

Se destaca la necesidad de más estudios que evalúen los posibles tratamientos farmacológicos y la combinación de fármacos a fin de difundir un correcto algoritmo de tratamiento de esta entidad, que da lugar a secuelas funcionales importantes.

Felisa del Valle Leguizamón
Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. T. Álvarez,
Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: felisaleg@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.06.008>

Enfermedad de Parkinson premotora: conceptos y definiciones

Premotor Parkinson's Disease: Concepts and definitions

Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord.* 2012;27:608-16.

La detección de enfermedades en estadios presintomáticos se ha convertido en uno de los ejes centrales de la medicina actual. Las enfermedades neurodegenerativas no escapan a esta premisa, y la identificación de métodos diagnósticos de detección adecuados en estadios cada vez más tempranos no solo formaría parte del proceso de comprensión de la fisiopatología de dichos trastornos, sino que permitiría intervenciones terapéuticas tempranas.

En el presente artículo publicado en *Movement Disorders* los autores repasan la clasificación de diferentes estadios presintomáticos de la enfermedad de Parkinson (EP) y proponen distintas estrategias metodológicas a la hora de seleccionar los métodos de *screening* preclínicos en esta enfermedad.

La EP presenta una fase prodrómica prolongada durante la cual pueden definirse síntomas no motores y alteraciones fisiológicas. Estos marcadores premotores pueden utilizarse en el *screening* de la EP antes del inicio de los síntomas motores.

Clasificación de la EP premotora:

1. Fase prediagnóstica: corresponde a aquellos pacientes con síntomas de EP que no cumplen estrictamente criterios diagnósticos. En estos pacientes test como el DAT SCAN están siendo ampliamente utilizados para la confirmación diagnóstica en caso de detectarse déficit dopaminérgico en la sustancia nigra pars compacta.
2. Fase premotora: corresponde a pacientes que presentan síntomas no motores como disminución del olfato, síntomas gastrointestinales (estreñimiento), síntomas neuropsiquiátricos (depresión), síntomas disautonómicos,

alteraciones del sueño REM y/o fatiga, sin síntomas motores de la enfermedad.

3. Fase preclínica: se refiere a cambios fisiológicos que pueden detectarse utilizando técnicas con biomarcadores en ausencia de síntomas de cualquier tipo. Cambios en imágenes como el DAT SPECT o 18 fluorodopa PET son ejemplos de esta fase. La evidencia de denervación simpática cardíaca demostrada por metaiodobenzilguanidina (MIBG) SPECT de neuronas somáticas posganglionares es otro ejemplo de marcadores preclínicos, así como el ultrasonido de la sustancia nigra. La biopsia de plexos autonómicos en el colon también puede ser un marcador, con hallazgos de cuerpos y neuritas de Lewy en dichos tejidos.
4. Fase pre fisiológica: los pacientes en esta etapa no tienen evidencia sugestiva de EP, pero estudios como test genéticos positivos (mutaciones del *parkin* y gen LRRK2) los convierten en población de alto riesgo de desarrollarla. Algunos pacientes con exposición laboral a pesticidas u otros factores epidemiológicos podrían ser incluidos en este grupo.

La tecnología para identificar EP antes del estadio sintomático 3 de Braak (compromiso de sustancia nigra) ya ha sido desarrollada, pero los estudios disponibles en la actualidad son costosos. El desafío actual consiste en definir el esquema adecuado de test predictivos para EP. Las estrategias para reducir el coste de los métodos diagnósticos en estadios presintomáticos pueden basarse en la búsqueda de grupos de alto riesgo o en la sumatoria de 2 pasos diagnósticos. Ambas estrategias no son excluyentes. Con respecto a este último punto, la eficiencia aumenta combinando los estudios por imágenes con una evaluación pre *screening* como el test de olfato. Este proceso en 2 pasos tiene el potencial de reducir los costes y permitir establecer un diagnóstico. De forma alternativa, o en relación con este enfoque, la evaluación de poblaciones de alto riesgo (por ejemplo pacientes

con trastorno del sueño REM o mutaciones LRRK2) enriquecería las muestras de pacientes con potencial EP subyacente, aumentando el valor predictivo positivo de los estudios diagnósticos.

Los autores postulan que el rol de la detección preclínica de la EP está determinado por la posibilidad de las terapias emergentes de influir sobre el pronóstico clínico. De este modo, la implementación de estrategias de detección a gran escala aguarda la llegada de tratamientos seguros y efectivos que actúen sobre la patogénesis de la EP. Futuras investigaciones permitirán establecer el uso de biomarcadores definitivos capaces de desvelar la presencia de la enfermedad antes del compromiso de la sustancia nigra pars compacta, permitiendo la potencial introducción de tratamientos modificadores de

enfermedad antes de la clara manifestación de déficit dopaminérgico.

Se destaca la utilidad del presente artículo en definir las distintas etapas de la EP presintomática y evaluar las estrategias diagnósticas en el *screening* de esta enfermedad, facilitando el manejo de un lenguaje universal con respecto a un tema que reviste tanta relevancia en la investigación y la práctica clínica actual.

Verónica Bruno

Residente de Neurología de FLENI, Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.06.007>

Nuevos anticoagulantes: apixaban para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular

Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial

Lawrence J, Pogue J, Synhorst D, Adalet K, Atar D, Avezum A, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012;11: 225-31.

Se realizó un subanálisis del estudio *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients who have Failed or are Unsuited for Vitamin K Antagonist Treatment*¹ (AVERROES), en el que se comparó la eficacia del apixaban (inhibidor competitivo del factor Xa)² con el ácido acetil salicílico (AAS), para la prevención de accidente cerebro vascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular (FA).

El estudio fue multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. Se incluyeron 5.599 pacientes mayores de 49 años y con diagnóstico de FA en los 6 meses previos al ingreso. Se excluyeron pacientes que tenían otra indicación para anticoagulación, además de la FA. El tiempo medio de seguimiento fue 1,1 año.

De los 5.599 participantes del estudio original se evaluaron en este subanálisis 764 pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) (374 en el grupo AAS y 390 en el grupo apixaban). El objetivo fue corroborar la hipótesis previa de los autores, de que

este nuevo anticoagulante tendría una eficacia mayor (estudio de superioridad) en relación al AAS, para prevención secundaria en pacientes que no son candidatos a recibir antagonistas de la vitamina K. Este subgrupo de pacientes tenía mayor edad, mayor puntuación en la escala CHADS2 y una menor tasa de HTA que los pacientes sin antecedentes de ACV.

En el grupo que recibió apixaban, comparado con el grupo que recibió AAS, se observó una reducción del *hazard ratio* del 73% para presentar un nuevo ACV o embolia sistémica, con una disminución del riesgo absoluto (RRA) en un año del 6,4% (IC 95% 2,8 y 10). La tasa de riesgo o *hazard ratio* (HR) acumulada al año fue de 2,39% (IC 95%: 1,17-4,90) en el grupo apixaban y de 9,16% (IC 95%: 6,27-13,40) en el grupo AAS (HR: 0,29; IC 95%: 0,15-0,60).

En los pacientes sin antecedentes de ACV o AIT este efecto fue menor, con una reducción del 45% y una RRA en un año del 1,4%, pero con un intervalo de confianza no aceptable (IC 95% entre 0,4 y 2,3).

La presencia de un sangrado mayor fue más frecuente en los pacientes con antecedentes de ACV o AIT previo, en comparación con los que no tenían este antecedente; sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre el grupo apixaban con el grupo AAS (riesgo acumulado en un año 4,10% (IC 95%: 2,36-7,10) y 2,89% (IC 95%: 1,42-5,90).

En conclusión, en el paradigma de los nuevos anticoagulantes orales el apixaban parecería ser una opción aceptable para la prevención secundaria de ACV o AIT en