



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Intervención no farmacológica en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve



#### *Non-pharmacological intervention in patients with mild Alzheimer's disease*

Sr. Editor:

La inactividad física y la baja participación en las actividades cognitivamente estimulantes son considerados factores de riesgo asociados a la enfermedad neurodegenerativa<sup>1,2</sup>.

Los factores asociados a la enfermedad de Alzheimer (EA), así como su incidencia, se han intentado reducir en la última década, mediante medidas farmacológicas centradas en los déficit de neurotransmisores del trastorno neurocognitivo, proporcionando un alivio sintomático de breve duración, pero incapaces de detener el proceso neurodegenerativo<sup>3</sup>. Se han utilizado diversas estrategias terapéuticas orientadas a prevenir la formación y deposición de la  $\beta$ -amiloide y *tau* o acelerar su eliminación, con éxito limitado. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que las medidas terapéuticas no farmacológicas, como la actividad cognitiva (AC) y la actividad física (AF), en personas mayores reduce el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas y mejora la función cognitiva en la fase prodrómica de la EA<sup>4</sup>.

Estudios en animales con inducción de EA con inyección intracerebroventricular de péptido  $A\beta_{1-40}$ , sometidos a entrenamiento físico y cognitivo, confirmarían la hipótesis que la AF y la AC pueden ejercer protección contra algunos mecanismos de neurotoxicidad inducida por  $A\beta_{1-40}$ , convirtiéndose en potenciales factores neuroprotectores de la EA<sup>5,6</sup>. Estudios longitudinales y ensayos clínicos han indicado que los ancianos con EA que son física e intelectualmente activos acumulan mayor función neuroprotectora contra la enfermedad, mejorando su rendimiento en fases preclínicas o leves de la EA<sup>4,7</sup>. Por tanto, la incidencia de EA podría reducirse mediante el uso de métodos combinados de AF y AC, dirigidos a reducir la prevalencia de los factores asociados a la EA y mejorar la función cognitiva en esta condición<sup>1,8</sup>.

Para verificar esto, se realizó un estudio cuyo objetivo fue examinar los efectos de una intervención combinada, de la AF y la AC en personas mayores con EA leve. Participaron 80 ancianos chilenos  $\geq 60$  años, divididos en un grupo de intervención (GI=24), sometidos a entrenamiento físico y cognitivo, 5 sesiones semanales, durante 6 meses; y un grupo control (GC=36), sujetos sedentarios que no realizaron AF ni recibieron estimulación cognitiva durante el estudio. Se realizaron mediciones pre y pos-test con *Mini-mental state examination* (MMSE)<sup>9</sup>, test del trazo (TMT-A y B)<sup>10</sup>, test de la figura compleja de Rey (TFCR)<sup>10</sup> y test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (TAAVR)<sup>10</sup>. Se realizaron análisis inter e intragrupal y ANCOVA. Se solicitó el consentimiento informado de los participantes.

### Resultados

El análisis intergrupal en el pre test no mostró diferencias significativas en los desempeños promedios de los grupos de estudio, mientras que en el pos-test se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el GI y el GC en el MMSE ( $t=4,81$ ;  $p<0,001$ ), en la dimensión copia ( $t=9,39$ ;  $p<0,001$ ) y memoria ( $t=12,37$ ;  $p<0,001$ ) del TFCR; en A1= evocación ( $t=12,124$ ;  $p<0,00$ ), A5= aprendizaje o recuerdo ( $t=20,337$ ;  $p<0,001$ ) y A7 o consolidación del TAAVR ( $t=18,847$ ;  $p<0,001$ ); y en los aciertos ( $t=14,299$ ;  $p<0,001$ ;  $t=13,994$ ;  $p<0,001$ ) y errores ( $t=-2,202$ ;  $p<0,00$ ;  $t=-3,441$ ;  $p<0,001$ ) del TMT-A y B, respectivamente. Por su parte, el análisis intragrupal evidenció un aumento significativo en las medias de desempeño del GI versus GC en todas las dimensiones evaluadas, después de la intervención; revelando un incremento promedio en el estado cognitivo del GI sometido al programa de entrenamiento físico y cognitivo. Por último, los niveles de significación asociados a los efectos principales y las covariables mostraron que solo la variable grupo (con/sin AF y AC) tuvo un efecto significativo sobre el estado cognitivo. El tamaño de efecto (0,243) y la potencia observada (0,984) de esta variable entregaron más evidencia a favor del impacto de la AC y la AF en la función cognitiva del GI.

### Discusión

Estos resultados sugieren que la AF y la AC son los principales responsables del aumento en la respuesta cognitiva del grupo de intervención que, después de 6 meses de intervención: 1) aumentó significativamente su memoria auditiva-verbal, optimizando la capacidad de retención y consolidación de palabras; 2) mejoró su capacidad de procesar imágenes visuoespaciales, guardar la información en la memoria episódica visual y tener una buena evocación visuoconstructiva y 3) una mejora de la focalización atencional, sostenibilidad y flexibilidad cognitiva.

Para futuras investigaciones, se requiere realizar estudios aleatorizados, controlados y longitudinales, incluir pacientes y controles sanos, activos y sedentarios, en grupos separados de intervención cognitiva y actividad física, acompañado de medidas fisiológicas.

### Bibliografía

1. Norton S, Matthews F, Barnes D, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13:788-94.
2. Barnes D, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819-28.
3. Ritchie CW, Zhincin G. Low dose, high dose, or no dose: Better prescribing of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2013;25:511-5.

4. Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Yu EC, Chan AC, Lee T, et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22:63–74.
5. Souza LC, Filho CB, Goes AT, Fabbro LD, de Gomes MG, Savegnago L, et al. Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by  $\beta$ -amyloid<sub>1-40</sub> peptide. *Neurotox Res*. 2013;24:148–63.
6. Maesako M, Uemura K, Kubota M, Kuzuya A, Sasaki K, Asada M, et al. Environmental enrichment ameliorated high-fat diet-induced A $\beta$  deposition and memory deficit in APP transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 2012;33, 1011e.11–1011e.23.
7. Vaughan S, Morris N, Shum D, O'Dwyer S, Polit D. Study protocol: A randomised controlled trial of the effects of a multi-modal exercise program on cognition and physical functioning in older women. *BMC Geriatr*. 2012;26:60.
8. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One*. 2014;9:e98630.
9. Quiroga P, Albala C, Klaassen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Med Chile*. 2004;132:467–78.
10. Burin D, Drake M, Harris P. Evaluación neuropsicológica en adultos. *Buenos Aires: Paidós*; 2007. p. 97–128.

Norman López<sup>a,\*</sup>, Alex Veliz<sup>b</sup>, Marcio Soto<sup>c</sup> y Ricardo Allegri<sup>d,e,f</sup>

<sup>a</sup> Universidad Mayor, Temuco, Chile

<sup>b</sup> Universidad de los Lagos, Región de Los Ríos, Chile

<sup>c</sup> Universidad San Pablo de Arequipa, Arequipa, Perú

<sup>d</sup> Departamento de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas (FLENI), Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

<sup>f</sup> Gobierno de Ciudad de Buenos Aires (GCBA), Buenos Aires, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [norman.lopez@umayor.cl](mailto:norman.lopez@umayor.cl) (N. López).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2014.11.005>

## Bacteriemia primaria por *Clostridium* como forma de presentación de cáncer de ciego



### Carcinoma of the cecum presenting as bacteraemia caused by *Clostridium*

Se presenta el caso de una paciente de 80 años con antecedente de demencia tipo Alzheimer con GDS 4, independiente para las actividades básicas de la vida diaria y parcialmente dependiente para actividades instrumentales de la vida diaria (no era capaz de realizar correctamente el tratamiento ni manejar su economía), que ingresa en la Unidad de Geriátrica de Agudos (UGA). Seis semanas antes del ingreso, había acudido a urgencias por fiebre elevada sin otra sintomatología asociada. Se realizaron 2 hemocultivos seriados que fueron positivos para *Clostridium subterminale* por lo que recibió tratamiento con metronidazol según antibiograma con desaparición de la fiebre. Posteriormente ingresó en la UGA por reaparición de la fiebre 3 semanas después de haber completado el tratamiento antibiótico. No presentaba sintomatología asociada a la fiebre. En la exploración física presentaba un estado general deteriorado y fiebre de 38,9 °C sin otras alteraciones. En la valoración geriátrica destacaba un gran deterioro de la capacidad funcional con dependencia para las actividades básicas de la vida diaria excepto alimentación. La analítica únicamente mostró una alteración de la nutrición (albúmina 2,7 g/dl y colesterol 135 mg/dl) y anemia ferropénica (hemoglobina 9,1 g/dl, VCM 78,9 fl, HCM 25,3 pg y hemoglobina reticulocitaria 19,7 pg). La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraban alteraciones. Los hemocultivos seriados fueron positivos para *Clostridium clostridiiforme*. Los diagnósticos iniciales fueron bacteriemia espontánea por *Clostridium* y anemia ferropénica. Se realizó una colonoscopia que mostró una tumoración ulcerada y necrótica en ciego con afectación de válvula ileocecal. La anatomía patológica mostró un adenocarcinoma poco diferenciado. Tras descartar enfermedad metastásica fue valorada por el Comité de Tumores Gastrointestinales y se decidió realizar tratamiento quirúrgico con intención curativa. Se realizó una hemicolectomía derecha con anastomosis término-terminal.

### Discusión

El género *Clostridium* está formado por más de 150 especies de bacilos grampositivos, anaerobios, formadores de endosporas. Algunas especies como *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum* son altamente patógenas y nunca forman parte de la flora normal del ser humano. Las otras especies rara-

mente están implicadas en enfermedades humanas, están ampliamente distribuidas en el entorno, generalmente en el suelo, y pueden formar parte de la flora intestinal y vaginal del ser humano y animales. A pesar de su escaso potencial patógeno, algunas enfermedades humanas pueden ser causadas por *Clostridium* bien por infección directa o mediada por toxinas.

Las infecciones por *Clostridium* generalmente se producen por cepas colonizadoras o saprofitas. Habitualmente producen infecciones localizadas pero también pueden ser causantes de infecciones diseminadas si el huésped presenta alteraciones en los mecanismos de defensa. La alteración en los mecanismos de defensa puede ser debida a cirugía, traumatismos, diabetes, tratamiento con quimioterapia o radioterapia o por perforación intestinal debido a neoplasias. Las enfermedades derivadas abarcan desde infecciones moderadas de piel y tejidos blandos hasta enfermedades graves con alta morbimortalidad como infecciones intraabdominales, pleuropulmonares o del sistema nervioso central, fascitis necrosante y mionecrosis<sup>1-5</sup>.

El género *Clostridium* son una causa frecuente de bacteriemia, se aíslan en alrededor del 1% de hemocultivos. Las bacteriemias primarias por *Clostridium* se asocian con frecuencia con malignidad, generalmente neoplasias hematológicas o de colon<sup>5-10</sup>, aunque en ocasiones no se encuentra enfermedad asociada. Las bacteriemias secundarias suelen estar causadas por infecciones cutáneas.

La asociación entre bacteriemia primaria por *Clostridium* y cáncer de colon está ampliamente documentada<sup>5-10</sup> sobre todo *Clostridium septicum*<sup>5,7-9</sup>, aunque también se ha descrito asociación con otras cepas como *Clostridium symbiosum*<sup>6</sup> o *Clostridium perfringens*<sup>10</sup>.

En este caso, la paciente presentó 2 bacteriemias causadas por 2 cepas diferentes de *Clostridium*, *Clostridium subterminale* y *Clostridium clostridiiforme*. Ambas cepas pueden encontrarse en el suelo y en la flora intestinal humana, y se han aislado en las heces de individuos sanos. Tienen escaso potencial patógeno por lo que no suelen estar implicadas en infecciones. *Clostridium subterminale* se ha descrito como responsable de una infección meningea tras una herida con flecha<sup>4</sup>, una infección de tejidos blandos en una fractura abierta por inoculación directa en la herida<sup>1</sup> y en una infección pleuropulmonar sin clara puerta de entrada<sup>2</sup>. *Clostridium clostridiiforme* ha estado implicada en una infección meningea secundaria a herida incisa<sup>4</sup>.

Lo más remarcable de este caso es el hecho de que la paciente presentara 2 bacteriemias primarias causadas por 2 cepas diferentes de *Clostridium*. Ninguna de ellas se había relacionado