con placebo a gran escala para determinar el efecto terapéutico de las MSC intranasales para el PAIS.

Baak LM et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSIoN): a first-in-human, open-label intervention study. Lancet Neurology VOLUME 21, ISSUE 6, P528-536, JUNE 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00117-X.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

Un estudio observacional prospectivo realizado por **Korsbæk** et al. muestra que la comorbilidad psiquiátrica es común en la hipertensión intracraneal idiopática (*Idiopathic Intracraneal Hypertension*, IIH) y se asocia con peores resultados visuales.

Un creciente número de evidencias indica que la comorbilidad psiquiátrica es altamente prevalente en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática (IIH). En este contexto, la depresión y la ansiedad son las comorbilidades psiquiátricas más comunes. Sin embargo, está menos claro si estos son simplemente el resultado del dolor crónico y las alteraciones visuales o si la relación con la IIH es más compleja e incluso puede influir en el curso clínico de la IIH. Para abordar esta pregunta y comprender mejor esta comorbilidad, los investigadores realizaron un estudio observacional grande y prospectivo.

Entre los 111 pacientes con IIH incluidos, el 45% tenía una comorbilidad psiquiátrica, que es considerablemente más alta que el promedio en la población general. El trastorno depresivo mayor (24%) y la ansiedad o los trastornos relacionados con el estrés (24%) fueron los más prevalentes. Los pacientes con comorbilidad psiquiátrica mostraron un peor estado visual al inicio y al final del período de seguimiento de 6 meses.

Si bien el diseño de este estudio no permite sacar conclusiones con respecto a la causalidad, sí destaca la importancia de la identificación temprana de la comorbilidad psiquiátrica en la IIH. Es evidente que el cuadro clínico de la IIH va mucho más allá de las alteraciones visuales y la cefalea típicamente asociadas. Este estudio prospectivo proporciona un paso importante para aclarar el alcance de la comorbilidad psiquiátrica y su importancia pronóstica. La causa de la comorbilidad frecuente y la base patobiológica de sus implicaciones pronósticas siguen siendo especulativas. Por lo tanto, los estudios futuros deben tener como objetivo identificar la relevancia de factores como la obesidad, el estado socioeconómico y los medicamentos concomitantes y el efecto sobre el curso clínico de la IIH si se modifican.

Korsbæk JJ et al. Psychiatric comorbidities in patients with idiopathic intracranial hypertension: A prospective cohort study. Neurology 2022 Apr 26; 99:58. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200548).

Hoffmann J. The Relevance of Psychiatric Comorbidity in Idiopathic Intracranial Hypertension. New Engl J Med/JW. July 2, 2022.

IMPRECISIONES EN LA MEDIDA DEL FILTRADO GLOMERULAR

La discrepancia sustancial a nivel individual entre la tasa de filtración glomerular estimada y medida podría afectar la atención clínica. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), generalmente derivada de la medición de la creatinina sérica, la edad y el sexo, se usa de forma rutinaria para tomar una variedad de decisiones clínicas. La medición directa de la TFG (mGFR) es más precisa, pero requiere la inyección de un agente como el iohexol y no se usa ampliamente en la práctica clínica. Aunque las diferencias a nivel poblacional mGFR y eGFR pueden ser insignificantes, las diferencias a nivel individual no se han estudiado bien. Shafi et al agregaron datos sobre >3200 pacientes (edad media, 59; 30% negros) de cuatro estudios de cohortes prospectivos en los Estados Unidos en los que se evaluaron simultáneamente la TFGe y la TFGe (TFMc media, 68 ml/minuto/1.73 m²).

La diferencia a nivel poblacional entre la TFGm y la TFGe fue pequeña (-0,6 ml/minuto); sin embargo, las diferencias a nivel individual fueron grandes, de la siguiente manera:

A la TFGe de 60 ml/minuto, el 20% de los valores individuales de TFGe fueron inferiores a 45 o superiores a 76. A la TFGe de 30 ml/minuto, el 20% de los valores de TFGe fueron inferiores a 23 o superiores a 44. Entre los pacientes clasificados por la TFGe como con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3a o estadio 4, aproximadamente la mitad y un tercio, respectivamente, se estadiaron incorrectamente.

Como los valores de TFGe pueden verse afectados por la masa muscular, la ingesta de carne cocida y la obesidad, los errores a nivel individual en la TFGe, en comparación con la TFGe, probablemente se subestiman y podrían conducir a un estadiaje inexacto de la ERC para muchos pacientes y un manejo inadecuado para algunos pacientes. ¿Cuáles son las soluciones a este problema? Los autores sugieren que la medición directa de la TFG (por ejemplo, el uso de iohexol; Clin Riñón J 2016; 9:682) debe usarse más ampliamente para pacientes seleccionados. Los laboratorios también deben considerar la posibilidad de incluir una distribución de la incertidumbre en sus informes calculados sobre la TFGe.

Shafi T et al. Quantifying individual-level inaccuracy in glomerular filtration rate estimation: A cross-sectional study. Ann Intern Med 2022 Jul 5; [e-pub]. (https://doi.org/10.7326/M22-0610).

Dressler DD. Individual-Level Inaccuracies of Estimated GFR. New Engl J Med/JW, July 12, 2022.

ATAXIAS CEREBELOSAS RECESIVAS

Las ataxias cerebelosas y aferentes se presentan con un trastorno característico de la marcha que refleja disfunción motora cerebelosa y pérdida sensorial. Estos trastornos son un desafío diagnóstico para los médicos debido a la gran cantidad de enfermedades adquiridas y hereditarias que causan daño a las neuronas cerebelosas y sensoriales. Entre tales condiciones que se heredan recesivamente, la ataxia de **Friedreich** y la ataxia cerebelosa asociada a *RFC1*, la neuropatía, el síndrome de arreflexia vestibular (CANVAS) incluyen las características clínicas, neuropatológicas e imágenes características de las ganglionopatías, un tipo distintivo de participación sensorial no dependiente de la longitud.

Las ataxias cerebelosas y aferentes tienen una amplia gama de etiologías, incluyendo síndromes paraneoplásicos, infecciones, trastornos autoinmunes, medicamentos, toxicidades, deficiencias vitamínicas y genética.

Los trastornos autosómicos recesivos que tienen afectación cerebelosa y una ganglionopatía de la raíz dorsal incluyen ataxia de Friedreich, ataxia cerebelosa, neuropatía, síndrome de areflexia vestibular (CANVAS), ataxia con deficiencia de vitamina E y trastornos del espectro de la neuropatía-ataxia relacionados con POLG.

CANVAS es causada por expansiones intrónicas bialélicas en el gen *RFC1* y puede presentarse como ataxia inexplicable de inicio tardío o neuronopatía sensorial idiopática.

Los principales mecanismos fisiopatológicos de las ataxias cerebelosas y aferentes son la disfunción mitocondrial y los defectos de reparación de la rotura del ADN, posiblemente debido a las altas demandas de energía de las neuronas sensoriales y cerebelosas.

Las terapias prometedoras en la ataxia de Friedreich tienen como objetivo aumentar la transcripción de FXN, aumentar los niveles de frataxina, reducir el estrés oxidativo, reducir los niveles de hierro o reemplazar el gen mutado.

Beaudin, M., Manto, M., Schmahmann, J.D. et al. Recessive cerebellar and afferent ataxias – clinical challenges and future directions. Nat Rev Neurol 18, 257–272 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00634-9.

SÍNDROME DE STRESS POST-TRAUMÁTICO

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno psiquiátrico desadaptativo y debilitante, caracterizado por la reexperimentación, la evitación, las emociones y pensamientos negativos y la hiperexcitación en los meses y años posteriores a la exposición a un trauma severo. El TEPT tiene una prevalencia de aproximadamente 6-8% en la población general, aunque esto puede aumentar al 25% entre los grupos que han experimentado un trauma psicológico severo, como veteranos de combate, refugiados y víctimas de asalto. El riesgo de desarrollar TEPT después de un trauma severo está determinado por múltiples factores, incluida la genética (al menos el 30-40% del riesgo de TEPT es hereditario) y los antecedentes pasados, por ejemplo, traumas previos en adultos e infancias. Muchos de los síntomas primarios del TEPT, incluida la hiperexcitación y la desregulación del sueño, se comprenden cada vez más a través de la neurociencia traslacional. Además, una gran cantidad de evidencias sugieren que el TEPT puede verse, al menos en parte, como un trastorno que implica la desregulación de los procesos normales de miedo. Los circuitos neuronales que subyacen al miedo y al comportamiento y aprendizaje relacionados con la amenaza en los mamíferos, incluido el circuito de la corteza prefrontal amígdala-hipocampo-medial, se encuentran entre los más comprendidos en la neurociencia del comportamiento. Además, el estudio de la respuesta a amenazas y sus circuitos subyacentes ha llevado a un rápido progreso en la comprensión de los procesos de aprendizaje y memoria. Al combinar enfoques moleculares-genéticos con un conocimiento traslacional y mecanicista de los circuitos del miedo, son posibles avances transformacionales en el marco conceptual, el diagnóstico y el tratamiento del TEPT.

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno neuropsiquiátrico debilitante, caracterizado por la reexperimentación, la evitación, las emociones y pensamientos negativos y la hiperexcitación.

El TEPT es frecuentemente comórbido con afecciones neurológicas como lesión cerebral traumática, epilepsia postraumática y dolores de cabeza crónicos.

El TEPT tiene una prevalencia de aproximadamente el 6-8% en la población general y hasta el 25% entre las personas que han experimentado un trauma severo.

Muchos de los mecanismos del circuito neuronal que subyacen a los síntomas del TEPT del comportamiento relacionado con el miedo y la amenaza, la hiperexcitación y la desregulación del sueño son cada vez más claros.

Las regiones clave del cerebro involucradas en el TEPT incluyen el circuito amígdala-hipocampo-corteza prefrontal, que se encuentra entre las redes más bien entendidas en neurociencia del comportamiento.

La combinación de enfoques moleculares-genéticos con un conocimiento mecanicista de los circuitos del miedo permitirá avances transformadores en el marco conceptual, el diagnóstico y el tratamiento del TEPT.

Ressler, K.J., Berretta, S., Bolshakov, V.Y. et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. Nat Rev Neurol 18, 273–288 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8.

MUTACIONES EN EL GEN *AKAP11* CONTRIBUYEN AL TRASTORNO BIPOLAR Y A LA ESQUIZOFRENIA

Duncan S. Palmer y colegas de la *Analytic and Translational Genetics Unit* del Departamento de Medicina en el *Massachusetts General Hospital* de Boston, y del *Stanley Center for Psychiatric Research*, *Broad Institute of MIT and Harvard*, en Cambridge, Massachussets, secuenciaron el exoma completo de 13 933 pacientes con trastorno bipolar (BD) emparejados con 14 422 controles. Los autores americanos encontraron un exceso de variantes truncantes de proteínas (PTV) ultra raras en pacientes con BD entre genes bajo fuerte restricción evolutiva en los dos subtipos principales de BD. También observaron enriquecimiento de PTV ultra raros dentro de genes implicados a partir de un reciente metaanálisis del exoma de esquizofrenia (SCHEMA; 24 248 casos y 97 322 controles) y entre dianas de unión de CHD8. Sin embargo, los genes implicados en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) de BD no están significativamente enriquecidos para los PTV ultra raros. Combinando los resultados a nivel de gen con SCHEMA, *AKAP11* emerge como un gen de riesgo definitivo. A nivel de proteína, AKAP-11 interactúa con GSK3B, el objetivo hipotético del litio, un tratamiento primario para BD. Estos resultados respaldan la poligenicidad de BD, demostrando un papel para la variación de codificación rara como un factor de riesgo significativo en la etiología de BD.

Palmer, D.S., Howrigan, D.P., Chapman, S.B. et al. Exome sequencing in bipolar disorder identifies AKAP11 as a risk gene shared with schizophrenia. Nat Genet 54, 541–547 (2022). https://doi.org/10.1038/s41588-022-01034-x..

DIFERENCIACIÓN EPIGENÉTICA DE LOS MENINGIOMAS

Los meningiomas son los tumores intracraneales primarios más comunes. No existen terapias médicas efectivas para los pacientes con meningioma, y los nuevos tratamientos se han visto obstaculizados por una comprensión limitada de la biología del meningioma. **Abrar Choudhury** y colegas del *Department of Radiation Oncology* en la Universidad de California en San Francisco, utilizaron el perfil de metilación del ADN en 565 meningiomas integrados con enfoques genéticos, transcriptómicos, bioquímicos, proteómicos y unicelulares para mostrar que los meningiomas están compuestos por tres grupos de metilación del ADN con distintos resultados clínicos, impulsores biológicos y vulnerabilidades terapéuticas. Los meningiomas intactos de merlín (34%) tienen los mejores resultados y se distinguen por la regulación NF2/Merlin de la susceptibilidad al tratamiento citotóxico. Los meningiomas inmunoenriquecidos (38%) tienen resultados intermedios y se distinguen por la infiltración inmune, la expresión de HLA y los vasos linfáticos. Los meningiomas hipermitóticos (28%) tienen los peores resultados y se distinguen por mecanismos genéticos y epigenéticos convergentes que impulsan el ciclo celular y la resistencia a la terapia citotóxica. Los inhibidores del ciclo celular citostático atenúan el crecimiento del meningioma en cultivos celulares, organoides, xenoinjertos y pacientes.

Choudhury, A., Magill, S.T., Eaton, C.D. et al. Meningioma DNA methylation groups identify biological drivers and therapeutic vulnerabilities. Nat Genet 54, 649–659 (2022). https://doi.org/10.1038/s41588-022-01061-8.

EL MICROAMBIENTE TUMORAL SE ASOCIA A LAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y A LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA

Las funciones del microambiente tumoral (TME) están orquestadas por la organización espacial precisa de células especializadas; sin embargo, se sabe poco sobre las estructuras multicelulares que se forman dentro del TME. **Esther Danenberg** y colegas del *CRUK Cambridge Institute* en la Universidad de Cambridge en el Reino Unido, y del *Department of Quantitative Biomedicine* en la Universidad de Zurich en Suiza, mapearon sistemáticamente las estructuras de TME in situ utilizando citometría de masa por imágenes y análisis espacial de múltiples niveles de 693 tumores de mama vinculados a datos genómicos y clínicos. Se identificaron diez estructuras recurrentes de TME que variaron según el contenido vascular, la inactividad estromal versus activación y la composición de leucocitos. Estas estructuras de TME tenían patrones de enriquecimiento distintos entre los subtipos de cáncer de mama, y algunos se asociaron con perfiles genómicos indicativos de escape inmune. Las células T reguladoras y disfuncionales coexistieron en grandes estructuras de "expansión suprimida". Estas estructuras se caracterizaron por una alta diversidad celular, proliferación de células y enriquecimiento para las mutaciones *BRCA1* y *CASP8* y predijeron un resultado deficiente en la enfermedad con receptores de estrógeno positivos. Las estructuras multicelulares vinculan la organización espacial conservada con la función local de TME y podrían mejorar la estratificación del paciente.

El microambiente tumoral de mama contiene células especializadas que se comportan de manera altamente coordinada. Los análisis unicelulares han revelado el alcance de la diversidad celular de TME, pero no han abordado cómo se organizan estas células en el espacio. Sin embargo, está claro que la organización espacial multicelular característica influye en el fenotipo tumoral y la respuesta al tratamiento. La presencia de estructuras linfoides terciarias (TLS), por ejemplo, se asocia con respuesta a la inmunoterapia en melanoma y sarcoma. Varios métodos ahora hacen que las imágenes altamente multiplexadas de tejidos sean factibles, lo que permite una clasificación celular precisa en el contexto de las relaciones espaciales. El uso de estas técnicas para analizar tumores sólidos ha comenzado a descubrir principios que rigen la organización de TME.

Danenberg, E., Bardwell, H., Zanotelli, V.R.T. et al. Breast tumor microenvironment structures are associated with genomic features and clinical outcome. Nat Genet 54, 660–669 (2022). https://doi.org/10.1038/s41588-022-01041-y

LA REPETICIÓN DE SECUENCIAS DEL ADN MITOCONDRIAL PUEDE CAUSAR DEMENCIA Y OTRAS ENFERMEDADES

La disminución o el aumento del número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt-CN) se ha relacionado con una serie de enfermedades humanas, pero no está claro si estos cambios tienen un papel causal. **Chong** et al desarrollaron *AutoMitoC*, un enfoque para estimar el ADNmt-CN en datos a escala de biobanco, y lo aplicaron a un subconjunto de participantes del Biobanco del Reino Unido. Los estudios de asociación de todo el genoma y todo el exoma identificaron variantes comunes y raras en 71 *loci* nucleares que contribuyeron a las diferencias a nivel de población en las estimaciones de ADNmt-CN. Estos *loci* implicaron genes involucrados en el metabolismo del trifosfato de desoxinucleósido (dNTP), la biogénesis del ADNmt y los raros trastornos por agotamiento del ADNmt. Los posibles vínculos causales entre el ADNmt-CN y los fenotipos de enfermedad mitocondrial se investigaron mediante aleatorización mendeliana, y se identificó el ADN-CN genéticamente bajo como un determinante putativo de la demencia. Por lo tanto, los genes nucleares regulan una serie de procesos mitocondriales que contribuyen al ADNmt-CN; estos procesos específicos o el propio ADNmt-CN podrían tener un papel causal en la demencia y posiblemente en otras enfermedades.

Chong, M. et al. GWAS and ExWAS of blood mitochondrial DNA copy number identifies 71 loci and highlights a potential causal role in dementia. eLife 11, e70382 (2022).

Clyde, D. Mitochondrial DNA copy number and disease. Nat Rev Genet 23, 136 (2022). https://doi.org/10.1038/s41576-022-00451-2.

ADN EXTRACROMOSÓMICO EN CÁNCER

La amplificación del ADN extracromosómico (ecDNA) se ha observado en al menos 30 tipos diferentes de cáncer y se asocia con peores resultados para los pacientes. Esto se ha relacionado con el aumento de la dosis de oncogén porque tanto los oncogenes como los potenciadores asociados pueden ocupar ecDNA. Los nuevos datos desafían la opinión de que solo la dosis de oncogén se ve afectada por el ecDNA, y plantea la posibilidad de que el ecDNA pueda interrumpir la expresión génica de todo el genoma. Investigaciones recientes sugieren que el ecDNA se localiza en cuerpos nucleares especializados (hubs) en los que pueden actuar en trans como potenciadores ectópicos de genes en otros ecDNA o cromosomas. Además, el ecDNA puede reintegrarse en el genoma, posiblemente alterando aún más el panorama regulador de genes en las células tumorales.

van Leen, E., Brückner, L. & Henssen, A.G. The genomic and spatial mobility of extrachromosomal DNA and its implications for cancer therapy. Nat Genet 54, 107–114 (2022). https://doi.org/10.1038/s41588-021-01000-z.

05

VOCES

CRÓNICAS MARBETARIAS. LA VIDA ÚTIL DE LOS ÁRBOLES

MIGUEL NIETO

La alcalde de mi pueblo ha acuñado un término novedoso: "la vida útil de los árboles". Desconocido para los que nos quedamos en la vida secreta de las plantas (Steve Wonder) y en la poesía del bosque de Joaquín Araújo. Mucho hemos oído hablar sobre la vida de los árboles –ni les cuento desde que trepábamos a sus ramas– pero no recuerdo ningún tratado sobre su inutilidad, que por lo visto llega cuando sus raíces invaden el territorio de las cañerías e impiden aceras más grandes. Se tornan molestos. No me lo invento: "Los árboles tienen una vida útil y hay que cambiarlos y renovarlos", dijo. Lástima que no se plantaran con obsolescencia programada. Haría más llevadera su eliminación. O sea, que sobran porque ya no producen provecho, servicio o beneficio. Tocan otros de porte y raíces domesticables.

Hemos dado un salto cualitativo: de talarlos por enfermos a arrancarlos porque ya no son útiles. Podría parecer que el debate universal orbita sobre la vida de los árboles, quizá incluso por la del bosque, la desforestación y esas cosas de las que hablan en otro mundo donde se lucha porque los árboles de puro viejo tornen venerables, intocables. Pero en el 'smart' urbano de mi pueblo estorban. En mi pueblo, quiero recordar, hubo hasta bosques –pinos y alcornoques– de los que quedan manchas de bellota y piñas. La duda tonta del lenguaje perverso: renovar árboles, cambiarlos porque "impiden que el acerado sea más ancho". No me dirán que el argumento no mola: aceras más grandes para gozo del peatón, un necio que no percibe la inutilidad manifiesta de tanto árbol caduco, que igual da sombra y embellece pero que no sirve.

Lo de la avenida del Trapiche se suma a cirugías previas, tan invasivas como en la calle Finlandia donde se comprueba la gracia de este diseño de ciudad donde cuantos más árboles dicen que plantan menos sombra hay; cuanto más amplias son las aceras, menos espacio tiene el peatón. Más allá de la grisura y de la tala, con esos bordillos minimalistas el abordaje de la carga y descarga es constante ¿Aceras grandes sin sombra, ni bancos, ni sosiego? ¿Invadidas por camiones de reparto y terrazas de hostelería?

Tras el ("pues a mí me gusta") celebrado desastre de la plaza de Los Naranjos, han cogido carrerilla. Hay que prepararse para más modernidades. Anunciadas quedan. Aunque en este mismo pueblo, cerquita de Trapiche, donde manda el serrucho y el adoquín, se compruebe que otra acera es posible. Inaccesible a las llantas y con sombra que te cobija. Por Miraflores, mismamente. Este tramo de la avenida del Mercado fue 'renovado' no hace mucho. Había árboles. Hermosos. Ahí siguen, de enormes raíces sin duda. Con copas enormes también. ¿Corren peligro?

A saber, porque por ahí discurre todo un embovedado. No parece que corra peligro. Tampoco de que los diseñadores de la cosa futura se contagien de soluciones tan pueblerinas, ¿verdad? Hubo debate y críticas en esta remodelación sobre el río Huelo, que pareció invasiva y atolondrada, pero visto lo visto, y lo por venir...

En fin, entretenidos quedamos devanando la novedosa teoría del árbol útil, intentando descifrar cómo para cambiar un árbol debe fenecer, en qué parte del duramen tatúan su fecha de caducidad o cómo se mide el grado de perfidia de sus raíces. Y, ya puestos, otra teoría: ¿Qué me dicen de la vida útil de los viandantes? Territorio inexplorado.

06

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI:10.1080/17460441.2022.2033724 (2022).
https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2033724.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? Expert Opin Drug Discov. 2021 Dec;16(12):1415-1440. doi: 10.1080/17460441.2021.1960502. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34330186.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. Drug Dev Res. 2021 Aug;82(5):695-706. doi: 10.1002/ddr.21784. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33458869.

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebril L, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Naidoo V, Carril JC. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. Med Res Rev. 2021 Sep;41(5):2841-2886. doi: 10.1002/med.21838. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34106485.

Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. Int J Mol Sci. 2021 Dec 10;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302. PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.

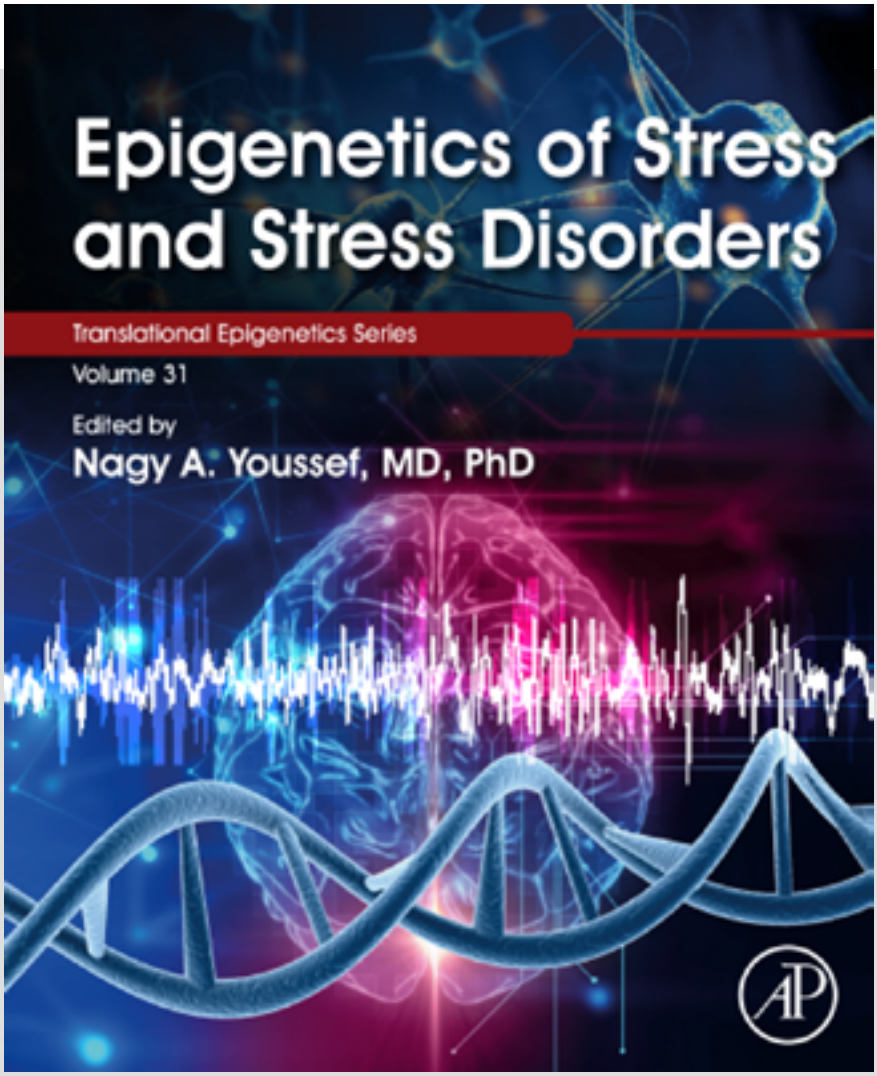
Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. Life 2022; 12, 460. https://doi.org/10.3390/life120030460.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, Cacabelos R. Epigenetic Biomarkers as Diagnostic Tools for Neurodegenerative Disorders. Int J Mol Sci. 2021 Dec 21;23(1):13. doi: 10.3390/ijms23010013. PMID: 35008438; PMCID: PMC8745005.

Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. Life (Basel). 2022 Jan 10;12(1):97. doi: 10.3390/life12010097. PMID: 35054489; PMCID: PMC8780983.

Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COPS5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2446. https://doi.org/10.3390/ijms23052446.

Guerra J , Naidoo V, Cacabelos R. Neurogenic dysphagia: current pharmacogenomic perspectives. J Transl Genet Genom 2022;6:304-21
DOI: 10.20517/jtgg.2022.08.



Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders.

Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5 (2022).

Cacabelos R. Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed).

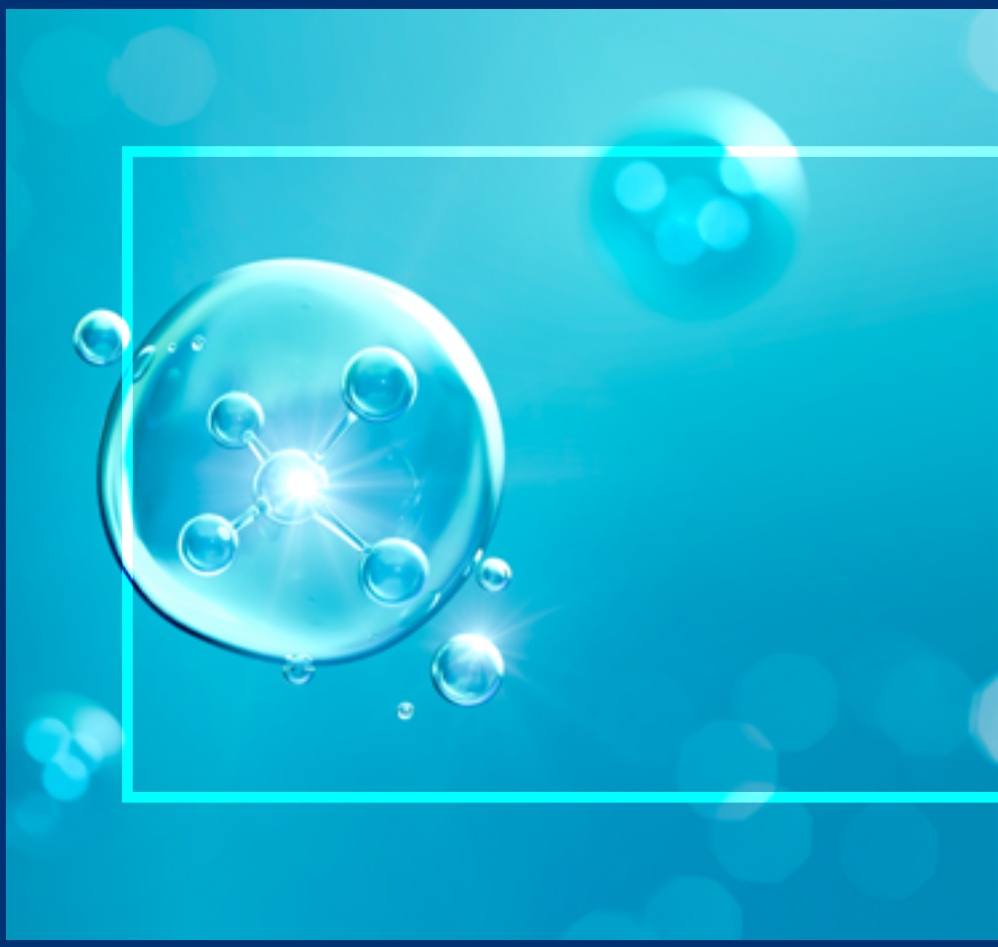
Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).

life
an Open Access Journal by MDPI
IMPACT FACTOR 3.817
Covered in: PubMed
New Trends in Pharmaceutical Science
Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Deadline
26 August 2022
Special Issue
mdpi.com/si/61139
Invitation to submit

JOURNAL OF EXPLORATORY RESEARCH IN PHARMACOLOGY
Editors-in-Chief :
Prof. Ramón Cacabelos
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center
Corunna, Spain
Prof. Ben J. Gu
The Florey Institute of Neuroscience & Mental Health
Parkville, Australia
eISSN: 2572-5505

07

SECCIÓN PROMOCIONAL



BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19

MYLOGY

MYLOGY
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
(+34) 981 780 505
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine
(+34) 981 780 511
www.euroespes.com
info@euroespes.com

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE.
MYLOGY
Smart Pharmacogenetics
euroespes health
MYLOGY
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

PERFIL FARMACOGENÓMICO

El 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la dosis recomendada de fármaco. El Perfil Farmacogenómico identifica a esos respondedores anómalos y establece recomendaciones de ajuste de dosis para evitar efectos no deseados.

SANGRE O SALIVA

A partir de una muestra de sangre o saliva obtenemos un perfil personalizado que determina qué fármacos podemos tomar, cuáles evitar y en qué dosis son más eficaces para cada individuo.

ANÁLISIS GENÉTICO

PERFIL FARMACOGENÓMICO

El Perfil Farmacogenómico de EuroEspes analiza 60 farmacogenes que explican la respuesta a más de 1.200 fármacos, incluyendo todos los de uso común más frecuente.

RECIÉN NACIDO

Evitar el riesgo de reacciones adversas desde el primer minuto de vida

PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos

VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

El Perfil Farmacogenómico detecta qué fármacos debe evitar para no sufrir reacciones tóxicas o efectos adversos y para los cuales su médico debe realizar un ajuste de dosis personalizado.

SISTEMA NERVIOSO

- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes
- Antiparkinsonianos
- Antidemencia
- Psicoestimulantes
- Antiepilépticos

CARDIOLOGÍA

- Antihipertensivos
- Antiarrítmicos
- Antitrombóticos
- Inhibidores bomba de protones
- Betabloqueantes
- Bloqueantes canal de calcio
- Sistema renina – angiotensina
- Modificadores de lípidos

TRAUMATOLOGÍA

- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

ONCOLOGÍA

- Antineoplásicos

ENF. INFECCIOSAS

- Antibióticos
- Anti-infecciosos

OTRAS ESPECIALIDADES

- Antihistamínicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma

PgenP

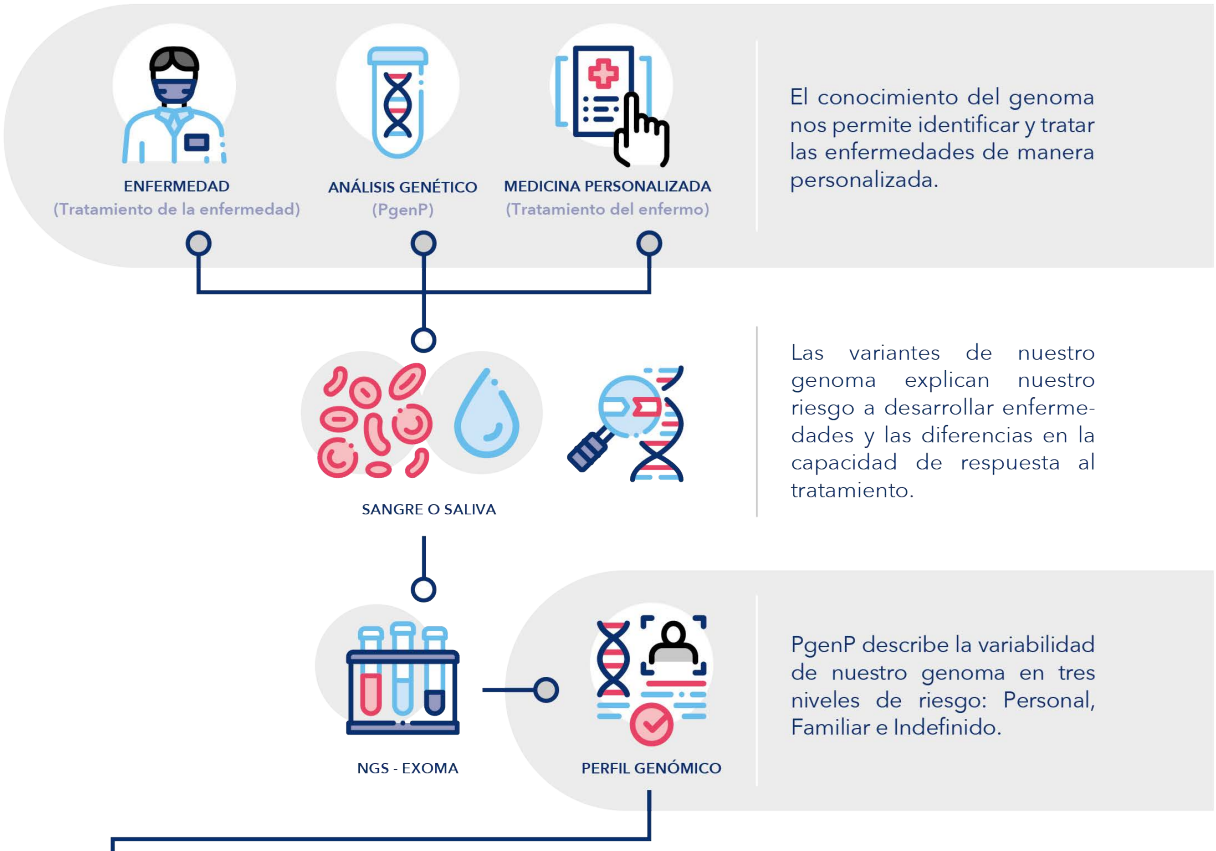
Perfil Genómico Personal

Genómica y Farmacogénomica

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



1. Variantes de riesgo personal

Se muestran genes patogénicos con mutaciones responsables de enfermedades (pasadas, presentes o futuras) en la persona portadora. Esta información genómica es vital para la confirmación diagnóstica de enfermedades que haya sufrido o pueda estar sufriendo la persona portadora, así como enfermedades que con altísima probabilidad pueda sufrir a lo largo de su vida.

2. Variantes de riesgo familiar

Se muestran genes defectuosos, que no tienen por qué causar enfermedad en la persona portadora, pero que pueden ser heredados por sus hijos. Si los hijos portadores de esos genes se unen a otra persona con idéntico defecto genético, el 25% de sus descendientes puede sufrir una enfermedad, de las conocidas como de herencia recesiva.

3. Variantes de riesgo indefinido

Incluye un conjunto de más de 500 genes cuya función es desconocida hoy día, pero que están presentes en más del 50% de la población. PgenP ofrece al usuario la lista completa de estos genes, presentes en el genoma de cada persona, para que cada cual disponga de forma permanente de esa información de posible valor a lo largo de su vida y que, sin duda, irá adquiriendo relevancia a medida que avance la ciencia y el conocimiento de la genómica estructural y funcional.

PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC

LÍNEA MARINA

Potenciador del sistema inmune.
Inmunomodulador.

Energizante.
Prometabólico.
Inmunopotenciador.

Antiosteoporosis.
Déficit de vitamina D.

Hipolipemiante.
Anti-arterioesclerótico.
Anti-oxidante.

Regulador del crecimiento celular.

LÍNEA HÍBRIDA

Para el funcionamiento normal del sistema nervioso y para un rendimiento intelectual normal.

Antianémico.
Energizante.
Prometabólico.

Potencia y satisfacción.

Hepatoprotector.

LÍNEA VEGETAL

Con Vitamina E natural que protege a las células frente al daño oxidativo.

Neuroprotector.
Pro-dopaminérgico.
Anti-parkinsoniano.

Ebiotec

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

Editor : Dr. Ramón Cacabelos
Secretaría de Redacción : Natalia Cacabelos
Secretaría Técnica : Dr. Vinogran Naidoo, Dr. Juan C. Carril
Fotocomposición y Diseño : Chalana

Sta. Marta de Babío s/n, 15165-Bergondo,
Coruña, España
T : (+34) 981-780505
W : www.euroespes.com
E : comunicacion@euroespes.com
protocoloasistencial@euroespes.com

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica