

Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

- Editorial
- 10 Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central: Un Desafío Diagnóstico
Mauricio Pérez-Dávila, MD
- Cartas a la Editora
- 12 Consideraciones neurodidácticas del uso del teléfono móvil en clases:
Educación en conjunto familia-escuela
Andrea A. Alfaro-Silva, Manuel E. Cortés
- 14 La suspensión de Ataluren para la distrofia muscular de Duchenne debido
a mutaciones sin sentido es una decisión equivocada
Otmán Fernández-Concepción
- 17 Columbo y la enfermedad de Alzheimer
Lissett Muñoz-Carrasco, Eduardo Herrera-Aliaga, Manuel E. Cortés
- 19 Materiales nanoestructurados como potenciales neurotóxicos
Angel Daniel Ramírez-Herrera
- 20 Influencia del ejercicio aeróbico sobre la atención alternante, planificación
y memoria visuoconstructiva en estudiantes universitarios. Análisis
metodológico
Fabiola Fernanda Saravia-Yataco, Cesar Abel Burga-Cisterna

Artículo Original

- 21 Mortalidad y pronóstico funcional en pacientes con infarto cerebral en
una ciudad a gran altitud (Cusco, 3300m) durante la pandemia por
COVID-19
Charles Huamani, Víctor Oré-Montalvo, William Bayona-Pancorbo, Carlos
Pérez-Alviz, Juan C. Acuña-Mamani, Golda Córdova-Heredia, Renzo
Herrera-Aedo, Raúl Marmanillo-Valenza
- 28 Demanda asistencial en consulta de neurología en la provincia de
Sucumbios, Ecuador
Manuel Enrique Zada-González, Claudio Enrique Scherlé-Matamoros

Artículo Especial

- 34 Consenso de expertos para el tratamiento de los pacientes con Esclerosis
Múltiple en Ecuador
Edgar P. Correa-Díaz, Gabriela Acuña, Hyland Arroyo-Ortega, Raúl Barrera,
Daniela Di Capua, Dolores Loo Alcivar, Angelica Ortiz, Víctor Paredes,
Marcia Sig-Tú, Ana M. Toral, Germaine Torres Herrán

Reportes de Casos Clínicos

- 45 Crisis focales como síntoma de presentación del síndrome HaNDL (cefalea
transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis linfocitaria)
Oscar H. Del Brutto
- 48 Absceso cerebral: una entidad poco común en pediatría
Diana Catalina Gómez-Muñoz, Darwin Raúl Lara-Botina, Adriana Páez, Luis
Gabriel Vinasco
- 53 Parkinsonismo y deterioro cognitivo rápidamente progresivo en un
paciente con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido triple
positivo
Carlos Alberto Guzmán-Serrano, Verónica Gómez Narvaez, Andrés Felipe
Cárdenas, Claudia Lucia Moreno López
- 57 Síndrome de Rett: Abordaje desde la fisioterapia y terapia conductual
Piedad Rocio Lerma-Castaño, Elizabeth Roldán-González, Sonia Carolina
Mantilla-Tolozá, Julie Paulina Hernández-Cachaya, Luisa Fernanda
Romaña-Cabrera
- 64 Mixoma de aurícula derecha como probable causa de migraña
Yuri Medrano-Plana, Carlos Enrique Hernández-Borroto, Sirced
Salazar-Rodríguez, Nadia Sánchez-Torres
- 69 Complicaciones neurológicas en la acondroplasia: Cuadriparesia post
traumática en estenosis cervicomedular
Carlos Rodríguez-Alarcón, Daniella Bustamante-Mieles, Héctor
Pesantez-Orellana
- 72 Evaluación neuropsicológica en un caso de síndrome de Rasmussen de
inicio tardío
André Salviatierra, Ana Ruth Díaz-Victoria
- 77 Neuropatía autoinmune por anticuerpos antigangliósidos GD-1b asociada
a Síndrome de Sjögren primario
Andrés David Sastre-Martínez, Lina María Agudelo-Rojas, Gonzalo
Zúñiga-Escobar
- 84 Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo por Mutación en SYNGAP1:
Primer Caso Reportado en Ecuador
Isaac Yépez, Xavier Landivar, Linker Viñan-Paucar, Sofía Egúez-Martínez

Imágenes en Neurología

- 91 Parenchymal brain calcified cysticercus and progression of hippocampal
atrophy
Oscar H. Del Brutto



Publicación Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Neurología, de la Liga
Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de
la Sociedad Iberoamericana de
Enfermedad Cerebrovascular



Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 33, Nº 2, 2024 ISSN 1019-8113

Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia



Editora
Rocío Santibáñez Vásquez

Editor Asociado
Marcos Serrano Dueñas

Comité Ejecutivo Directiva SEN

Presidente
Fernando Estévez Abad (Cuenca)

Vicepresidente
Roberto Córdoba Castro (Quito)

Secretario
Victor Paredes Gonzales (Quito)

Tesorera
Guadalupe Bonilla Mejía (Cuenca)

Vocales principales
Magdalena Gómez Guerrero (Quito)
Gabriela Acuña Chong (Guayaquil)
Patricio Correa Díaz (Quito)

Vocales suplentes
Lupita Vergara Romero (Babahoyo)
Galo Estrada Saltos (Quito)
Franklin Meza Cruz (Portoviejo)

Diseño y Diagramación
Daniela Santibáñez
Andrea Santibáñez

Revisión de Textos
Domenica Piana Castillo

Comité de Pares Revisores

Oscar Del Brutto, MD
Neurólogo
Universidad Espíritu Santo
Guayaquil, Ecuador

Jorge Ortiz, MD
Neurólogo
University of Oklahoma
Oklahoma, USA

Carlos Valencia-Calderón, MD, PhD
Neurólogo, Neurocirujano
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo, España

José David Avila, MD
Neurólogo
Geisinger Health System
Danville, USA

Fernando Estevez, MD
Neurólogo
Universidad de Cuenca
Cuenca, Ecuador

Eduardo Castro, MD
Neurólogo
Hospital Metropolitano
Quito, Ecuador

Edison Valle, MD
Neurocirujano
NCH Health Care System Naples
Florida, USA

Marcos Serrano-Dueñas, MD
Neurólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Carlos Ramos-Galarza, PhD
Neuropsicólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador,
Quito, Ecuador

María Beatriz Jurado, PhD
Neuropsicóloga
Hospital Clínica Kennedy
Guayaquil, Ecuador

Tomoko Arakaki, MD
Neuróloga
Hospital Ramos Mejía
Buenos Aires, Argentina

Carlos Cosentino, MD
Neurólogo
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas,
Lima, Perú

Andres Deik, MD, MSED
Neurólogo
University of Pennsylvania
Philadelphia, USA

Carlos Heredia, MD
Neurólogo
Centro Médico Meditrópoli
Quito, Ecuador

Rocío García-Santibáñez, MD
Neuróloga
Emory University
Atlanta, USA

Mayela Rodríguez Violante, MD
Neuróloga
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía,
Ciudad de México, México

Víctor Del Brutto Andrade, MD
Neurólogo
University of Miami Health System
Miami, USA

Isaac Yépez Erazo, MD
Neurólogo Pediatra
OmniHospital
Guayaquil, Ecuador

Andrés M. De León, M.D.
Neurólogo
Emory University
Atlanta, USA

Daniel Aguirre Fernández, MD
Neurólogo
Universidad Nacional Autónoma de México
(UNAM)
Centro Neurológico del Centro Médico ABC
Ciudad de México, México

Patricio Correa Díaz, MD
Neurólogo
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Carlos Santiago Claverie, MD
Neurólogo
Staff en Instituto de Neurociencias Fundación
Favaloro y Hospital Ramos Mejía
Buenos Aires, Argentina

Luis Idrovo Freire, MD
Consultant Neurologist
Leeds Teaching Hospital and
King's College Hospital
England

Michael Palacios Mendoza, MD
Neurólogo
Hospital Luis Vernaza
Guayaquil, Ecuador

Editorial

- 10 **Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central: Un Desafío Diagnóstico**

Mauricio Pérez-Dávila

Cartas a la Editora

- 12 **Consideraciones neurodidácticas del uso del teléfono móvil en clases: Educación en conjunto familia-escuela**

Andrea A. Alfaro-Silva, Manuel E. Cortés

- 14 **La suspensión de Ataluren para la distrofia muscular de Duchenne debido a mutaciones sin sentido es una decisión equivocada**

Otman Fernández-Concepción

- 17 **Columbo y la enfermedad de Alzheimer**

Lisset Muñoz-Carrasco, Eduardo Herrera-Aliaga, Manuel E. Cortés

- 19 **Materiales nanoestructurados como potenciales neurotóxicos**

Angel Daniel Ramirez-Herrera

- 20 **Influencia del ejercicio aeróbico sobre la atención alternante, planificación y memoria visuoespacial en estudiantes universitarios. Análisis metodológico**

Fabiola Fernanda Saravia-Yataco, Cesar Abel Burga-Cisterna

Artículos Originales

- 21 **Mortalidad y pronóstico funcional en pacientes con infarto cerebral en una ciudad a gran altitud (Cusco, 3300m) durante la pandemia por COVID-19**

Charles Huamani, Víctor Oré-Montalvo, William Bayona-Pancorbo, Carlos Pérez-Alviz, Juan C. Acuña-Mamani, Golda Córdova-Heredia, Renzo Herrera-Aedo, Raúl Marmanillo-Valenza

- 28 **Demanda asistencial en consulta de neurología en la provincia de Sucumbios, Ecuador**

Manuel Enrique Zada-González, Claudio Enrique Scherlè-Matamoros

Artículo Especial

- 34 **Consenso de expertos para el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple en Ecuador**

Edgar P. Correa-Díaz, Gabriela Acuña, Hyland Arroyo-Ortega, Raúl Barrera, Daniela Di Capua, Dolores Loo Alcivar, Angelica Ortiz, Víctor Paredes, Marcia Sig-Tú, Ana M. Toral, Germaine Torres Herrán

Editorial

- 10 **Primary Lymphoma of the Central Nervous System: A diagnostic challenge**

Mauricio Pérez-Dávila

Letters to the Editor

- 12 **Neurodidactic considerations of the use of mobile phones in classes: Family-school joint education**

Andrea A. Alfaro-Silva, Manuel E. Cortés

- 14 **Stopping Ataluren for Duchenne muscular dystrophy due to nonsense mutations is a wrong decision**

Otman Fernández-Concepción

- 17 **Columbo and Alzheimer's disease**

Lisset Muñoz-Carrasco, Eduardo Herrera-Aliaga, Manuel E. Cortés

- 19 **Nanostructured materials as potential neurotoxins**

Angel Daniel Ramirez-Herrera

- 20 **Influence of aerobic exercise on alternating attention, planning and visuospatial memory in university students. Methodological analysis**

Fabiola Fernanda Saravia-Yataco, Cesar Abel Burga-Cisterna

Original Articles

- 21 **Mortality and functional prognosis in patients with ischemic stroke residing in a high-altitude city (Cusco, 3300 m) during the covid-19 pandemic**

Charles Huamani, Víctor Oré-Montalvo, William Bayona-Pancorbo, Carlos Pérez-Alviz, Juan C. Acuña-Mamani, Golda Córdova-Heredia, Renzo Herrera-Aedo, Raúl Marmanillo-Valenza

- 28 **Care demand in neurology consultation in Sucumbios province, Ecuador**

Manuel Enrique Zada-González, Claudio Enrique Scherlè-Matamoros

Special Article

- 34 **Experts recommendations on the management of Multiple Sclerosis patients in Ecuador**

Edgar P. Correa-Díaz, Gabriela Acuña, Hyland Arroyo-Ortega, Raúl Barrera, Daniela Di Capua, Dolores Loo Alcivar, Angelica Ortiz, Víctor Paredes, Marcia Sig-Tú, Ana M. Toral, Germaine Torres Herrán

La Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISSN 1019-8113) es el órgano de difusión científica oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Además, REN forma parte de la Federación de Revistas Neurológicas en Español, existiendo un acuerdo mutuo de cooperación entre todas las publicaciones que forman dicha Federación. La REN se publica tres veces al año y se encuentra incluida en la base de datos SCOPUS, el Citation Index Expanded, en el Neuroscience Citation Index (ISI), en Excerpta Médica Database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo y en el Índice Bibliográfico PERIÓDICA del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para cualquier correspondencia relacionada con la revista, favor dirigirse a: Revista Ecuatoriana de Neurología, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Sección Gamma. Oficina 102. Código postal 090510. Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutatneurol@gmail.com

Las opiniones expresadas en los artículos científicos y en las publicaciones que aparecen en la revista son responsabilidad exclusiva de sus autores y de las casas comerciales auspiciantes y no representan necesariamente el sentir oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología o de la Liga Ecuatoriana contra la Epilepsia. REN no se responsabiliza por errores o por consecuencias surgidas del uso del material que aparece publicado en ella.

Reportes de Caso Clínico

- 45 Crisis focales como síntoma de presentación del síndrome HaNDL (cefalea transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis linfocitaria)**
Oscar H. Del Brutto
- 48 Absceso cerebral: una entidad poco común en pediatría**
Diana Catalina Gómez-Muñoz, Darwin Raúl Lara-Botina, Adriana Páez, Luis Gabriel Vinasco
- 53 Parkinsonismo y deterioro cognitivo rápidamente progresivo en un paciente con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido triple positivo**
Carlos Alberto Guzmán-Serrano, Verónica Gómez Narvaez, Andrés Felipe Cárdenas, Claudia Lucia Moreno López
- 57 Síndrome de RETT: Abordaje desde la fisioterapia y terapia conductual**
Piedad Rocío Lerma-Castaño, Elizabeth Roldan-González, Sonia Carolina Mantilla-Tolosa, Julie Paulina Hernández-Cachaya, Luisa Fernanda Romaña-Cabrera
- 64 Mixoma de aurícula derecha como probable causa de migraña**
Yuri Medrano-Plana, Carlos Enrique Hernández-Borroto, Sirced Salazar-Rodríguez, Nadia Sánchez-Torres
- 69 Complicaciones neurológicas en la acondroplasia: Cuadriparesia post traumática en estenosis cervicomedular**
Carlos Rodríguez-Alarcón, Daniella Bustamante-Mieles, Héctor Pesantez-Orellana
- 72 Evaluación neuropsicológica en un caso de síndrome de Rasmussen de inicio tardío**
André Salviatierra, Ana Ruth Díaz-Victoria
- 77 Neuropatía autoinmune por anticuerpos antigangliósidos GD-1b asociada a Síndrome de Sjögren primario**
Andrés David Sastre-Martínez, Lina María Agudelo-Rojas, Gonzalo Zúñiga-Escobar
- 84 Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo por Mutación en SYNGAP1: Primer Caso Reportado en Ecuador**
Isaac Yépez, Xavier Landívar, Linker Viñan-Paucar, Sofía Egüez-Martínez

Imágenes en Neurología

- 91 Cisticercos calcificados en el parénquima cerebral y progresión de atrofia de hipocampo**
Oscar H. Del Brutto

Case Reports

- 45 Focal seizures revealing HaNDL syndrome (Transient headache and neurological deficits with lymphocytic pleocytosis)**
Oscar H. Del Brutto
- 48 Brain abscess: an uncommon entity in pediatrics**
Diana Catalina Gómez-Muñoz, Darwin Raúl Lara-Botina, Adriana Páez, Luis Gabriel Vinasco
- 53 Parkinsonism and rapidly progressive cognitive decline in a patient with systemic lupus erythematosus and triple-positive antiphospholipid syndrome**
Carlos Alberto Guzmán-Serrano, Verónica Gómez Narvaez, Andrés Felipe Cárdenas, Claudia Lucia Moreno López
- 57 RETT syndrome: Approach from physiotherapy and behavioral therapy**
Piedad Rocío Lerma-Castaño, Elizabeth Roldan-González, Sonia Carolina Mantilla-Tolosa, Julie Paulina Hernández-Cachaya, Luisa Fernanda Romaña-Cabrera
- 64 Right atrial myxoma as a probable cause of migraine**
Yuri Medrano-Plana, Carlos Enrique Hernández-Borroto, Sirced Salazar-Rodríguez, Nadia Sánchez-Torres
- 69 Neurological complications in achondroplasia: Post-traumatic quadriparesis in cervicomedullary stenosis**
Carlos Rodríguez-Alarcón, Daniella Bustamante-Mieles, Héctor Pesantez-Orellana
- 72 Neuropsychological evaluation in a case of late-onset Rasmussen syndrome**
André Salviatierra, Ana Ruth Díaz-Victoria
- 77 Autoimmune neuropathy by anti-ganglioside GD-1b antibodies associated with primary Sjögren's Syndrome**
Andrés David Sastre-Martínez, Lina María Agudelo-Rojas, Gonzalo Zúñiga-Escobar
- 84 Epileptic and Developmental Encephalopathy due to SYNGAP1 Mutation: First Case Reported in Ecuador**
Isaac Yépez, Xavier Landívar, Linker Viñan-Paucar, Sofía Egüez-Martínez

Images in Neurology

- 91 Parenchymal brain calcified cysticercus and progression of hippocampal atrophy**
Oscar H. Del Brutto

La Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISSN 1019-8113) es el órgano de difusión científica oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Además, REN forma parte de la Federación de Revistas Neurológicas en Español, existiendo un acuerdo mutuo de cooperación entre todas las publicaciones que forman dicha Federación. La REN se publica tres veces al año y se encuentra incluida en la base de datos SCOPUS, el Citation Index Expanded, en el Neuroscience Citation Index (ISI), en Excerpta Médica Database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo y en el Índice Bibliográfico PERIÓDICA del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para cualquier correspondencia relacionada con la revista, favor dirigirse a: Revista Ecuatoriana de Neurología, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Sección Gamma. Oficina 102. Código postal 090510. Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecuatneurol@gmail.com.

Las opiniones expresadas en los artículos científicos y en las publicaciones que aparecen en la revista son responsabilidad exclusiva de sus autores y de las casas comerciales auspiciantes y no representan necesariamente el sentir oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología o de la Liga Ecuatoriana contra la Epilepsia. REN no se responsabiliza por errores o por consecuencias surgidas del uso del material que aparece publicado en ella.

NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Ecuatoriana de Neurología invita a todos los profesionales a enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación, previa clasificación del Comité Revisor. Los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico de la Revista Ecuatoriana de Neurología: revecuatneuro@gmail.com

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Ecuatoriana de Neurología.

La Revista Ecuatoriana de Neurología acepta para publicación, trabajos científicos sobre todas las ramas de neurociencias, e incluye las siguientes secciones en forma regular: Artículos Originales de investigación clínica o experimental, Trabajos de Revisión, Reportes de Casos Clínicos y Cartas al Editor. Además, se publicarán las memorias de congresos o cursos de neurología realizados en el país e información general sobre las actividades de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia. Los manuscritos aceptados serán aquellos que cumplan las siguientes normas de publicación:

Normas generales

- A. El texto debe estar redactado en Microsoft Word, fuente Arial, puntaje 10 con un interlineado de 1 punto, sin interlineado entre párrafos. Las tablas y figuras se adjuntarán como archivos separados. Todo el trabajo deberá ser enviado a la dirección electrónica revecuatneuro@gmail.com. Se adjuntará una carta de presentación dirigido al editor o editora, en funciones, de la Revista Ecuatoriana de Neurología. En dicho documento, los autores certificarán que el trabajo es idóneo y no ha sido enviado a otra revista científica.
- B. La página inicial debe contener el título del trabajo en español e inglés, el cual debe ser corto y específico, así como el nombre completo de los autores, su grado académico más importante, una única información acerca de la afiliación de cada uno de los autores, incluyendo obligatoriamente, el nombre completo de la institución de origen, ciudad y país; y la dirección completa del autor que será encargado de la correspondencia concerniente a dicho artículo. La identificación de las instancias institucionales debe indicar, siempre que sea aplicable, las unidades jerárquicas correspondientes. Se recomienda que las unidades jerárquicas se presenten en orden

decreciente, por ejemplo, universidad, facultad y departamento. En ningún caso las afiliaciones deben venir acompañadas de las titulaciones o mini currículos de los autores. Para evitar la confusión con el nombre de los autores a nivel internacional, se prefiere que se indique primero el nombre y si desea incluir sus dos apellidos, estos sean unidos por un guión. Si el artículo posee más de tres autores su publicación, en la portada de la Revista Ecuatoriana de Neurología, incluirá los 3 primeros nombres seguido de "et al."

- C. Todos los artículos, incluidas las cartas al editor, deben contener palabras clave en español e inglés.
- D. Las tablas deben ser incluidas en una página aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo con su ubicación en el texto. Deben llevar a un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, sin repetir en el texto lo que se exprese en ellas. Las tablas deberán ser enviadas en formato editable sea en un documento de Excel o Word; sin celdas fusionadas ni imágenes dentro de las celdas.
- E. Los gráficos y fotografías deben ser enviados por separado, en formato JPEG y en alta resolución (300 dpi) —NUNCA deben estar incluidos en el documento de Microsoft Word— en un tamaño no menor a 10 cm de ancho, y deben estar claramente identificadas con el número de la figura y la leyenda correspondiente. Si los gráficos han sido realizados en Excel, deben adjuntarse, también, los documentos originales.
- F. Las fotografías en las que aparezcan datos que permitan la identificación personal de determinados pacientes deberán acompañarse de un consentimiento escrito por parte de dichos pacientes. No es suficiente cubrir los ojos para ocultar una identidad.
- G. Los pies de foto deben estar en un documento separado de Microsoft Word. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente al texto. Se pueden incluir fotografías a color o en blanco y negro.
- H. Las referencias bibliográficas deben ser escritas en una página aparte y estar ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto (no por orden alfabético de los autores), según las normas Vancouver. Todas las referencias deberán estar citadas en el texto o en las tablas, con un número entre paréntesis, que corresponderá al de la lista final. Los autores son responsables de la ver-

NORMAS PARA PUBLICACIÓN

cidad de las referencias y de su correcta transcripción. Las referencias deberán seguir el estilo y puntuación de los siguientes ejemplos y deben incluir obligatoriamente el hipervínculo correspondiente al identificador de objeto digital (DOI), en el caso de que lo tenga. Es responsabilidad de los autores, añadir <https://doi.org/> antes del código (DOI), y comprobar el funcionamiento correcto de dicho hipervínculo.

A continuación, ejemplos de referencias:

Revistas

Hoyniak CP, Bates JE, Petersen IT, Yang CL, Darcy I, Fontaine NMG. Reduced neural responses to vocal fear: a potential biomarker for callous-uncaring traits in early childhood. *Dev Sci*. 2018;21(4). <https://doi.org/10.1111/desc.12608>

Libros

Adams RD, Víctor M. *Principles of Neurology*, 3rd Ed, New York: Mc-Graw-Hill, 1986.

Normas específicas

Artículos Originales

- Deben incluir, en la 2da. página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo del trabajo, sus resultados y las conclusiones principales. El resumen debe ser enviado en español e inglés.
- Deben tener, como mínimo, las siguientes secciones: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. Se pueden agregar otras secciones si así lo considera el autor, siempre que sean relevantes para el trabajo en cuestión.
- Su longitud no debe ser mayor a 30.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Pueden incluir un máximo de 9 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.

Reportes de Casos Clínicos

- Deben incluir un resumen, una breve introducción, la descripción completa del caso y un comentario final sobre los aspectos relevantes de dicho caso.
- Su longitud no debe ser mayor a 20.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.

- Pueden incluir un máximo de 5 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.
- No se aceptarán “Reportes de Casos Clínicos y Revisión de la Literatura.” Deberá escoger uno de los dos tipos de trabajo y apegarse a las normas indicadas.

Artículos de Revisión

- Deben incluir, en la segunda página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo y la importancia de la revisión del tema tratado. El formato queda a libre criterio de los autores, pero con una extensión máxima de 40.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Pueden incluir un máximo de 9 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.
- Se aceptan 30 referencias como mínimo.

Cartas al Editor

- Deben ser escritas no mayor de 300 palabras.
- Pueden incluir 1 figura y hasta 6 referencias bibliográficas.
- Tratarán sobre temas neurológicos generales o sobre comentarios de artículos publicados en números previos de la REN.

Imágenes en Neurología

- Deben ser escritas no mayor de 200 palabras.
- Pueden incluir hasta 3 figuras y hasta 6 referencias bibliográficas.

Importante

Los trabajos recibidos deben ajustarse a las normas arriba descritas; de lo contrario, serán devueltos. Una vez que cumplan los requisitos, se someterán a evaluación por el Comité de Pares Revisores en un período de 8 semanas, previa aceptación para su publicación. Los manuscritos que no se acepten para publicación no serán devueltos. Los autores únicamente recibirán una carta explicando los motivos de la no aceptación. Los autores cuyos manuscritos sean aceptados para publicación, deben firmar un Certificado de Transferencia de Derechos de Autor, que será enviado por el Comité Revisor.

**REN
DISPONIBLE
24/7**

**DESCÁRGUELA EN
REVECUATNEUROL.COM**



Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central: Un Desafío Diagnóstico

Primary Lymphoma of the Central Nervous System: A diagnostic challenge

Mauricio Pérez-Dávila, MD

El Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central (LPSNC) es un tumor cerebral infrecuente, representando apenas el 4% de neoplasias intracraneales. Aunque se caracteriza por la ausencia de enfermedad sistémica, es un tipo de linfoma no Hodgkin que es particularmente agresivo y tiene una alta tasa de recurrencia, a pesar de responder favorablemente a distintos protocolos de quimioterapia y tratamientos de consolidación. El linfoma difuso de células B es el subtipo más comúnmente observado. Otros LPSNC que se ven con menos frecuencia son también de células B, y solo una pequeña proporción son linfomas de células T y células natural killer (NK).

El LPSNC se observa más frecuentemente en pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto, la incidencia de esta patología se ha ido incrementando a medida que la esperanza de vida se prolonga. Esta neoplasia ocurre con mayor frecuencia en pacientes masculinos, en una proporción de 2:1. Tener antecedente de inmunosupresión primaria, infección por el virus EBV o HIV, trasplante de órganos o exposición prolongada a inmunomoduladores, son factores de riesgo reconocidos.

El LPSNC puede afectar cualquier región del eje neural y el humor vítreo, pero la mayoría de las veces se localiza en la sustancia blanca periventricular. La sintomatología es generalmente subaguda y depende de la localización del tumor. Sin embargo, un 70% de pacientes se presenta con síntomas neurológicos focales, un 45% con alteraciones cognitivas o neuro-psiquiátricas, un 35% con síntomas de hipertensión intracraneal y una minoría con convulsiones o alteraciones visuales. Los síntomas relacionados al compromiso de la médula espinal son raros y a menudo se observan en asociación a una lesión cortical e invasión hacia las leptomeninges.

El reconocimiento de estos síntomas es importante para llegar a un diagnóstico temprano mediante el uso de estudios de imagen, biopsia y pruebas complementarias. La tomografía de cabeza no contrastada a menudo es inespecífica y puede demostrar una hiper-densidad que capta contraste de yodo, con edema vasogénico y efectos de masa variables. La resonancia magnética (RM) contrastada de cerebro es el estudio de elección y demuestra lesiones que captan ávidamente el contraste de gadolinio de manera homogénea. En T1 son hipointensas, mientras que en T2 son hiperintensas. Característicamente, la masa demuestra una alta señal de restricción en DWI y valores bajos en ADC, lo cual refleja su alta celularidad. Es frecuente ver extensión sub-ependimal e invasión del cuerpo calloso. En pacientes inmunodeficientes, se pueden encontrar varias lesiones en el parénquima cerebral, así como lesiones hemorrágicas.

Cabe recalcar que cuando existe una alta sospecha de neoplasia en sistema nervioso central, es importante descartar la presencia de lesiones periféricas mediante una tomografía de tórax, abdomen y pelvis. Si es que dichas lesiones se pueden identificar, se puede realizar una tomografía PET y posteriormente tomar una biopsia de estos tejidos antes de proceder con una biopsia cerebral.

Luego de descartar una neoplasia por fuera del sistema nervioso y siempre que no haya riesgo de herniación cerebral inminente, la obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una punción lumbar puede aportar información valiosa y descartar otros diagnósticos diferenciales, lo cual podría obviar un procedimiento neuroquirúrgico más invasivo. En el caso de LPSNC, el LCR a menudo demuestra niveles elevados de proteína e hipoglicorraquia, así como también una pleocitosis linfocítica.

Se debe procurar enviar una muestra de al menos 5 centímetros cúbicos a citología para descartar la presencia de células atípicas, las cuales están presentes en aproximadamente 10-30% de casos. Si se ha recolectado una muestra suficiente y se confirma la presencia de atipia celular o células malignas, el análisis inmunofenotípico mediante una citometría de flujo y reordenamiento génico ayudarán a establecer la clonalidad de dichas células.

El diagnóstico definitivo se determinará por la biopsia cerebral. Sin embargo, su sensibilidad puede disminuir hasta un 50% si se ha utilizado glucocorticoides para mitigar los síntomas neurológicos. Por lo tanto, se recomienda reservar su uso en ausencia de verdaderas emergencias neurológicas, en donde el beneficio a corto plazo es claramente mayor al de esperar una intervención quirúrgica en un hospital de tercer nivel. Cabe recalcar que en pacientes que además presentan síntomas oftalmológicos, el diagnóstico puede ser confirmado mediante una biopsia del cuerpo vítreo.

Luego de confirmar el diagnóstico de LPSNC, se debe realizar un estadiaje individualizado, de no haber sido completado previamente. Pruebas adicionales que se deben pedir incluyen serología para VIH, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y una biomicroscopía ocular. El ultrasonido testicular en hombres es una prueba rápida y no invasiva, pero la biopsia de médula ósea puede resultar muy dolorosa e innecesaria en muchos casos. Se debe analizar si estas pruebas misceláneas cambiarán el tratamiento, por lo que es importante establecer un manejo multidisciplinario una vez que se ha establecido el diagnóstico.

Referencias

1. Mrugala M, Gatson N, Kurz S, Nevel K, Clarke J. Neuro-Oncology Compendium for the Boards and Clinical Practice. Oxford. 2023.

Consideraciones neurodidácticas del uso del teléfono móvil en clases: Educación en conjunto familia-escuela

Neurodidactic considerations of the use of mobile phones in classes: Family-school joint education

Andrea A. Alfaro-Silva¹, Manuel E. Cortés²

Señora Editora:

Hace unos meses atrás, luego del Informe Insights and Interpretations,¹ publicado por PISA (*Programme for International Students Assessment*), se reabrió el debate en torno a la autorización o prohibición del uso del teléfono móvil (celular) y otros dispositivos (e.g., las tablets) en las salas de clases. Más de una hora de uso de pantallas afecta negativamente el rendimiento cognitivo, según el mencionado Informe. El objetivo de esta Carta a la Editora es destacar los beneficios de los teléfonos móviles en los procesos de enseñanza-aprendizaje, como también advertir sobre sus riesgos para la salud.

La Neurodidáctica corresponde a una interfaz entre las Neurociencias (Neurobiología e investigación del cerebro) y la Didáctica (arte y ciencia de enseñar); por lo tanto, tiende puentes interdisciplinarios con la Pedagogía y la Psicología. Esta disciplina intenta elaborar principios y propuestas para un aprendizaje eficaz, basados en los hallazgos de la investigación del cerebro.² Para la Neurodidáctica es interesante conocer los medios (e.g., el teléfono móvil), así como las herramientas (las aplicaciones) que impactan significativamente en el proceso de enseñanza-aprendizaje. Es sabido que el uso regulado de celulares y tablets en clases de los distintos niveles³⁻⁵ conlleva una serie de beneficios gracias a la gran diversidad de aplicaciones móviles que permiten que una experiencia educativa pueda llegar a ser mucho más dinámica, atractiva y enriquecedora.

Por otra parte, los dispositivos móviles distraen, disminuyendo la atención en clases. Pueden afectar negativamente tanto el rendimiento académico, así como la

regulación de las emociones⁴ y la socialización, generando una verdadera adicción⁶⁻⁸ cuando su uso no es controlado, dando origen a estados que afectan la comunicación⁸ como la nomofobia, el phubbing (o ningufoneo) y el síndrome de adicción digital (Tabla 1). El uso excesivo de estos aparatos móviles también se relaciona con la falta de sueño y con problemas para conciliarlo,⁸ a su vez esto afecta a la memoria, la atención y la coordinación, entre

Tabla 1. Conceptos relevantes asociados a trastornos debido al exceso de uso de pantallas digitales de dispositivos móviles.

Conceptos	Definición	Referencias
Nomofobia	Experimentación de nerviosismo, problemas de concentración, ansiedad, inseguridad, tendencia al aislamiento, malestar físico, estrés y tendencia a deprimirse al estar privado del dispositivo.	6,8
Phubbing (ningufoneo)	Acción de ignorar a las otras personas cuando se está utilizando un dispositivo móvil como el teléfono celular o una tablet.	6,8
Síndrome de adicción digital	Síndrome complejo que se describe como la necesidad compulsiva de pasar una cantidad excesiva de tiempo, de día y de noche, en internet, hasta el punto de que la alimentación saludable, las actividades al aire libre con exposición a la luz del día, las relaciones, el trabajo, el ejercicio y el sueño son afectadas severamente.	7

Fuente: Creación propia en base a las referencias consultadas.⁶⁻⁸

¹Profesora de Biología mención Ciencias Naturales, Magíster en Educación en Salud y Bienestar Humano. Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Departamento de Biología y Programa de Doctorado en Educación, Santiago, Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile, Programa de Formación Pedagógica, Facultad de Educación, Santiago, Chile.

²Biólogo, Licenciado en Ciencias Biológicas, Magíster en Ciencias, Doctor en Ciencias. Universidad Bernardo O'Higgins, Dirección de Investigación y Programa de Doctorado en Educación, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dr. Manuel E. Cortés
Director de Investigación, Profesor Titular
Universidad Bernardo O'Higgins, General Gana # 1670
Santiago, Chile.
Email: cortesmanuel@docente.ubo.cl

otros aspectos. En síntesis, el uso excesivo de dispositivos digitales con pantallas, tales como teléfonos celulares y tablets, se asocia a alteraciones en el desarrollo psicomotor (e.g., en la cognición, la coordinación y la destreza en los movimientos). Lo anterior indudablemente se suma a otros riesgos psicosociales a los cuales pueden estar expuestos niñas, niños y adolescentes.

Es relevante entonces tener en cuenta que son las familias (con las madres y los padres como primeros educadores de sus hijos) quienes deciden cuándo comprar un teléfono móvil para los educandos. Entonces, más allá del debate de si éstos se deben utilizar o no en las salas de clase, en realidad debiéramos sumar esfuerzos primero en educar en conjunto—familias e instituciones educativas de los distintos niveles—acerca del uso adecuado del teléfono celular, considerando tanto sus múltiples beneficios formativos; así como sus riesgos, entre ellos el ciberacoso.

En consideración a todo lo anterior, querámoslo o no, la alfabetización en tecnologías de la información es una herramienta esencial que el estudiantado debe ser capaz de dominar para desenvolverse adecuadamente como individuos responsables e informados. Esto, en el contexto de una sociedad del conocimiento, año tras año más tecnologizada, que desafía cada vez más a las personas respecto a su formación en ciudadanía digital.

Referencias

1. Schleicher A. PISA 2022 Insights and Interpretations. Programme for International Student Assessment. OECD; 2023. <https://www.oecd.org/pisa/PISA%202022%20Insights%20and%20Interpretations.pdf>
2. Sabitzer B. Neurodidactics – A New Stimulus in ICT and Computer Science Education. En: Gómez Chova L, Candel Torres I, López Martínez A. INTED 2011 Proceedings CD. Barcelona: International Association of Technology, Education and Development (IATED); 2011, pp. 5881-5889.
3. Calderón-Garrido D, Ramos-Pardo F, Suárez-Guerrero C. The Use of Mobile Phones in Classrooms: A Systematic Review. iJET 2022; 17(6), 194-210. <https://doi.org/10.3991/ijet.v17i06.29181>
4. López Garzón M, Lozano M, Postigo Martín P, González Santos Á, Serna E, Mauricio MD, et al. ¿Influye el uso del smartphone en las emociones? Un análisis en estudiantes de Ciencias de la Salud. València: Editorial Universitat Politècnica de València; 2023, pp. 844-850. <https://doi.org/10.4995/INRED2023.2023.16615>
5. Rojas F, Stambuk M, Neyem A, Farfán E, Inzunza O. Cloud-based Mobile Platform to Enhance the Learning Experience in Human Anatomy. Int J Morphol. 2021;39(4):1153-1159. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022021000401153>.
6. Cortés ME, Herrera-Aliaga E. Nomofobia: Adicción al teléfono inteligente. Impacto en jóvenes y recomendaciones de su adecuado uso en actividades de aprendizaje en el área salud. Rev Méd Chile. 2022; 150(3):407-408. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000300407>
7. Dresch-Langley B, Hutt A. Digital addiction and sleep. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(11): 6910. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116910>
8. Cortés M, Seymour F. Adicciones y dependencias en el ágora digital: Desde las Neurociencias hacia una saludable comunicación. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. 62(1):10-13. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-92272024000100010>
9. Méndez I, Jorquera Hernández AB, Ruiz-Esteban C. Profiles of mobile phone problem use in bullying and cyberbullying among adolescents. Frontiers Psychol. 2020; 11: 596961. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.596961>

Palabras clave: Adicción Digital; Desarrollo Psicomotor; Neurodidáctica; Tablets; Teléfonos inteligentes.

Keywords: Digital Addiction; Psychomotor Development; Neurodidactics; Tablets; Smartphones.

Declaración de autoría: Ambos autores participaron en la redacción del manuscrito y aprobaron su envío.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés que puedan sesgar el contenido expresado en este artículo.

Conflictos éticos: Los autores declaran no poseer conflictos éticos o bioéticos relacionados con este artículo.

Fuentes de financiamiento: Artículo autofinanciado, no recibió financiamiento de ningún proyecto o agencia.

La suspensión de Ataluren para la distrofia muscular de Duchenne debido a mutaciones sin sentido es una decisión equivocada

Stopping Ataluren for Duchenne muscular dystrophy due to nonsense mutations is a wrong decision

Otman Fernández-Concepción, MD PhD

Señora Editora:

El 26 de enero de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) anunció que su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) confirmó la recomendación de no renovar la autorización para la comercialización del medicamento Translarna (ataluren) para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), argumentando que su eficacia no ha sido comprobada.¹

El CHMP es el organismo encargado de formular los dictámenes de la EMA en asuntos relacionados con medicamentos de uso humano. Durante su reunión del 22 al 25 de enero de 2024, en la que participaron 32 miembros sin formación ni experiencia en enfermedades neurológicas o neuromusculares, se tomó la decisión de recomendar la no renovación de la autorización. Sin embargo, esta conclusión fue superficial, ya que se basó únicamente en los aspectos metodológicos tradicionales, sin tener en cuenta los desafíos específicos asociados con el desarrollo de fármacos pediátricos para enfermedades raras, como es el caso de la DMD.

El 31 de enero de 2024, la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) de Ecuador, basándose en una supuesta actualización de información de seguridad del medicamento ataluren por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, decide suspender la importación o el uso de este medicamento en el país, interpretando dicha comunicación como una "alerta sanitaria".

A continuación, expondré los argumentos que evidencian que la ARCSA tomó una decisión equivocada.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno muscular recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen DMD y la consecuente pérdida completa de la expresión de la proteína distrofina. Esto conlleva a una degeneración progresiva del músculo esquelético, que se manifiesta clínicamente como debilidad muscular progresiva con un patrón evolutivo relativamente predecible, culminando con la muerte en la tercera o cuarta década de la vida.²

Entre el 10% y el 15% de los pacientes con DMD presentan una mutación sin sentido que provoca la inserción de un codón de terminación prematura en el ARNm, lo que resulta en la interrupción de la traducción por parte del ribosoma y la imposibilidad de sintetizar el resto de la distrofina. Ataluren promueve la lectura de los tres codones sin sentido en líneas celulares estables que albergan alelos sin sentido.³

La eficacia de ataluren se evidenció en un metaanálisis de dos ensayos clínicos, que incluyeron datos de todos los pacientes que recibieron ataluren a una dosis de 40 mg/kg/día o placebo en el ensayo de fase IIb (ataluren, n = 57; placebo, n = 57) y en el ensayo ACT DMD (ataluren, n = 114; placebo, n = 114). Los resultados combinados de ambas poblaciones, con intención de tratar, revelaron una diferencia estadísticamente significativa a favor de ataluren en la distancia caminada en 6 minutos desde el inicio hasta la semana 48 (diferencia de medias: 17,2 metros; intervalo de confianza del 95%: 0,2 a 34,1; p = 0,047). Asimismo, se observaron beneficios estadísticamente significativos a favor de ataluren en el tiempo necesario para subir y bajar cuatro escalones.⁴

Otros estudios han corroborado la efectividad de ataluren al contrastar los resultados de un registro de pacientes con DMD en tratamiento con ataluren frente a un registro de historia natural de la enfermedad.

El Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence (STRIDE) es un registro internacional observacional y continuo que evalúa la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes con DMD que presentan mutaciones sin sentido en el contexto de la práctica clínica habitual a nivel mundial.⁵ Por otro lado, el Estudio de Historia Natural de Duchenne llevado a cabo por el Grupo Internacional Cooperativo de Investigación Neuromuscular (CINRG, por sus siglas en inglés) fue un estudio prospectivo y longitudinal que incluyó a pacientes de entre 2 y 4 años de edad con diagnóstico confirmado de DMD, en total 440 pacientes.

Con el objetivo de minimizar el sesgo y facilitar una comparación sólida entre STRIDE y CINRG, se llevó a cabo un análisis de puntuaciones de propensión para identificar un subgrupo de pacientes en CINRG que fueran comparables a los pacientes en el Registro STRIDE, de acuerdo con los factores de predicción establecidos para la progresión de la enfermedad. Las variables de resultado evaluadas fueron los hitos de la historia natural de la enfermedad y las pruebas funcionales.^{5,6}

Además de las diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes inscritos en el registro STRIDE en todas las pruebas funcionales, incluyendo la distancia caminada en 6 minutos (6MWD), el tiempo necesario para subir y bajar 4 escalones, y el tiempo de demora para levantarse de decúbito supino, los datos más relevantes están relacionados con los hitos de la historia natural de la enfermedad. Los pacientes tratados con ataluren demostraron beneficios significativos en los siguientes hitos: la edad en la que se perdió la marcha (14,5 años vs. 11 años), el porcentaje de individuos que perdieron la marcha a los 10 años (1,7% vs. 22,7%), y la proporción de pacientes con una disminución de la capacidad vital forzada a menos de 1 litro (2,2% vs. 20%) (5,6).

En el registro STRIDE, se registraron efectos adversos en 131 de 284 pacientes (46,1%), siendo en su mayoría leves (15,8%) o moderados (18,0%), y solo el 3,2% de ellos se consideraron relacionados con ataluren. Los efectos adversos más frecuentes (en > 1% de los pacientes) fueron la incapacidad para caminar (11,6%), caídas (5,6%), cefaleas (4,6%), dolor de espalda (3,9%), fracturas de fémur (3,5%), dolor abdominal (3,2%), esguinces de ligamentos (2,8%), vómitos (2,5%), estreñimiento y tos (2,1%), nasofaringitis, dolor abdominal superior, diarrea, artralgias, mialgias y cataratas (1,8%). Veintisiete pacientes (9,5%) experimentaron un total de 43 efectos adversos graves; de estos, 23 pacientes utilizaron corticosteroides y cuatro no.⁵

El desarrollo de fármacos de uso pediátrico para enfermedades raras plantea una serie de desafíos: 1. atraer el interés de los patrocinadores, 2. un pequeño número de pacientes afectados, 3. dificultades con el diseño del estudio, 4. falta de medidas de resultado definitivas y herramientas de evaluación, 5. la necesidad de salvaguardas adicionales para los niños como población vulnerable, y 6. obstáculos logísticos para completar los ensayos; especialmente el seguimiento a largo plazo.⁷

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) representan la mejor garantía para una evaluación rigurosa de la eficacia y seguridad de los tratamientos, en el contexto de enfermedades raras, esto no siempre es factible. En el caso específico de la DMD, los ECA se han diseñado con una comprensión limitada de la evolución natural de la enfermedad y con el uso de medidas clínicas que exhiben una gran variabilidad.⁸ Se ha sugerido la utilización de diseños adaptativos y la incorporación de datos del mundo real posteriores a la comercialización. Sin embargo, esto último plantea preocupaciones debido a la ausencia de aleatorización, como el sesgo de selección y los factores de confusión; no obstante, se han propuesto ciertos enfoques epidemiológicos para mitigar estos problemas.⁹

Ataluren cuenta con la recomendación del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido¹⁰ y está aprobado por el Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido.¹¹ Hasta la fecha de redacción de este artículo, ningún país que utilice ataluren, incluyendo aquellos en Latinoamérica, ha tomado una medida similar como resultado de la recomendación del CHMP. Además, hasta la fecha actual, la comercialización de ataluren sigue siendo autorizada en Europa, según lo indica el sitio web de la EMA.¹²

La decisión de la ARCSA evidencia dos errores conceptuales: 1. Considerar una recomendación del CHMP como una decisión de la EMA y 2. Interpretar la noticia sobre la decisión del CHMP como una alerta de seguridad. Además, la ARCSA no llevó a cabo un análisis de la situación clínica de los pacientes en tratamiento en Ecuador ni buscó la opinión de expertos nacionales en el tema. Consideramos que esta decisión es equivocada y debe ser revertida en beneficio de los pacientes que reciben este tratamiento en Ecuador.

Referencias

1. European Medicines Agency. EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna. European Medicines Agency; 2024. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna>

2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
3. Li S, Li J, Shi W, Nie Z, Zhang S, Ma F, et al. Pharmaceuticals Promoting Premature Termination Codon Readthrough: Progress in Development. *Biomolecules.* 2023;13(6):988. <https://doi.org/10.3390/biom13060988>
4. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, et al. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res.* 2020;9(14):973–84. <https://doi.org/10.2217/ceer-2020-0095>
5. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res.* 2020;9(5):341–60. <https://doi.org/10.2217/ceer-2019-0171>
6. Mercuri E, Osorio AN, Muntoni F, Buccella F, Desguerre I, Kirschner J, et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J Neurol.* 2023;270(8):3896–913. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11687-1>
7. Epps C, Bax R, Croker A, Green D, Gropman A, Klein AV, et al. Global Regulatory and Public Health Initiatives to Advance Pediatric Drug Development for Rare Diseases. *Ther Innov Regul Sci.* 2022;56(6):964–75. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00409-w>
8. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29(1):49–58. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>
9. Swift B, Jain L, White C, Chandrasekaran V, Bhandari A, Hughes DA, et al. Innovation at the Intersection of Clinical Trials and Real-World Data Science to Advance Patient Care. *Clin Transl Sci.* 2018;11(5):450–60. <https://doi.org/10.1111/cts.12559>
10. NICE. Recommendations for Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene [Internet]. London: NICE; 2023 [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/HST22/chapter/1-recommendations>
11. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. MHRA-100098-PIP01-21-M01 (update). MHRA; 2021. <https://cms.mhra.gov.uk/pip/mhra-100098-pip01-21-m01-update>
12. European Medicines Agency. Translarna. European Medicines Agency; 2023. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarnai>

Palabras clave: ataluren, distrofina, distrofia muscular de Duchenne, mutación sin sentido, enfermedades raras

Keywords: ataluren, dystrophin, Duchenne muscular dystrophy, nonsense mutation, rare diseases

Columbo y la enfermedad de Alzheimer *Columbo and Alzheimer's disease*

Lissett Muñoz-Carrasco¹, Eduardo Herrera-Aliaga², Manuel E. Cortés³

Señora Editora:

Hemos leído con interés el excelente trabajo de Cañas-Lucendo y colaboradores (2023), publicado en la Revista Ecuatoriana de Neurología.¹ Se comenta allí, que la enfermedad de Alzheimer corresponde a una enfermedad neurodegenerativa, que afecta notablemente las actividades de la vida diaria.¹ Dado el interés permanente sobre el Alzheimer, esta carta desea acercar su realidad a los lectores a través del protagonista de una aclamada serie televisiva.

A fines de los '60 surgió la exitosa serie televisiva Columbo, protagonizada por Peter Falk (1927-2011).² La serie hace referencia al personaje Frank Columbo, un despistado policía que resuelve difíciles casos de crímenes, que posee como característica principal una peculiar personalidad, alejada de estereotipos de policías rudos, violentos y con una sagacidad encomiable para descubrir las tramas criminales. Así, Falk da vida al personaje con una brillante interpretación; pero su vida personal se vio afectada por la enfermedad de Alzheimer, manifestando los primeros síntomas hacia 2005.³ Peter Falk, nació en Nueva York y a los tres años perdió un ojo debido a retinoblastoma. Estudió administración pública en la Universidad de Siracusa y teatro en White Barn. Su prótesis ocular de cristal le ocasionó estrabismo, condicionando su carrera, pero haciéndolo mundialmente famoso. Hacia 1960 comenzó su carrera en el cine, llegando al éxito con Columbo, que tuvo 12 temporadas.² Hacia 2008, su hija Catherine Falk, reveló problemas familiares por causas legales y por la aparición del Alzheimer en su padre y hacia 2009 fue declarado «incapacitado» para manejarse independientemente debido a la avanzada enfermedad. Falk se retiró de la vida pública y fue perdiendo la noción del tiempo y espacio.³ El Alzheimer

avanzó progresivamente^{4,5} (Figura 1), incluyendo pérdida de memoria, incapacidad para realizar las propias actividades, alejamiento de la vida social, incapacidad para reconocer a cercanos; todo ello en medio de una pugna legal entre su familia. Paradójico resultó entonces, por un lado, la genial sagacidad del personaje Columbo y, por otro, el notable deterioro de las actividades de la vida diaria de Peter Falk como persona real.³

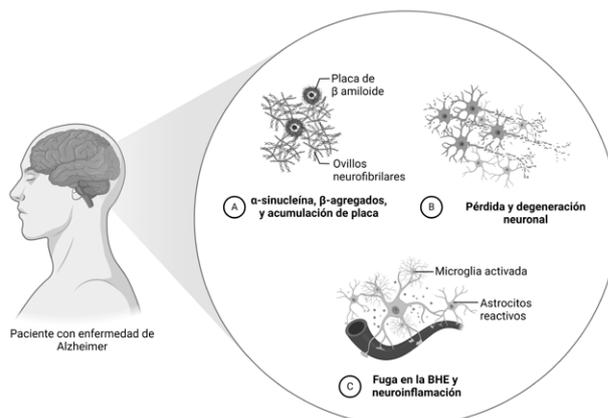


Figura 1. Características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer. Conceptualizada a partir de Suárez et al.⁴ y Estrada et al.⁵ BHE: barrera hematoencefálica. Creada con [BioRender.com](https://www.biorender.com)

Finalmente, es interesante destacar la importancia de conocer sobre esta enfermedad, así también la utilidad educativa y difusional de series de televisión y películas para acercar a la comunidad la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas;^{6,7} si bien, en este caso, la enfermedad no era parte de la trama serial, sino que afectó la vida personal de este gran actor.

¹Licenciada en Enfermería, Magíster en Docencia Universitaria. Universidad de Las Américas, Facultad de Salud y Ciencias Sociales, Escuela de Enfermería, Santiago, Chile.

²Licenciado en Educación en Filosofía, Magíster en Docencia Universitaria. Universidad Bernardo O'Higgins, Facultad de Ciencias de la Salud, Hospital de Simulación y Laboratorios. Facultad de Ciencias Médicas, Programa de Magíster en Salud Pública, Santiago, Chile.

³Licenciado en Ciencias Biológicas, Magíster en Ciencias, Doctor en Ciencias, Postdoctorado en Psicología. Universidad Bernardo O'Higgins, Dirección de Investigación y Programa de Doctorado en Educación, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Eduardo Herrera-Aliaga

Director del Hospital de Simulación y Laboratorios, UBO, General Gana # 1702, Santiago, Chile.

E-mail: eduardo.herrera@ubo.cl

Referencias

1. Cañas-Lucendo M, Perea-Bartolomé MV, Ladera-Fernández V, Hurtado-González CA, Ricardo García-García. Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Rev Ecuat Neurol.* 2023; 32(3): 22-29. <https://doi.org/10.46997/revcuatneurol32300022>
2. Columbo [programa de televisión]. Levinson R, Link W, productores. Estados Unidos de América: NBC; 1968.
3. Mascareño P. Peter Falk: el dramático final del actor que inmortalizó a Columbo y murió asediado por la demencia. *La Nación* [Internet]. 23 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.lanacion.com.ar/espec-taculos/personajes/peter-falk-el-dramatico-final-del-actor-que-inmortalizo-a-columbo-y-murio-asediado-por-la-demencia-nid23062021/>
4. Suárez A, Navarro-Arrieta S, Delgado-Fernández M. La enfermedad de Alzheimer: ¿Modelo de alfa-sinucleopatía? *Correo Científ Méd.* 2023; 27(2): 1-2. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4855>
5. Estrada LD, Ahumada P, Cabrera D, Arab JP. Liver Dysfunction as a Novel Player in Alzheimer's Progression: Looking Outside the Brain. *Front Aging Neurosci.* 2019 11: 174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00174>
6. Burzyńska J, Binkowska-Bury M, Januszewicz P. Television as a source of information on health and illness—review of benefits and problems. *Prog in Health Sci.* 2015; 5(2): 174-184.
7. Ismail II, Salama S. Depiction of nervous system disorders in television medical drama: A content analysis of 18 seasons of Grey's Anatomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023; 224: 107569. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107569>

Palabras clave: Demencia, enfermedad de Alzheimer, series de televisión, trastornos cerebrales

Keywords: Dementia, Alzheimer's disease, television drama, brain disorders

Declaración de autoría: Todos los autores son responsables de la preparación de este trabajo.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no poseen conflictos de interés que puedan sesgar el contenido expresado en este artículo.

Fuentes de financiamiento: Artículo autofinanciado, no recibió financiamiento de ningún proyecto o agencia.

Materiales nanoestructurados como potenciales neurotóxicos

Nanostructured materials as potential neurotoxins

Angel Daniel Ramirez-Herrera

Estimada Editora:

Los avances científicos revolucionaron la vida actual, generando innovaciones tecnológicas como los materiales nanoestructurados (MNs). No obstante, debido a su versatilidad y amplia gama de aplicaciones su uso ha sido extensivo e intensivo, sin conocer debidamente las consecuencias adversas para la salud humana o el medio ambiente.

Su ínfimo tamaño le permite ingresar a cualquier organismo, siendo en el humano, las principales rutas de ingreso la vía dérmica, respiratoria y digestiva. Esta última de gran relevancia, ya que, la industria alimentaria ha adoptado el uso de MNs para mejorar la calidad y propiedades de los alimentos.¹

Es necesario enfatizar que pese a que se utilicen no existen estudios concluyentes sobre el efecto toxicológico de los MNs. Es sabido que estos materiales se transfieren a través de los niveles tróficos pudiendo bioacumularse en diversos órganos entre ellos el cerebro.²

Un ejemplo de los MNs es el dióxido de titanio (TiO₂) que tiene un amplio uso no solo en la industria alimenticia. Sin embargo, es sabido que puede causar estrés oxidativo, apoptosis, respuestas inflamatorias, genotoxicidad y deterioro en los componentes celulares, además de generar a nivel cerebral deficiencias en el desarrollo fetal del cerebro, desregularización de neurotransmisores, alterar la distribución de elementos traza, plasticidad sináptica e interrupción de las vías de señalización.³

Existe el precedente que Francia prohibió el uso de nanopartículas de TiO₂ en todos los productos alimenticios a partir del 2020 tomando en cuenta el principio precautorio.⁴ Por lo tanto, encauzar la investigación a los efectos que causan los MNs en el cuerpo humano, con énfasis en el sistema nervioso, impactará indiscutiblemente el desarrollo de políticas públicas, y de ser necesario, restringir su uso.

Referencias

1. Shafiq M, Anjum S, Hano C, Anjum I, Abbasi BH. An Overview of the Applications of Nanomaterials and Nanodevices in the Food Industry. *Foods*. 2020; 9(2). <https://doi.org/10.3390/foods9020148>
2. Mattsson K, Johnson EV, Malmendal A, Linse S, Hansson LA, Cedervall T. Brain damage and behavioural disorders in fish induced by plastic nanoparticles delivered through the food chain. *Scientific Reports*. 2017; 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10813-0>
3. Song B, Zhang Y, Liu J, Feng X, Zhou T, Shao L. Unraveling the neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles: focusing on molecular mechanisms. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2016; 7. <https://doi.org/10.3762/bjnano.7.57>
4. United States Department of Agriculture (USDA) Foreign Agricultural Service. France bans Titanium Dioxide in food products by January 2020. GAIN Report Number FR1917, Paris, France, 2019. <https://www.fas.usda.gov/data/france-france-bans-titanium-dioxide-food-products-january-2020>

Palabras clave: nanoestructurados, nanotoxicidad, dióxido de titanio, materiales, nanotecnología

Keywords: nanostructured, nanotoxicity, titanium dioxide, materials, nanotechnology

Influencia del ejercicio aeróbico sobre la atención alternante,
planificación y memoria visuoconstructiva en estudiantes universitarios.
Análisis metodológico

*Influence of aerobic exercise on alternating attention, planning and
visuoconstructive memory in university students. Methodological analysis.*

Fabiola Fernanda Saravia-Yataco,¹ Cesar Abel Burga-Cisterna²

Señora Editora:

Se revisó el artículo "Neuroeducación física: Efectos del ejercicio aeróbico en la atención alternante, planificación y memoria visuoconstructiva en estudiantes universitarios",¹ donde se enfoca los beneficios de la práctica de una sesión de ejercicio aeróbico en las funciones ejecutivas mentales, observando algunos aspectos que necesitan ser aclarados.

Respecto a la metodología, se presenta un diseño cuasi experimental, pero no se proporcionan detalles específicos sobre cómo se controlaron las variables de confusión, estos factores pueden afectar la validez interna del estudio. Asimismo, la selección de una muestra no aleatoria e intencionada puede introducir sesgos en los resultados, limitando la generalización de los hallazgos.² Además, al dividir la muestra en un grupo experimental y un grupo control, se pueden presentar desafíos en la comparación e interpretación de los resultados;³ de igual forma, no se proporcionan los criterios utilizados en la división y designación desigual de participantes entre cada grupo a evaluar.

En relación con la aplicación metodológica, debemos considerar la duración y la frecuencia de la intervención. Una única sesión aeróbica, aunque ha demostrado mejoras inmediatas, podría ser insuficiente para evaluar los efectos a largo plazo en las funciones cognitivas. Se sugiere la realización de múltiples sesiones, debido a una correlación positiva entre la cantidad de sesiones y la mejora neurocognitiva.⁴

Referente a los resultados, aunque sean estadísticamente significativos, un tamaño de muestra pequeño puede tener implicaciones en la precisión de los resultados. No obstante, es importante justificar el tamaño de muestra para no violar ningún aspecto ético, tratando de usar el mínimo necesario de los participantes.⁵

En conclusión, el estudio enriquece el campo actual de la neurología, destacando la dedicación del equipo académico y el avance del conocimiento en neuroeducación física, sentando una base sólida para investigaciones futuras, sugiriendo que sigan desarrollando más estudios en esta línea de investigación.

Referencias

1. Flores-Ferro E, Maureira-Cid F, Cubillos-Molina M, Caniullán-Flores I, Álvarez-Jaña D, Pérez-Trujillo L. Neuroeducación física: Efectos del ejercicio aeróbico en la atención alternante, planificación y memoria visuoconstructiva en estudiantes universitarios. *Rev Ecuat Neurol* 2023;32(2):25–31. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol32200025>
2. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int J Morphol*. 2015; 33(3):1156–64. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022015000300056>
3. Ramos-Galarza C. Editorial: Diseños de investigación experimental, *CienciAmérica*, vol. 10(1):1–7, Feb. 2021. <http://dx.doi.org/10.33210/ca.v10i1.356>
4. Masley S, Roetzheim R, Gualtieri T. Aerobic exercise enhances cognitive flexibility. *J Clin Psychol Med Settings* 2009; 16(2):186–93. <https://doi.org/10.1007/s10880-009-9159-6>
5. Flege MM, Thomsen SF. Sample size estimation practices in research protocols submitted to Danish scientific ethics committees. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018; 11:165–9. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.08.003>

Palabras clave: *Neuroeducación, Ejercicio Aeróbico, Memoria*

Keywords: *Neuroeducation, Aerobic Exercise, Memory*

¹Estudiante de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Chíncha Alta, Perú.

<https://orcid.org/0009-0008-5469-7399>

²Dr en Ciencia en Investigación Epidemiológica, Lima, Perú.

<https://orcid.org/0000-0002-2373-845X>

Correspondencia:

Fabiola F. Saravia

Facultad de Ciencias de la Salud, Perú.

Avenida Miguel Grau #490, Ica, Perú

E-mail: fabiolaf.saravia@upsjb.edu.pe

Mortalidad y pronóstico funcional en pacientes con infarto cerebral en una ciudad a gran altitud (Cusco, 3300m) durante la pandemia por COVID-19

Mortality and functional prognosis in patients with ischemic stroke residing in a high-altitude city (Cusco, 3300 m) during the covid-19 pandemic

Charles Huamani,¹ Víctor Oré-Montalvo,² William Bayona-Pancorbo,² Carlos Pérez-Alviz,² Juan C. Acuña-Mamani,² Golda Córdova-Heredia,³ Renzo Herrera-Aedo,⁴ Raúl Marmanillo-Valenza⁴

Resumen

Introducción: La información sobre la mortalidad por infarto cerebral en pobladores que viven a grandes altitudes es controversial, y durante la pandemia por coronavirus (COVID-19) disminuyeron las atenciones presenciales, por lo que existió un impacto negativo inclusive en la población sin COVID-19. **Objetivo:** Evaluar la mortalidad y el pronóstico funcional a los tres meses en pacientes con infarto cerebral que viven a gran altitud (Cusco, 3300m encima del nivel del mar) durante la pandemia por COVID-19. **Metodología:** Se realizó un estudio longitudinal analítico entre enero de 2020 a enero de 2022 en un hospital de Cusco, incluyendo pacientes adultos diagnosticados con infarto cerebral sin diagnóstico de COVID-19, a quienes se les realizó seguimiento por 90 días, evaluando mortalidad y discapacidad funcional (escala de Rankin modificada ≥ 3). Se evaluaron factores de riesgo clínicos y de laboratorio, obteniendo hazard ratios (HR) crudos y ajustados a través de modelos de regresión de Cox, con sus intervalos de confianza al 95% (CI95%). **Resultados:** Se incluyeron 123 pacientes con infarto cerebral. A los 90 días de seguimiento se identificaron 28 fallecidos (22.7%), y 80 pacientes (65.0%) con discapacidad funcional. En los modelos ajustados por género, edad, puntaje de ASPECTS y antecedente de hipertensión arterial, la única variable con mayor riesgo fue el puntaje NIHSS al ingreso, tanto para mortalidad (HR 1.14, CI95% 1.09 -1.20), como para discapacidad funcional (HR 1.07, CI95% 1.04-1.11). **Conclusiones:** En pacientes con infarto cerebral atendidos en una ciudad a gran altitud durante la pandemia por COVID-19, el puntaje de NIHSS al ingreso es el factor de riesgo más importante para determinar la mortalidad o discapacidad funcional a los 90 días, con un incremento en el riesgo de aproximadamente 10% para ambos desenlaces por cada punto adicional en la escala.

Palabras clave: Infarto cerebral, mortalidad, estado funcional, altitud

Abstract

Introduction: Information on stroke mortality in people residing at high altitudes is controversial, and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, there was a decrease in in-person care. Our objective is to evaluate mortality and functional prognosis after 3 months in stroke patients residing at high altitude during the COVID-19 pandemic. **Methods:** An analytical longitudinal study was conducted from January 2020 to January 2022 in a hospital in Cusco (3300 m above sea level), including adult patients diagnosed with stroke but without COVID-19 diagnosis, who were followed up for 90 days, evaluating mortality and functional disability (modified Rankin scale ≥ 3). Clinical and laboratory risk factors were evaluated, obtaining crude and adjusted hazard ratios (HR) through Cox regression models with 95% confidence intervals (CI95%). **Results:** One hundred twenty-three stroke patients were evaluated. After 90 days of follow-up, 28 patients (22.7%) died and 80 patients (65.0%) were diagnosed with functional disability. In models adjusted for gender, age, Alberta stroke program early CT (ASPECTS) score, and hypertension background, the only variable with increased risk was National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, both for mortality (HR 1.14, CI95% 1.09–1.20) and functional disability (HR 1.07, CI95% 1.04–1.11). **Conclusions:** Regarding stroke patients cared for in a high-altitude city during the COVID-19 pandemic, NIHSS score at admission is the most important risk factor for determining the 90-day mortality or functional disability, with a risk increase of approximately 10% for both outcomes for each additional point on the scale.

Keywords: Stroke, mortality, functional status, altitude

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Neurólogo vascular. Magíster en ciencias en investigación epidemiológica. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

²Neurólogo. Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco. Cusco, Perú

³Enfermera. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

⁴Médico cirujano. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

Correspondencia:

Charles Huamani, MD, Mg

Teléfono: +511-9928714710

E-mail: huamani.ca@gmail.com

Universidad Andina del Cusco. Urb. Ingeniería Larapa Grande A-7, Cusco-Perú
<https://orcid.org/0000-0003-2090-6531>

Introducción

El poblador que vive a grandes altitudes (>2500m) está expuesto a un estado de hipoxia crónica que conlleva a modificaciones fisiológicas para facilitar su aclimatación, tales como el mayor número de hemáties, cambios en los patrones de ventilación y perfusión, mayor vascularización en tejidos como el cerebro, así como verse influenciados por otros factores ambientales.¹⁻³ Estos cambios podrían aumentar el riesgo de infarto cerebral isquémico, por ejemplo, debido al presentar un mayor nivel de hemoglobina se produce incremento en la viscosidad sanguínea, lo cual incrementa el riesgo de infarto cerebral debido a la obliteración de pequeños vasos.^{4,5}

Algunos estudios que incluyeron pobladores que viven a grandes altitudes identificaron que el infarto cerebral isquémico es una causa frecuente de morbilidad.^{6,7} En contraparte, otros estudios señalan una menor morbilidad y mortalidad por infarto cerebral en ciudades ubicadas a gran altitud.⁸⁻¹⁰ Esta controversia se debe a los pocos estudios realizados, a las variaciones metodológicas, o a la presencia de otros factores no evaluados.¹¹ Además, la mayoría de estos estudios son transversales, sin realizar seguimientos clínicos a los pacientes para conocer su pronóstico a largo plazo.

Para los pobladores que viven en ciudades ubicadas a grandes altitudes usualmente existen barreras para el acceso a los sistemas de salud debido principalmente a factores geográficos, lo cual limita la atención oportuna y manejo especializado. Esto se agravó durante la pandemia por coronavirus (COVID-19) por el cierre de los consultorios ambulatorios que brindaban atención presencial,¹² y por la percepción de la población de alejarse de los centros hospitalarios para así reducir su riesgo de contagio. A pesar de los esfuerzos realizados, en el Perú la pandemia por COVID-19 tuvo un impacto negativo en la atención de pacientes con infarto cerebral, con una menor demanda de pacientes, atenciones limitadas, y menor capacitación de los familiares para el cuidado posterior al alta.^{13,14}

Por todo esto, la poca información de la cual se disponía podría ser muy distinta producto de la pandemia por COVID-19 y su impacto en los servicios de salud, siendo nuestro objetivo evaluar la mortalidad y el pronóstico funcional en pacientes con infarto cerebral que viven en una ciudad a gran altitud.

Métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio longitudinal analítico en pacientes con infarto cerebral atendidos en el Hospital Nacional Adolfo Guevara, hospital de referencia regional que no cuenta con unidad de infarto cerebral, ubicada en Cusco-Perú, ciudad a gran altitud ubicada a 3399m sobre el nivel del mar.² El estudio se realizó entre enero de 2020

a enero de 2022, durante la pandemia por COVID-19. Incluimos a pacientes adultos, que acudieron al servicio de Emergencia y en quienes se les realizó el diagnóstico de infarto cerebral por el neurólogo de turno hospitalario basado en datos clínicos y de neuroimágenes (tomografías de alta resolución o resonancia cerebral), y que hayan permanecido por más de 24h en el hospital. Se excluyeron pacientes a quienes se les realizó trombólisis endovenosa, que tuvieran cáncer, enfermedades hematológicas o inestabilidad hemodinámica.

Datos clínicos y de laboratorio

Todos los pacientes con infarto cerebral fueron atendidos según el protocolo de atención establecido en nuestra institución,¹⁵ que incluyó estudios de laboratorio y neuroimágenes para la identificación de factores de riesgo. Se recogieron datos de la atención de emergencia a través de la revisión de las historias clínicas, que incluyeron género, edad, subtipo de infarto según la clasificación TOAST¹⁶ a la que reagrupamos en los subtipos cardioembólico, aterotrombótico, de pequeños vasos y otras etiologías, puntaje en la *National Institute Health-Stroke Scale* (NIHSS), puntaje de *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS), presencia de otras comorbilidades (hipertensión arterial -HTA-, diabetes, fibrilación auricular, antecedente de infarto cerebral), y resultados de exámenes auxiliares (resultados de hemoglobina, glucosa, nivel de colesterol total, nivel de triglicéridos).

En los pacientes seleccionados se incluyó el análisis de la viscosidad sanguínea, la cual se procesó en un viscosímetro de tipo cono-plato (marca Brookfield Ametek) a 75sec-1, y la viscosidad plasmática, que se procesó a 750sec-1. Los valores de viscosidad se presentan en centipoises (cP). Para procesar la viscosidad sanguínea y plasmática se siguieron las recomendaciones internacionales para su medición, estandarizados por la "International Society for Clinical Hemorheology".¹⁷⁻¹⁹

Seguimiento a los pacientes

El estudio se ejecutó en el marco de la pandemia por COVID-19, por ello, los pacientes eran atendidos durante la emergencia de forma presencial, procurando un alta precoz al concluir los estudios correspondientes e iniciada la terapia de prevención secundaria, continuando con sus controles a través de teleconsultas, la cual consistía en la evaluación del paciente vía telefónica debido a la cancelación de las consultas ambulatorias hospitalarias en neurología.¹² Las llamadas las realizaban los neurólogos tratantes al paciente o al familiar responsable, y a los tres meses las realizó un personal médico entrenado para la valoración del pronóstico funcional empleando el cuestionario simplificado de la escala de Rankin modificado (mRS) validada para su uso vía telefónica en español.²⁰

En los casos que el paciente haya fallecido, se registró la fecha de defunción registrada en la historia clínica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas empleando frecuencias absolutas y relativas (n°, %), y las variables numéricas con medias \pm desviaciones estándar, previa evaluación de la distribución normal de su distribución empleando la prueba Shapiro Wilk. Se evaluaron dos desenlaces a través de modelos de regresión de Cox: 1) mortalidad a los 90 días, y 2) discapacidad funcional a los 90 días, definida esta última como un puntaje de 3 a más en la mRS.

Se obtuvieron hazard ratios (HR) ajustados, luego de construir un modelo multivariado que incluyó a las variables significativas en el análisis bivariado, que proporcionó HR crudos. Las variables puntaje de ASPECTS y puntaje de NIHSS al ingreso se analizaron como variables cuantitativas. Se realizó un subanálisis recategorizando la variable puntaje de NIHSS en: 0 a 4 como infarto menor, de 5 a 14 puntos, como infarto cerebral menor a moderado, y de 15 puntos a más como infarto cerebral moderado a severo. Para efectos del análisis de HR se decidió emplear las categorías de (0 a 14) y (15 puntos a más). Todos los resultados de HR se presentan con sus intervalos de confianza al 95% (CI95%). Se realizó una gráfica de mortalidad según la severidad del puntaje de NIHSS a través de los estimados de sobrevida Kaplan Meier. El procesamiento estadístico se realizó en el programa STATA 16 (Stata-Corp, College Station, TX, US).

Aspectos Éticos

Los pacientes o familiares responsables dieron su consentimiento informado para el uso de los datos de su historia clínica y participar de la toma de muestra de viscosidad, ya que esta estaría incluida como parte de los exámenes de rutina, así como autorizaron la llamada de seguimiento. El estudio contó con aprobación por el comité de ética y de investigación del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, EsSalud Cusco (resolución N° 37-GRACU-ESSALUD-2019).

Resultados

Se incluyeron 123 pacientes con infarto cerebral. El promedio de edad fue de 72.3 ± 14.2 y 55 (44.7%) fueron varones. Demás características se presentan en la Tabla 1. Se identificaron 44 (35.8%) casos moderados a severos (escala NIHSS ≥ 15). El subtipo de infarto cerebral más frecuente fue el de grandes vasos (35.5%).

En el seguimiento a 90 días se identificaron 28 fallecidos (22.8%), no hubo pérdidas en el seguimiento. Entre ellos, el tiempo promedio de mortalidad fue de 30.18 ± 30.67 días (mediana 14 días, rango intercuartí-

lico 6-56 días). También, 80 pacientes con infarto cerebral (65.0%) tenían discapacidad funcional (mRS ≥ 3).

Los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad en el modelo crudo fueron el género femenino (HR: 3.56, CI95% 1.81-6.97), la edad (HR 1.05, CI95% 1.01-1.09), el puntaje NIHSS al ingreso (HR 1.15, CI95% 1.10-1.21), el puntaje de ASPECTS (HR 0.59, CI95% 0.48-0.74), y el antecedente de HTA (HR 2.25, CI95% 1.10-4.59). Sin embargo, en el modelo ajustado, el único factor de riesgo que se mantuvo fue el puntaje de NIHSS al ingreso, con un incremento del riesgo de muerte del 14% por cada punto adicional (HR 1.14, CI95% 1.09-1.20), los demás resultados se muestran en la Tabla 2.

Para el desenlace de discapacidad funcional se identificaron los mismos factores de riesgo en el modelo crudo y ajustado, siendo el puntaje de NIHSS al ingreso el que incrementaba el riesgo de discapacidad funcional, con un incremento del 7% por cada punto adicional (HR 1.07, CI95% 1.04-1.11).

Al realizar el subanálisis del puntaje NIHSS según su severidad, entre los 44 casos (35.8%) con infarto cerebral con NIHSS ≤ 14 , 5 (6.3%) fallecieron a los 90 días, y 36 (45.6%) tuvieron discapacidad funcional, en cambio, en el grupo con NIHSS ≥ 15 , 23 (52.2%) fallecieron a los 90 días, y todos (100%) tuvieron discapacidad funcional, por ello la regresión de Cox se realizó solo para evaluar la mortalidad.

Tabla 1. Características de los pacientes con infarto cerebral atendidos en un hospital ubicado a gran altura (Cusco, 3300m).

Característica	N° (%)
Género masculino	55 (44.7%)
Edad *	72.3 \pm 14.2
Puntaje de ASPECT*	8.1 \pm 1.7
Puntaje de NIHSS *	11.1 \pm 8.4
Hipertensión arterial	74 (60.2%)
Diabetes	31 (25.2%)
Infarto cerebral previo	23 (18.7%)
Fibrilación auricular	22 (17.9%)
Dislipidemia	17 (13.8%)
Hábito tabáquico	7 (5.6%)
Analítica al ingreso	
Glicemia (mg/dl)*	7.47 \pm 2.2
Hemoglobina (g/dl)*	15.72 \pm 1.66
Colesterol (mg/dl)*	3.55 \pm 0.68
Triglicéridos (mg/dl)*	0.98 \pm 0.33
Subtipo TOAST	
Cardioembólico	35 (28.5%)
Aterotrombótico	40 (35.5%)
Pequeño vaso	31 (25.2%)
Otras etiologías	17 (13.8%)

* Media \pm desviación estándar

Tabla 2. Mortalidad y discapacidad funcional en pacientes con ictus residentes en una ciudad de gran altitud.

Característica	Mortalidad		Discapacidad funcional*	
	HR crudo	HR ajustado	HR crudo	HR ajustado
Género masculino	0.34 (0.15-0.75)	0.93 (0.42-2.06)	0.50 (0.32-0.78)	0.99 (0.57-1.72)
Edad	1.05 (1.01-1.09)	1.02 (0.99-1.06)	1.04 (1.02-1.06)	1.01 (0.99-1.03)
Puntaje de ASPECT	0.59 (0.48-0.74)	0.89 (0.74-1.09)	0.75 (0.66-0.85)	0.99 (0.86-1.16)
Puntaje de NIHSS	1.15 (1.10-1.21)	1.14 (1.09-1.20)	1.09 (1.06-1.12)	1.07 (1.04-1.11)
Hipertensión arterial	2.25 (1.10-4.59)	0.82 (0.36-1.86)	2.61 (1.54-4.42)	1.50 (0.85-2.65)
Diabetes	1.07 (0.52-2.17)		1.55 (0.97-2.49)	
Infarto cerebral previo	1.55 (0.78-3.01)		1.19 (0.71-2.01)	
Fibrilación auricular	1.02 (0.47-2.21)		1.39 (0.85-2.30)	
Dislipidemia	0.94 (0.37-2.40)		1.43 (0.80-2.55)	
Hábito tabáquico	1.08 (0.32-3.68)		1.08 (0.42-2.78)	
Subtipo TOAST				
Cardioembólico	Ref.		Ref.	
Aterotrombótico	1.38 (0.68-2.78)		1.02 (0.60-1.73)	
Pequeño vaso	0.07 (0.01-0.51)		0.41 (0.21-0.79)	
Otras etiologías	0.92 (0.37-2.28)		0.75 (0.39-1.48)	
Analítica al ingreso				
Viscosidad sanguínea (cP)	1.23 (0.85-1.80)		1.08 (0.83-1.41)	
Viscosidad plasmática (cP)	0.53 (0.11-2.63)		0.76 (0.26-2.24)	
Glicemia (mg/dl)	0.96 (0.78-1.18)		1.05 (0.92-1.19)	
Hemoglobina (g/dl)	0.97 (0.77-1.24)		0.88 (0.75-1.04)	

*Discapacidad funcional después de 90 días, definida como una puntuación de 3 o más en la mRS.

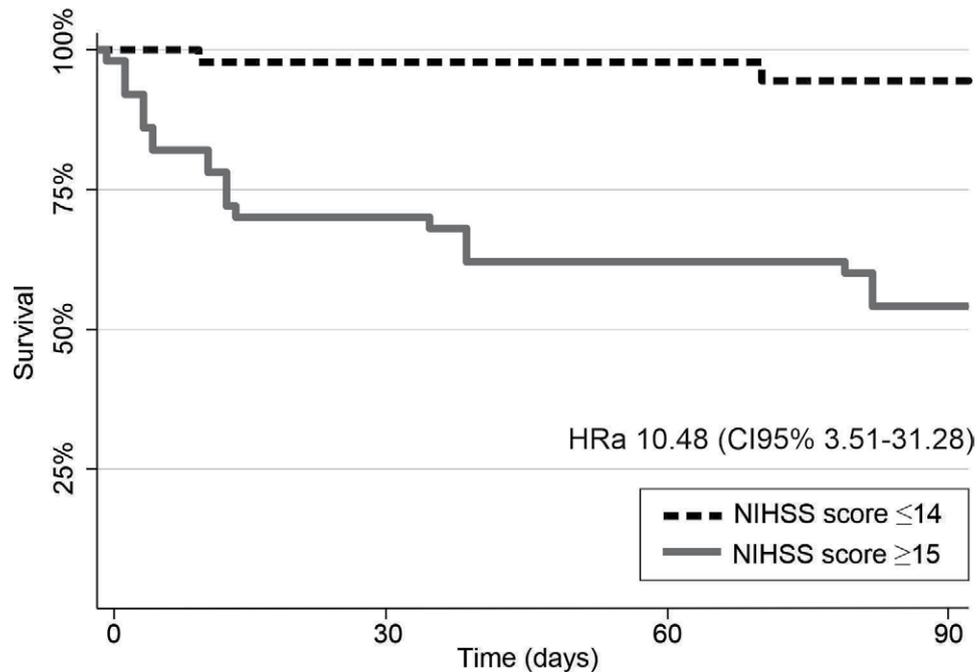


Figura 1. Tiempo de supervivencia de los pacientes según gravedad del infarto cerebral, atendidos en un hospital ubicado a gran altura (Cusco, 3300m). Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier. NIHSS = National Institute Health-Stroke Scale. HRa: Hazard Ratios ajustados por edad, género, puntuación ASPECT e hipertensión arterial.

Los pacientes con $\text{NIHSS} \geq 15$ al ingreso tuvieron un HR de 10.48 (CI95% 3.51-31.28) para mortalidad a los 90 días al compararlos con el $\text{NIHSS} \leq 14$, luego de haberlo ajustado por edad, sexo, puntaje de ASPECTS al ingreso y antecedente de HTA. La curva de supervivencia según la severidad del infarto cerebral se muestra en la Figura 1, donde se aprecia un incremento en la mortalidad en el grupo con $\text{NIHSS} \geq 15$ principalmente en los primeros 15 días, donde se produjo 15/23 (65.2%) de las muertes.

Discusión

Nuestros resultados muestran un índice de mortalidad de 22.8%, la cual se observa principalmente en los primeros 15 días y está asociado a puntajes altos en la escala de NIHSS. Sin embargo, el porcentaje de discapacidad funcional a los tres meses es muy alto, llegando a ser del 65.0%. Las fortalezas de nuestro estudio radican en que se trata de una población nativa poco estudiada, con una muestra mayor a otros estudios realizados a gran altitud, y ejecutado prospectivamente en el marco de la pandemia por COVID-19.

Sobre la mortalidad, aunque no podemos precisar los cambios comparados con la etapa prepandemia, nuestros valores estaban dentro de los límites esperados para pacientes sin COVID-19. En una serie de 40 casos en Perú, la mortalidad en pacientes con COVID-19 e infarto cerebral llegó a ser del 34% en aproximadamente un mes,²¹ de otro lado, en un amplio estudio que incluyó pacientes con y sin COVID-19, la mortalidad de los pacientes con infarto cerebral durante la hospitalización fue del 19.4 y 21.6% respectivamente.²² Existen otros estudios que indican un incremento en la mortalidad en pacientes con infarto cerebral y COVID-19, siendo superior al 30%,^{23,24} aunque los factores que incrementan este riesgo siguen en discusión (menor calidad de atención, limitación de recursos humanos, el impacto directo del COVID-19, etc.). En cambio, en estudios prepandemia la mortalidad oscilaba entre 17 a 25%.^{25,26} Estos resultados los obtuvimos a pesar de que, al igual que lo reportado en otros hospitales en Perú, la población atendida percibía una menor calidad de atención producto del distanciamiento social exigido y de la menor interacción social que se debía respetar.¹⁴

El único factor de riesgo ajustado que identificamos fue el puntaje de NIHSS, siendo más evidente cuando fue calculado como $\text{NIHSS} \geq 15$ (Figura 1), donde la mortalidad del 52.2% es similar a la descrita en otros estudios con dicho puntaje.^{27,28} En el análisis crudo se apreciaron otros factores tales como la edad o puntaje de ASPECTS, que no fueron considerados al final quizá por el tamaño de muestra no nos permitió tener suficiente potencia estadística. Aún así, nuestros resultados tanto crudos como ajustados son consistentes con otros estudios de diversas características y en diversas poblaciones, donde el puntaje de $\text{NIHSS} \geq 15$ es un alto predictor de mortalidad, con

niveles de riesgo similares a los encontrados por nosotros.²⁸⁻³⁰ Ello nos sugiere que, independientemente de las características o procedencia de la población, la severidad del infarto cerebral determina su mortalidad. Sin embargo, el amplio intervalo de confianza que obtuvimos en este cálculo sugiere que el valor que mostramos no tiene suficiente precisión, requiriendo un tamaño de muestra más amplio para poder corregir este aspecto, siendo una limitación adicional del estudio.

En contraparte, la discapacidad funcional sí fue muy elevada (65%). Nuevamente se aprecia al puntaje de NIHSS como predictor de una mayor discapacidad funcional. La asociación vista entre el puntaje de NIHSS al ingreso con la discapacidad funcional ya ha sido estudiada, ofreciendo un buen nivel de correlación,³¹ en nuestro estudio, la correlación de Spearman fue de 0.81 (datos no mostrados), aunque el comportamiento no fue lineal. En un estudio realizado el año 2000, donde solo se incluyeron pacientes sin trombólisis, se identificó un mal pronóstico funcional en el 29% de los pacientes con un puntaje $\text{NIHSS} \leq 15$ y superior al 75% en los que tenían un puntaje de $\text{NIHSS} > 16$,³² mientras que nosotros obtuvimos un 45% y 100% respectivamente. Esto nos indica que nuestros resultados son peores que los vistos inclusive en etapas prepandemia hace dos décadas. Esta elevada discapacidad funcional mostraría la repercusión directa de la pandemia por COVID-19 por dos motivos: la primera por la disminución al acceso a la atención presencial y las limitaciones que tenían los pacientes o familiares para continuar con sus terapias ambulatoriamente, incluidas las de terapia física,¹²⁻¹⁴ y la segunda porque ninguno de los pacientes seleccionados se beneficiaron de la trombólisis endovenosa con rt-PA, en gran medida por la demora en llegar al hospital, al margen de la severidad del infarto cerebral al ingreso.³³ Además, todos nuestros pacientes fueron dados de alta a casa, dado que no se dispone de centros de rehabilitación o centros de atención de enfermería asociados a nuestra institución, pudiendo tener ello repercusiones asociadas a la morbilidad y mortalidad, dado que tales niveles de discapacidad se aprecian en pacientes atendidos en centros de cuidado especializado.³⁴

Nuestro estudio tiene limitaciones. Si bien el estudio se realizó en el marco de la pandemia por COVID-19, no se incluyeron pacientes con esta enfermedad debido a que no eran frecuentes y entre ellos, su atención era diferenciada y con restricciones, con potencial mayor riesgo de muerte.²² Tampoco se incluyeron los pacientes que recibieron trombólisis endovenosa debido a que fueron muy pocos (<10) en el periodo del estudio, estas decisiones se tomaron para disminuir el sesgo en los resultados. Se recolectaron los pacientes con datos completos, lo cual disminuyó en menor medida la muestra, en total, se excluyeron aproximadamente 30 pacientes del total, por lo que

esta sería otra limitación del estudio. La pandemia no solo tuvo repercusión en los pacientes con COVID-19, pues se tuvieron limitaciones para realizar algunos exámenes entre los pacientes con infarto cerebral que sí pudimos incluir, por ello solo se incluyeron las variables que se encontraban completas entre los pacientes de la cohorte.

En pacientes con infarto cerebral atendidos en una ciudad a gran altitud, el puntaje de NIHSS al ingreso es el factor de riesgo más importante para determinar la mortalidad o pronóstico funcional a los 90 días, con un incremento en el riesgo de aproximadamente 10% para ambos desenlaces por cada punto adicional. No existen estudios prepandemia por COVID-19 en Cusco para evaluar los cambios en mortalidad, pero nuestros resultados de mortalidad son similares a los descritos en otros estudios en etapas prepandemia o en pacientes sin COVID-19 durante la pandemia, con un alto índice de discapacidad funcional, mostrando su repercusión en el manejo y seguimiento de los pacientes con infarto cerebral.

Referencias

1. Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio D. El reto fisiológico de vivir en los Andes. Ira Ed, Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. 2003.
2. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurology*. 2009; 8:175-191. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70014-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70014-6)
3. Burtcher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review. *Aging Dis*. 2013; 5: 274-280. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500274>
4. Song SH, et al. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2017; 17: 20. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0808-3>
5. Huamani C, Miranda-Solis F, Ore-Montalvo V, et al. Association of stroke with higher blood viscosity in population living at high altitude (Cusco 3399 masl). *International Journal of Stroke*. 2021; 16: 109.
6. Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at high altitude: Indian experience. *High Altitude Medicine & Biology*. 2002; 3: 21-27. <https://doi.org/10.1089/152702902753639513>
7. Liu M, et al. Acute Ischemic Stroke at High Altitudes in China: Early Onset and Severe Manifestations. *Cells*. 2021; 10:809. <https://doi.org/10.3390/cells10040809>
8. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. Lower Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009; 120: 495-501. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250>
9. Ezzati M, et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012; 66: e17. <https://doi.org/10.1136/jech.2010.112938>
10. Lazo-Porras M, et al. Population-based stroke incidence estimates in Peru: Exploratory results from the CRONICAS cohort study. *The Lancet Regional Health*. 2022; 100083. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100083>
11. Syed MJ, Khatri IA, Alamgir W, Wasay M. Stroke at Moderate and High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2021; 23(1): 1-7. <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0043>
12. Cornejo-Olivas M, Custodio N, Mazzetti P. Salud neurológica en tiempos de COVID. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2020; 83: 69-71. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3748>
13. Pujol-Lereis VA, et al. COVID-19 Lockdown Effects on Acute Stroke Care in Latin America. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021; 30: 105985. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105985>
14. Zafra-Tanaka JH, Portocarrero J, Abanto C, Zunt JR, Miranda JJ. Managing Post-Stroke Care During the COVID-19 Pandemic at a Tertiary Care Level Hospital in Peru. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022; 31: 106275. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106275>
15. Sequeiros-Chirinos JM, et al. Diagnóstico y tratamiento de la etapa aguda del accidente cerebrovascular isquémico: Guía de práctica clínica del Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Médica Peruana*. 2020; 37: 54-73. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.371.869>
16. Adams HP, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993; 24: 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
17. Baskurt OK, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009; 42: 75-97. <https://doi.org/10.3233/ch-2009-1202>
18. Kovacs D, et al. Viscometer validation studies for routine and experimental hemorheological measurements. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018; 69: 383-392. <https://doi.org/10.3233/CH-170301>
19. Potanin A, Marron G. Rheological Characterization of Yield-Stress Fluids with Brookfield Viscometer. *Applied Rheology*. 2021; 31: 1-9. <https://doi.org/10.1515/arh-2021-0001>
20. Fernández Sanz A, Ruiz Serrano J, Tejada Meza H, Marta Moreno J. Validación del cuestionario simplificado de la escala modificada Rankin (smRSq) telefónico en castellano. *Neurología*. 2019; 37(4): 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.003>
21. Diaz MM, et al. Stroke in the setting of COVID-19 infection among patients attending a public hospital in Lima, Peru. *Neurology*. 2021; 96: 4629. https://doi.org/10.1212/WNL.96.15_supplement.4629

22. Qureshi AI, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. *Stroke*. 2021; 52: 905-912. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031786>
23. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls. *Cerebrovascular diseases*. 2021; 50: 326-331. <https://doi.org/10.1159/000514137>
24. Fridman S, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19. Systematic review and newly reported cases. 2020; 95: e3373-e3385. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000010851>
25. Borhani-Haghighi A, et al. Hospital mortality associated with stroke in southern Iran. *Iran J Med Sci*. 2013; 38: 314-320.
26. Arnao V, Acciarresi M, Cittadini E, Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *International Journal of Stroke*. 2016; 11: 287-301. <https://doi.org/10.1177/1747493016632245>
27. Fonarow GC, et al. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2012; 1: e000034. <https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000034>
28. Ekeh B, Ogunniyi A, Isamade E, Ekrikpo U. Stroke mortality and its predictors in a Nigerian teaching hospital. *Afr Health Sci*. 2015; 15: 74-81. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i1.10>
29. Mittal SH, Goel D. Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2017; 3: 29-34. <https://doi.org/10.4103/2394-8108.203256>
30. Ho WM, et al. Prediction of in-hospital stroke mortality in critical care unit. *SpringerPlus*. 2016; 5: 1051. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2687-2>
31. Bruno A, et al. Simplified modified Rankin Scale questionnaire correlates with stroke severity. *Clinical Rehabilitation*. 2013; 27: 724-727. <https://doi.org/10.1177/0269215512470674>
32. Frankel MR, et al. Predicting prognosis after stroke. A placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. 2000; 55: 952-959. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.7.952>
33. Jillella DV, et al. Delays in thrombolysis during COVID-19 are associated with worse neurological outcomes: the Society of Vascular and Interventional Neurology Multicenter Collaboration. *Journal of Neurology*. 2022; 269: 603-608. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10734-z>
34. ElHabr AK, et al. Predicting 90-day modified Rankin Scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment. *BMJ Neurol Open*. 2021; 3: e000177-e000177. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000177>

Financiamiento: Este trabajo fue financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT – Perú), el Banco Mundial y la Universidad Andina del Cusco, código 146-2018-FONDECYT-BM-IADT-SE.

Demanda asistencial en consulta de neurología en la provincia de Sucumbíos, Ecuador

Care demand in neurology consultation in Sucumbios province, Ecuador

Manuel Enrique Zada-González MD¹, Claudio Enrique Scherlé-Matamoros MD²

Resumen

Objetivo: Caracterizar la actividad asistencial en consulta externa de neurología del Hospital Marcos Vinicio Iza de la provincia de Sucumbíos, Ecuador. **Pacientes y métodos:** Estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el que se incluyeron los pacientes atendidos en una primera consulta de neurología general, entre los meses de junio a noviembre del 2022. Las variables analizadas incluyeron datos demográficos, relacionadas con la actividad asistencial y clínicas. Los resultados se compararon entre sexos y se muestran por grupo de edad. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 733 pacientes, la media de edad fue de 35 años (DE $\pm 25,27$) con predominio del sexo masculino ($p 0.008$). La mayoría de los enfermos eran de nacionalidad ecuatoriana, seguido de la colombiana. El 84% pacientes fueron enviados desde el nivel primario de atención por los médicos de familia, seguido de medicina interna (7%) y pediatría (6%) desde el hospital. Las principales categorías diagnósticas atendidas fueron la epilepsia (24,8%), cefalea (22,2%) y los trastornos del neurodesarrollo (21,1%). **Conclusión:** La población que asistimos tiene características específicas. En nuestro caso, funcionamos como consultores de otras especialidades, principalmente de la Medicina de Familia. La mayor frecuencia de pacientes con epilepsia y enfermedades neuro pediátricas requiere de cambios en la dotación de recursos humanos y diagnóstico a demandar a las autoridades sanitarias.

Palabras clave: Asistencia ambulatoria, consulta intrahospitalaria, gestión clínica, enfermedades neurológicas, epidemiología, Ecuador

Abstract

Objective: To characterize the care activity in the neurology outpatient clinic of the Marcos Vinicio Iza Hospital in the province of Sucumbíos, Ecuador. **Patients and methods:** Cross-sectional descriptive observational study, which included patients seen in a first general neurology consultation, between the months of June to November 2022. The variables analyzed included demographic data, related to healthcare activity and clinics. Results were compared between sexes and are shown by age group. **Results:** 733 patients were included in the study; the mean age was 35 years (SD ± 25.27) with a predominance of males ($p 0.008$). Most of the patients were of Ecuadorian nationality, followed by Colombians. 84% patients were referred from the primary level of care by family physicians, followed by internal medicine (7%) and pediatrics (6%) from the hospital. The main diagnostic categories treated were epilepsy (24.8%), headache (22.2%) and neurodevelopmental disorders (21.1%). **Conclusion:** The population we assist has specific characteristics. In our case we function as a consultant to other specialties, mainly Family Medicine. The greater frequency of patients with epilepsy and neuropediatric diseases requires changes in the provision of human resources and diagnosis to demand from the health authorities.

Keywords: Neurologic outpatients, in-hospital consultation, clinical management, neurologic diseases, epidemiology, Ecuador

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

Estimar la prevalencia de un grupo de enfermedades en una región específica permite identificar la carga que esta representa para los servicios de salud, compararla con la de otras poblaciones y diseñar estrategias para de prevención y control. Es la base para adecuar la toma de decisiones en la atención médica y optimizar el uso de los

recursos diagnósticos con que contamos o que necesitaríamos solicitar a las autoridades sanitarias.

En nuestro caso, la atención neurológica se centra en un único hospital que pertenece al sistema público de salud (SPS) situado en la provincia de Sucumbíos, en el norte del país, en la Región Amazónica. Esta casa de salud no solo recibe pacientes locales, es referente para las pro-

¹Neurólogo. Hospital General Marcos Vinicio Iza. Sucumbíos. Ecuador

²Neurólogo. Centro Salud Picassent. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. España.

Correspondencia:

Dr. Claudio E. Scherle Matamoros.

Centro Salud Picassent. Consorcio Hospital General Universitario Valencia.

Carrer Major 100, 46220. Picassent, Valencia. España.

E-mail: cscherle62@gmail.com

vincias de Napo y Orellana y brinda atención a población rural, urbana y de comunidades indígenas que con frecuencia buscan atención médica en el SPS.

De acuerdo con el censo de población realizado entre los meses de octubre y diciembre de 2022, la suma de la población de la provincia de Sucumbíos, Napo y Orellana era de 512.815 habitantes! Sucumbíos es una provincia de difícil acceso, a la que se accede a través de un corredor vial interestatal, que en su trayecto pasa por un lateral del volcán Reventador, haciendo de esta carretera una vía angosta, que en época de lluvia hace casi imposible la derivación de enfermos a la capital, donde se encuentran los hospitales, con más tecnología y especialización, de tercer nivel.

En este contexto de aislamiento parcial, de lejanía con la capital y de atender a una población numerosa con características variadas, conocer cuáles son los motivos de consulta en la especialidad es imprescindible para planificar nuestra actividad asistencial.

El objetivo general de la investigación es caracterizar la actividad asistencial en consulta externa. En particular, precisar la cantidad de consultas iniciales según grupo de edad, sexo, procedencia y categorías diagnósticas.

Material y métodos

Realizamos un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el que se incluyeron los pacientes remitidos a una primera consulta de neurología general en el Hospital General Marco Vinicio Iza, entre el 1 de junio al 30 de noviembre del 2022. De acuerdo con la tipología del Sistema Nacional de Salud del Ecuador califica como hospital general y se ubica en el segundo nivel de atención. La edificación actual presta servicios desde el 29 de marzo 2017. Cuenta con unidad de cuidados intensivos, servicio de urgencias, departamento de imagenología (ecografía, tomografía axial multicorte y rayos x) y otras especialidades médicas que colaboran según la necesidad. Pero no tenemos la posibilidad de hacer ningún estudio de neurofisiología, ni de imagen por resonancia magnética. Para la gestión asistencial se emplea el sistema informático de historia clínica denominado PRAS (Plataforma de Registro de Atención en Salud), a través del que se dispone de una historia clínica única a nivel nacional para las instituciones que pertenecen al SPS.

La actividad asistencial en neurología la desempeña un único neurólogo, durante ocho horas al día, de lunes a viernes. La jornada laboral se desglosa en las dos primeras horas dedicadas a las visitas en hospitalización y emergencias, una hora de interconsulta por los diferentes servicios y las restantes cinco horas a la consulta externa, con un paciente programado cada 20 minutos. Esto determina que sean visitados 15 pacientes cada día, 10 citas destinadas a casos nuevos y el resto a seguimientos. Un día a la semana se evalúan pacientes para calificación de discapacidad, consulta con una duración de 40 minutos en la que solo se programan siete enfermos. Los pacientes generalmente reciben su cita

mediante el sistema de agendamiento directo a ventanilla de atención o por solicitud telefónica a una central de llamadas. En ambos casos, la cita puede ser cancelada comunicándose con la central y así se brinda la oportunidad a otra persona.

Criterios de inclusión:

Pacientes de cualquier edad y sexo, atendidos en una primera consulta de neurología general.

Criterios de exclusión:

Enfermos que no acudieron o en su lugar se presentó un cuidador o representante.

Pacientes citados en consulta de discapacidad.

La selección de la muestra para el estudio se realizó mediante muestreo no probabilístico, de conveniencia. Los sujetos incluidos se seleccionaron por la facilidad para su reclutamiento, sin llegar a considerarse representativos de toda la población. Para la recogida de datos, a través del sistema PRAS se elaboró un listado de los pacientes atendidos y después se revisaron las historias clínicas en busca de las siguientes variables.

Variables del estudio:

Demográficas: Edad, se formaron grupos con intervalos de 15 años (0-15, 16-50, 51-80 y 81 y más años). Sexo (masculino, femenino). Nacionalidad (ecuatoriana, colombiana, venezolana y cubana).

Variables relacionadas con la actividad asistencial: Origen de la interconsulta (Medicina Familia, interconsulta de otras especialidades, derivación desde urgencias). Provincia desde donde acude: Sucumbíos, Francisco de Orellana, Napo.

Variables clínicas: Diagnóstico según el grupo de patología neurológica. Vascular (se agrupan pacientes con Ictus isquémico o hemorrágico). Epilepsia. Trastornos del Movimiento. Demencia. Paroxismos no epilépticos (síncope, vértigos, desvanecimiento). Cefalea. Neuromuscular. Trastornos del neurodesarrollo (TN) (Parálisis Cerebral, Retardo Mental, Autismo, Retardo en lenguaje y del desarrollo psicomotor, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad). Otros (afecciones neuroquirúrgicas, infecciones del Sistema Nervioso Central, manifestaciones pseudo neurológicas, enfermedades desmielinizantes).

Procesamiento y análisis de los resultados

El registro de los datos obtenidos se realizó en Excel 2016 y se procesaron con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS-PC), versión 20.0.

Se describieron las frecuencias absoluta y relativa, la media, la desviación estándar de las variables numéricas. Para las categóricas se realizaron pruebas no paramétricas: tablas de contingencia de 2 entradas, Chi 2, con significación asintótica de menos de 0,05. Las categorías diagnósticas fueron analizadas según el sexo y grupo de edad.

Ética de la investigación

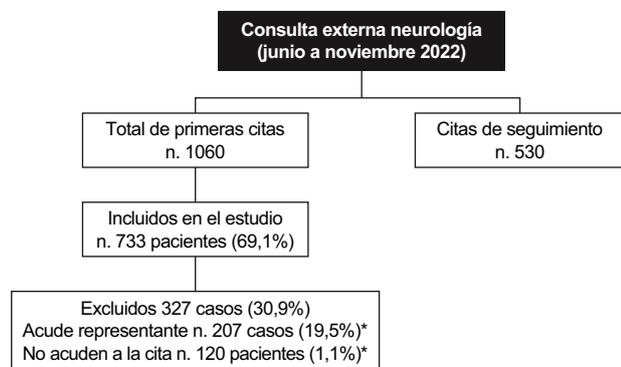
Toda la información recopilada en este estudio forma parte de la evaluación y tratamientos aplicados a los pacientes en consulta de neurología. En ningún caso se exponen datos personales.

Resultados

Durante el periodo analizado, se programaron 1060 primeras consultas externas de neurología, En 207 casos acudió un representante (19,5 %) y no acudieron a la cita 120 enfermos (1,1 %) (Figura 1). Se incluyeron en el estudio 733 pacientes, la media de edad fue de 35 años (DE \pm 25,27) con diferencia significativa entre sexos (p 0.008). Existió un ligero predominio en el sexo masculino (50,2%). El 29,9% de los pacientes se encontraba entre los 0-15 años (Figura 2). Predominaron los enfermos de nacionalidad ecuatoriana, seguido de la colombiana. La mayoría (94,3%) provenían de la provincia de Sucumbíos, región en la que se encuentra el hospital (Tabla 1).

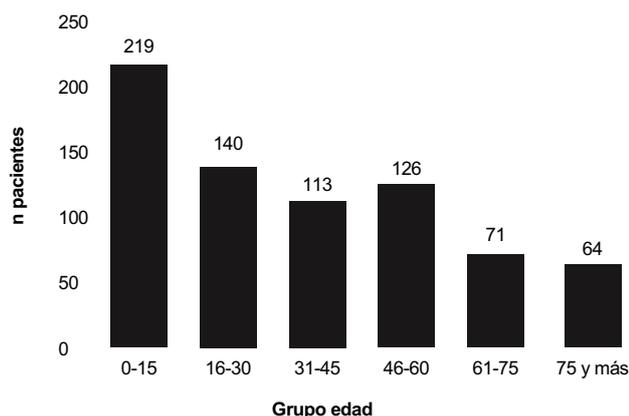
La principal fuente de consulta tuvo lugar en la atención primaria, en la especialidad de Medicina Familiar con 613 pacientes (84%), seguido de medicina interna

Figura 1. Diagrama para la selección de los pacientes en el estudio.



*Porcentaje en base al número total de primeras citas

Figura 2. Distribución de los pacientes según grupo de edad (n. 733 pacientes).



con 52 enfermos (7%) y pediatría con 44 (6%) en el hospital (Figura 3). Las principales categorías diagnósticas atendidas fueron epilepsia (24,8%), cefalea (22,2%) y los trastornos del neurodesarrollo (21,1%), entre las tres, 500 pacientes (68,2%). Las cefaleas predominaron en las mujeres (p. 0,0000), mientras que los trastornos del neurodesarrollo (p. 0,0000) y del movimiento (p. 0,0086) en el sexo masculino. En el resto de las categorías no existió diferencias entre sexos. (Tabla 2).

Tabla 1. Datos demográficos, nacionalidad, procedencia n. 733 pacientes.

Edad (años) x DE	35,0 \pm 25,3	
	Masculino 32,5 \pm 26,4	P 0.008
	Femenino 37,5 \pm 23,9	
Sexo n (%)	Masculino	368 (50,2)
	Femenino	365 (49,8)
Nacionalidad n (%)	Ecuatoriana	683 (93,2)
	Colombiana	39 (5,3)
	Venezolana	10 (1,4)
	Cubana	1 (0,1)
Provincia procedencia n (%)	Sucumbíos	691 (94,3)
	Francisco de Orellana	39 (5,3)
	Napo	3 (0,4)

DE, desviación estándar.

Figura 3. Origen de la interconsulta (n. 733 pacientes).

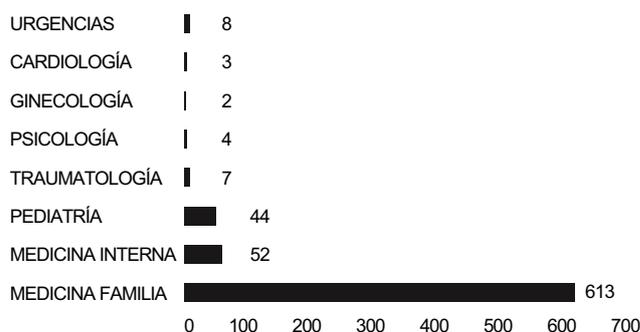


Tabla 2. Categorías diagnósticas según sexo (n.733 pacientes).

Categoría diagnóstica n (%)	Total n. 733	Masculino n.368	Femenino n.365	p
Epilepsia	182 (24,8)	99 (26,9)	83 (22,7)	0,1921
Cefalea	163 (22,2)	45 (12,2)	118 (32,3)	0,0000*
Trastornos neurodesarrollo	155 (21,1)	102 (27,7)	53 (14,5)	0,0000*
Trastornos del movimiento	76 (10,4)	49 (13,3)	27 (7,4)	0,0086*
ECV	57 (7,8)	26 (7,1)	31 (8,5)	0,4704
Neuromuscular	45 (6,1)	18 (4,9)	27 (7,4)	0,1576
Otros	22 (3)	10 (2,7)	12 (3,3)	0,6509
Demencia	17 (2,3)	10 (2,7)	7 (1,9)	0,4721
Paroxismos no epilépticos	16 (2,2)	9 (2,4)	7 (1,9)	0,6248

DE, desviación estándar.

Según la edad, 151 pacientes (82,9%) con epilepsia tenían menos de 45 años. Las cefaleas fueron más frecuentes entre los 16 y 60 años (135 pacientes/82,8%). Los trastornos del neurodesarrollo prevalecieron en menores de 15 años (134 pacientes/86,5%) y la frecuencia disminuyó según se incrementó la edad. El 81,6%, 62 enfermos con trastornos del movimiento tenían más de 45 años y la frecuencia aumentó con la edad, de igual manera ocurrió con las enfermedades cerebrovasculares. El 77,8% de las afecciones neuromusculares se presentaron entre los 31 y 75 años (35 pacientes). Los paroxismos no epilépticos fueron más frecuentes a partir de la tercera década de la vida (13 pacientes/81,2%). El diagnóstico de Demencia fue exclusivo de mayores de 45 años y más frecuente a partir de los 76 años (64,7%). Las categorías diagnósticas comprendidas en el grupo de otros (afecciones neuroquirúrgicas, infecciones del sistema nervioso central, manifestaciones pseudo neurológicas y las enfermedades desmielinizantes) predominó entre los 16-60 años (16 pacientes, 72,7%). (Tabla 3).

Discusión

En el año 1977, la Organización Mundial de la Salud en sus recomendaciones sobre planificación sanitaria, resaltaba la necesidad de realizar investigaciones encaminadas a evaluar la gestión y funcionamiento de los servicios de salud.² Al inicio de esta investigación realizamos una búsqueda a través de Pubmed, Google académico y SciELO; en el resultado sorprende la escasez de estudios publicados en Latinoamérica y solo encontramos un estudio descriptivo de la gestión asistencial en neurología en un hospital de un área rural del Ecuador.

Los estudios observacionales descriptivos de corte transversal de primeras consultas, entre los que nos incluimos, pueden proporcionar una idea de la situación asistencial en una localidad. Está demostrado que cerca del 90% de las enfermedades neurológicas no precisan de un ingreso hospitalario, quedando así la actividad ambulatoria como el pilar fundamental de la asistencia médica.³

La serie que presentamos difiere en algunas variables de los resultados publicados en algunas investigaciones. La región en la que se desarrolla el estudio cuenta con una sola consulta de neurología y un único especialista en el SPS para atender poco más de medio millón de habitantes, de todas las edades, aun así, el 30,9 % de las consultas no es posible realizarlas porque acude un representante o se cancelan sin dar lugar a otro enfermo. En Babahoyo, entre 2015-2016, Rodríguez García⁴ describe que el porcentaje de no presentación a la consulta externa fue del 17,4%. En nuestro caso, que casi duplica esta cifra y podría estar relacionado con dificultad para el traslado del enfermo al hospital.

Existió un ligero predominio del sexo masculino y la edad promedio de los pacientes (35 años DE± 25,3) fue inferior al encontrado en estudios españoles (5-8) y latinoamericanos,^{9,11} en los que se describe una mayor frecuencia de consultas en mujeres. Otro dato que destaca es que la edad de los hombres es significativamente menor que la de las mujeres (32,5 ± 26,4 vs 37,5 ± 23,9, p 0.008). En Ecuador, Del Brutto y cols.¹¹ al analizar las características de los pacientes que acuden a la consulta externa de neurología en el Hospital Clínica Kennedy de Guayaquil, en 6764 pacientes con algún tipo de enfermedad neurológica la edad promedio fue de 48,4 ± 19,6 años, con predominio de mujeres (58.2 vs 41,8%). Cañizares-Villalba y cols,¹² en un centro de salud al sureste del cantón Cayambe, en 521 pacientes con afecciones neuropsiquiátricas predominaron las mujeres (66.79%) con una media de edad de 39.22 años; resultados similares muestran estudios españoles.^{4,5}

Los casos atendidos tienen características étnicas y culturales variadas, predominaron los enfermos de nacionalidad ecuatoriana y de la región en la que se localiza el hospital, pero por ser Sucumbios una provincia fronteriza con Colombia existe una población itinerante que cruza la frontera y se atiende en el SPS ecuatoriano; así lo hacen personas de otras nacionalidades que se encuentran radicados en la zona, venezolana y cubana. También se atendieron pacientes de comunidades indígenas, 13 fueron

Tabla 3. Diagnóstico según grupo de edad (n.733 pacientes).

Categoría diagnóstica n (%)	Total n. 733	0-15 años n.219	16-30 años n.140	31-45 n. 113	46-60 n. 126	61-75 n. 71	76 y más n.64
Epilepsia	182 (24,8)	59 (32,4)	60 (33)	32 (17,6)	22 (12,1)	7 (3,8)	2 (1,1)
Cefalea	163 (22,2)	16 (9,8)	49 (30,1)	41 (25,2)	45 (27,6)	9 (5,5)	3 (1,8)
Trastornos neurodesarrollo	155 (21,1)	134 (86,5)	12 (7,7)	7 (4,5)	2 (1,3)	-	-
Trastornos del movimiento	76 (10,4)	3 (3,9)	5 (6,6)	6 (7,9)	15 (19,7)	25 (32,9)	22 (28,9)
ECV	57 (7,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	6 (10,5)	17 (29,8)	14 (24,6)	18 (31,6)
Neuromuscular	45 (6,1)	1 (2,2)	5 (11,1)	12 (26,7)	15 (33,3)	8 (17,8)	4 (8,9)
Otros	22 (3)	4 (18,2)	6 (27,3)	5 (22,7)	5 (22,7)	2 (9,1)	-
Demencia	17 (2,3)	-	-	-	1 (5,9)	5 (29,4)	11 (64,7)
Paroxismos no epilépticos	16 (2,2)	1 (6,2)	2 (12,5)	4 (25)	4 (25)	1 (6,2)	4 (25)

ECV. Enfermedad cerebrovascular

Kwishuas y 2 Shuar. La mayoría de las remisiones fueron realizadas desde el nivel primario de atención, por especialistas en Medicina Familiar y con menos frecuencia por otras especialidades entre las que destacan medicina interna y pediatría en el hospital.

La cefalea resalta como la principal causa de atención neurológica ambulatoria en los estudios consultados y afecta entre el 20 y 35% de los pacientes.⁴⁻¹² Sin embargo, en nuestra serie la epilepsia fue la primera causa visita médica y representó el 24,8% de los pacientes. La frecuencia de epilepsia es variable y depende del lugar en que se estudie. En la serie de López Hernández y cols,⁶ en Alicante representó el 5,1%; Dubarry A y cols⁹ en Paraguay, encuentran 22,2% y en Bolivia representó el 14% de los pacientes atendidos en una consulta privada en Santa Cruz de la Sierra.¹³ En este trabajo no recogimos las causas de la epilepsia, pero puede estar relacionado a la alta frecuencia de neurocisticercosis en poblaciones rurales del Ecuador,¹⁴⁻¹⁶ a traumatismo craneoencefálicos o lesión perinatal dado que el acceso a los servicios de obstetricia es difícil y los partos extrahospitalarios son comunes.

Al analizar la relación entre categoría diagnóstica y el sexo, tal y como se describe en las publicaciones revisadas, la cefalea predominó en el sexo femenino⁴⁻¹³ y los TN en el sexo masculino y en menores de 15 años.^{17,18} Si consideramos que los TN son entidades con límites imprecisos, heterogéneas, que pueden solaparse, se justifica que en la práctica clínica, en algunas oportunidades, sea difícil precisar si el deterioro cognitivo, del aprendizaje, de la conducta, de las funciones motoras, del lenguaje y de la socialización, dependen de un daño cerebral causado por las crisis epilépticas clínicas o subclínicas no controladas, o si son debidos a la interacción entre una lesión inicial del sistema nervioso que produce estas manifestaciones del neurodesarrollo y también la epilepsia.¹⁹

El número de enfermos diagnosticados de patología vascular cerebral en consulta (7,8%) no creemos que sea reflejo de la epidemiología de este grupo de entidades en la zona, por un lado, no separamos los casos por subtipo y los más probable es que lo enfermos lleguen directamente a urgencias y al alta sean enviados a consulta, a la que luego algunos no acuden.

En conclusión, el presente estudio nos da una idea de la realidad asistencial ambulatoria que enfrentamos. La población que asistimos tiene características propias. En nuestro caso al existir un solo neurólogo, funcionamos como consultor de otras especialidades, principalmente medicina familiar, lo que nos acerca al modelo británico de atención. La mayor frecuencia de pacientes con epilepsia y enfermedades neuro pediátricas que asistimos, requiere de cambios en la dotación de recursos humanos y diagnóstico, a demandar a las autoridades sanitarias.

Referencias

1. INEC. Resultados Principales NACIONALES. Censo Ecuador. 2023. <https://www.censoecuador.gob.ec/wp-content/uploads/2023/09/InfoNacionalDatos.pdf>
2. White KL, Anderson DO, Kalimo E, Kleczkowski BM, Purolo T, Vukmanovic C. Fundamentación y práctica de la planificación y la gestión nacionales de los servicios de salud: experiencias basadas en el estudio internacional en colaboración sobre utilización de la asistencia médica realizado con ayuda de la Organización Mundial de la Salud. 2017. <https://iris.who.int/handle/10665/41631>
3. Zarranz JJ, García-Albea E. El devenir de la neurología y de la asistencia neurológica en el marco público español. *Neurología*. 2000;16;92-5.
4. Rodríguez García PL. Actividad asistencial en Neurología de la colaboración médica cubana en Babahoyo, Ecuador (2015-2016). *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2016;6:26-38. <https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/192>
5. Gracia-Naya M, Marta E, Usón M, Carod J. Estudio epidemiológico descriptivo de una consulta externa de Neurología. *Rev Neurol*. 1996;24:633-7. <https://doi.org/10.33588/rn.24130.96536>
6. López-Hernández N, Espinosa-Martínez J. Análisis descriptivo de la asistencia neurológica ambulatoria en Elche, Alicante. *Rev Neurol*. 2007;45:219-23. <https://doi.org/10.33588/rn.4504.2007191>
7. Martín Santidrian MA, Jiménez M, Trejo Gabriel y Galán JM. Análisis descriptivo de la demanda asistencial neurológica ambulatoria en el área sanitaria de Burgos. *Neurología*. 2011;26:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.07.034>
8. Matías-Guiu JA, García-Azorín D, García-Ramos R, E. Basoco E, Elvira C, Matías-Guiu J. Estudio de la asistencia neurológica ambulatoria en la Comunidad de Madrid: impacto del modelo de libre elección de hospital. *Neurología*. 2015;30:479-87. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.005>
9. Dubarry A, Lacarrubba F, Centurión C, Irala C, Giménez F. Descripción de la consulta neurológica ambulatoria en el Hospital Distrital de Villa Elisa, Paraguay. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. 2017; 4:66-9. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2017.04\(01\)66-069](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2017.04(01)66-069)
10. Marzo Ramírez T, Ramírez Romaguera M, Aguilera Pacheco O, Santos Ortiz L. Morbilidad neurológica en el Policlínico “Ramón López Peña, Santiago de Cuba, enero a diciembre de 2018. *Rev Inf Cient*. 2019;98(2). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2289>
11. Del Brutto VJ, Del Brutto OH. Análisis demográfico comparativo de pacientes adultos con y sin Enfermedad Neurológica que asisten a una consulta externa de neurología en Guayaquil. *Rev Ecuat Neurol*. 2012;21:1-3.

- https://revecuatneurolog.com/magazine_issue_article/analisis-demografico-comparativo-de-pacientes-adultos-con-y-sin-enfermedad-neurologica-que-asisten-a-una-consulta-externa-de-neurologia-en-guayaquil-ecuador/
12. Cañizares-Villalba MJ, Vásquez-Cedeño DA. Enfermedades neuro-psiquiátricas en atención primaria en una zona rural de la sierra ecuatoriana en el 2018. *Rev Ecuat Neurol.* 2019; 28(3):15-18. https://revecuatneurolog.com/magazine_issue_article/enfermedades-neuro-psiquiatricas-atencion-primaria-zona-rural-sierra-ecuadoriana-2018-neuro-psychiatric-diseases-primary-care-rural-area-ecuadorian-highlands-2018/
 13. Camargo Villarreal WM, Andrea Gonzales M, Crespo Gómez EB, Wagner-Manslau Villar EF, Mendizabal Ritter D, Ochoa Torrico LA. Demanda asistencial neurológica ambulatoria en un centro de consulta privada en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. *Gaceta Médica Boliviana.* 2019;42. <https://www.gacetamedicaboliviana.com/index.php/gmb/article/view/410>
 14. Del Brutto VJ, Tettamanti D, Del Brutto OH. Changing profile of 7,519 neurologic outpatients evaluated over 20 years. *Eur Neurol.* 2012;68:381–90. <https://doi.org/10.1159/000341344>
 15. Del Brutto OH. Human neurocysticercosis: An overview. *Pathogens* 2022;11:1212. <http://doi.org/10.3390/pathogens11101212>
 16. Del Brutto OH, Recalde BY, Mera RM. Incidence of adult-onset epilepsy and the contributory role of neurocysticercosis in a five-year, population-based, prospective study in rural Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;106:208-14. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0835>
 17. Vacas J, Antolí A, Sánchez-Raya A, Cuadrado F. Análisis de perfiles cognitivos en población clínica infantil con trastornos del neurodesarrollo. *RIDEP.* 2020;54:35-46. <https://www.redalyc.org/journal/4596/459664448005/html/>
 18. Castro-Rebodello R, Giraldo-Prieto M, Hincapié-Henao L, Lopera F, Pineda, D. Trastorno específico del desarrollo del lenguaje: Una aproximación teórica a su diagnóstico, etiología y manifestaciones clínicas. *Rev Neurol.* 2004; 39:1173-81. <https://doi.org/10.33588/rn.3912.2004337>
 19. Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2013; 56(Supl1):S23-S34. <https://doi.org/10.33588/rn.56S01.2012658>
- El presente estudio ha sido presentado como trabajo final del Master en Neurología clínica de la Sociedad Española de Neurología obtenido por el primer autor. Simultáneamente no ha sido enviado a otra revista, congreso o reunión. Para la presentación en Revista Ecuatoriana de Neurología, el texto ha sido modificado parcialmente. Los autores no han recibido financiamiento alguno.*

Consenso de expertos para el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple en Ecuador

Experts recommendations on the management of Multiple Sclerosis patients in Ecuador

Edgar P. Correa-Díaz,^{1,2} Gabriela Acuña,³ Hyland Arroyo-Ortega,⁴ Raúl Barrera,¹ Daniela Di Capua,^{5,6} Dolores Loor Alcivar,⁷ Angelica Ortiz,¹ Victor Paredes,⁸ Marcia Sig-Tú,⁹ Ana M. Toral,¹ Germaine Torres Herrán¹

Resumen

Durante los últimos 25 años, la Esclerosis Múltiple (EM) ha experimentado cambios importantes con nuevos criterios diagnósticos, una mejor identificación de los fenotipos de la enfermedad, la individualización del pronóstico de la enfermedad y la aparición de nuevos tratamientos. Como resultado, el manejo de los pacientes con EM se ha vuelto más complejo y desafiante. El objetivo de estas recomendaciones de consenso fue establecer cómo se debe abordar la enfermedad en Ecuador para optimizar el cuidado y mejorar el acceso a corto, mediano y largo plazo en los pacientes afectados. **Métodos:** un panel de expertos en Neurología de Ecuador, dedicados al diagnóstico y atención de pacientes con EM, se reunieron virtualmente durante 2023 y 2024 para llevar a cabo estas recomendaciones de consenso sobre el manejo de pacientes con EM en Ecuador. Para lograr el consenso se utilizó la metodología de consenso “formal-RAND/UCLA”. **Resultados:** Las recomendaciones se establecieron con base en la evidencia publicada y la opinión de expertos. Las recomendaciones se centraron en el diagnóstico, el pronóstico de la enfermedad y el tratamiento personalizado, la identificación de la falla al tratamiento y el proceso de farmacovigilancia. **Conclusiones:** Las siguientes recomendaciones pretenden optimizar la atención y el manejo de los pacientes con EM en Ecuador.

Palabras clave: esclerosis múltiple; factores pronósticos, agentes modificadores de la enfermedad, terapias de alta eficacia, consenso.

Abstract

During the last 25 years, multiple sclerosis (MS) has seen major changes with new diagnostic criteria, a better identification of disease, individualization of disease prognosis and the appearance of new therapeutic options. As a result, the management of MS patients has become more complex and challenging. The objective of these consensus recommendations was to review how the disease should be managed in Ecuador to improve short, mid and long-term outcomes in affected patients. **Methods:** A panel of experts in neurology from Ecuador, dedicated to the diagnosis and care of MS patients, gathered virtually during 2023 and 2024 to carry out consensus recommendations on the management of MS patients. To achieve consensus, the methodology of “formal consensus-RAND/UCLA method” was used. **Results:** Recommendations were established based on published evidence and expert opinion. Recommendations focused on diagnosis, disease prognosis and tailored treatment, treatment failure identification and the pharmacovigilance process. **Conclusions:** The recommendations of these consensus guidelines attempt to optimize the health care and management of patients with MS in Ecuador.

Keywords: multiple sclerosis; prognostic factors; disease modifying therapies; high efficacy therapy; consensus guideline.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Neurólogo, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador.

²Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

³Neuróloga. Hospital Teodoro Maldonado, Carbo, Guayaquil, Ecuador

⁴Neurólogo. Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Universidad Central de Ecuador, Quito, Ecuador

⁵Neuróloga. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

⁶Universidad San Francisco de Quito, Ciencias de la Salud, Quito, Ecuador

⁷Neuróloga. Hospital de Especialidades Portoviejo, Ecuador

⁸Neurólogo. Fundación Ecuatoriana de esclerosis múltiple, Quito, Ecuador

⁹Neuróloga, Hospital Abel Gilbert Pontón, Guayaquil, Ecuador.

¹⁰Neuróloga. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, IESS Cuenca, Ecuador

Correspondencia:

Dr. Patricio Correa-Díaz

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador, Avenida 18 de septiembre y calle Ayacucho.

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa de etiología autoinmune que afecta preferentemente a adultos jóvenes entre los 18 y 35 años constituyendo la primera causa de discapacidad física de origen no traumático en varios países del mundo.¹⁻³

La prevalencia estimada en Ecuador ha sido descrita para las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca en el año 2010 con una frecuencia en 5.05 casos por 100,000; 2.26 casos por 100,000 y 0.75 casos por 100,000 habitantes respectivamente⁴ y nuevamente evaluada para la ciudad de Cuenca en el año 2016 con una frecuencia de 3.88 casos por 100,000 habitantes,⁵ siendo una prevalencia baja de la enfermedad aunque con un impacto significativo sobre el sistema de salud.

Durante los últimos 25 años, la enfermedad ha experimentado cambios importantes, con nuevos criterios diagnósticos, una mejor identificación de los fenotipos de la enfermedad, una mejor individualización del pronóstico de la misma y la aparición de nuevas opciones terapéuticas tanto en la forma remitente-recurrente como en las formas progresivas.^{6,7} Por lo tanto, el manejo de los pacientes con EM se ha vuelto más complejo y especializado.⁸

Dada tal complejidad, consideramos necesario desarrollar estas recomendaciones consensuadas sobre cómo se debería manejar la enfermedad en Ecuador para optimizar el cuidado de los pacientes con EM tanto a corto como a largo plazo.

Métodos

Un panel de expertos en Neurología de Ecuador, dedicados al diagnóstico y atención de pacientes con EM, se reunió virtualmente durante 2023 y 2024 para llevar a cabo una recomendación de consenso sobre el manejo de pacientes con EM en este país. El manejo de la EM incluyó los siguientes temas: a) diagnóstico de EM; b) pronóstico de la enfermedad y tratamiento personalizado; c) monitoreo e identificación de la falla al tratamiento; y d) proceso de farmacovigilancia. Para lograr el consenso se utilizó la metodología de “consenso formal-método RAND/UCLA”^{9,10}

El método para desarrollar recomendaciones por consenso formal sirve tanto para el desarrollo de consensos como para guías.

El proceso tuvo como primer paso la selección e inclusión de expertos del grupo de trabajo. La selección se basó en su experiencia en el manejo de pacientes con EM de varias regiones de Ecuador. Una vez conformado el grupo de trabajo, el procedimiento seguido fue:

1. Fase de revisión sistemática y síntesis de la literatura: Se realizó una búsqueda sistemática de literatura sin restricciones de idioma en MEDLINE y EMBASE para el período 1990-2023. Los términos de búsqueda fueron “esclerosis múltiple,” con los modificadores

“tratamiento,” “diagnóstico,” “personalizado,” “cuidado,” “farmacovigilancia,” “respuesta,” “subóptima,” “biomarcadores,” “precisión” y “respuesta.” Los artículos clínicos relevantes se distribuyeron al grupo de trabajo para su revisión y resumen, de modo que pudieran responder a las propuestas y recomendaciones de discusión.

2. Desarrollo de la lista de afirmaciones propuestas: Se envió al grupo de calificación una lista de afirmaciones propuestas desarrolladas por el grupo metodológico en forma de cuestionario. En esta etapa las propuestas se complementaron o contradijeron en la medida en que consideraron todas las opiniones expresadas por los miembros del grupo durante las reuniones de trabajo.
3. Fase de calificación y afirmaciones finales: En esta fase, que se desarrolló en tres etapas, se identificaron las propuestas en las que los miembros del grupo de calificación estuvieron de acuerdo, y aquellas en las que discreparon o estaban indecisos, a través de votaciones realizadas en tres rondas y en una retroalimentación intermedia. Esta fase concluyó con la selección de las afirmaciones sobre las cuales hubo consenso dentro del grupo calificador. Se definió consenso cuando el 70 % de los miembros del grupo de trabajo respondieron de manera homogénea, y no consenso cuando ≥ 30 % no respondió de manera homogénea. Las reglas para la calificación y el análisis de las puntuaciones fueron definidas a priori y comunicadas al grupo de calificación, antes de la primera ronda. Los principales métodos estadísticos utilizados fueron medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, moda, máximo, mínimo y desvío estándar.
4. Redacción del manuscrito de comunicación: Tras el consenso de las afirmaciones, se avanzó con la redacción del manuscrito, el cual fue posteriormente circulado entre los autores para su acuerdo final y comunicación.

Recomendaciones del consenso

A. Recomendaciones sobre el diagnóstico

En 2017 se realizó la actualización de los criterios diagnóstico de EM y son los que en la actualidad se recomiendan seguir para llegar a confirmar la enfermedad en una paciente con sospecha.¹¹ Si bien los criterios se encuentran en revisión, la recomendación sigue siendo utilizar y cumplir la última versión actualizada tanto en formas recaídas como en formas progresivas de la enfermedad para el diagnóstico de EM.¹¹ Cabe mencionar que algunos estudios de validación de los criterios diagnósticos de EM han sido llevados a cabo en América Latina, pero la población estudiada con antecedentes genéticos, étnicos y poblacionales no es significativa, por lo tanto se recomienda en los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de EM, que se descarten otros diagnósticos diferenciales prevalentes en el país, principalmente enfermedades infecciosas o trastornos

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de EM en LATAM

Condición general	Condición	Característica
Enfermedad infecciosa¹²	Neurotuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> La manifestación más común es la meningitis tuberculosa. Los tuberculomas, la tuberculosis miliar cerebral, la encefalopatía tuberculosa y los abscesos tuberculosos pueden simular la EM al menos al inicio de la infección.
	Neurocysticercosis	<ul style="list-style-type: none"> Las principales presentaciones de la enfermedad están relacionadas con la epilepsia. La RM podría imitar el realce de Gd en "anillo abierto" y las lesiones supratentoriales típicas de la EM Las lesiones calcificadas en los exámenes de imagen pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de la EM.
	Virus linfotrópico tipo 1 (HTLV1)	<ul style="list-style-type: none"> La presentación principal es paraparesia progresiva y espástica. El cuadro clínico de la médula espinal suele reflejar un deterioro de las columnas dorsolaterales, que también puede identificarse mediante resonancia magnética como hiperintensidad del segmento largo en T2 de las columnas laterales.
Déficit nutricional¹³	Déficit de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> La degeneración combinada subaguda de la médula espinal puede manifestarse como asociaciones de trastornos de la marcha, del estado de ánimo y cognitivos que podrían imitar la EM, particularmente en la forma progresiva primaria. La resonancia magnética muestra una señal alta bilateral simétrica dentro de las columnas dorsales (el signo de "V" invertida)
	Déficit de cobre	<ul style="list-style-type: none"> La presentación consiste en mielopatía crónica y progresiva, con dificultad prominente en la marcha debido a ataxia sensorial y espasticidad de las extremidades inferiores. Los hallazgos de la resonancia magnética no se distinguen de los asociados con la deficiencia de vitamina B12
Otra condición auto-inmune¹³	Enfermedad del espectro NMO-MOGAD	<ul style="list-style-type: none"> Las condiciones son más prevalentes entre los afrodescendientes en LATAM Las características distintivas de NMO incluyen ataques agudos en lugar de progresión La RM suele mostrar lesiones longitudinalmente extensas en la médula espinal, lesiones periependimarias que rodean el sistema ventricular o lesiones quiasmáticas posteriores o de longitud larga en el nervio óptico.

EM = esclerosis múltiple

nutricionales que podrían generar síntomas clínicos que imiten a los observados en EM y hallazgos en la resonancia magnética (RM) compatibles (ver Tabla 1).^{12,13}

Al momento del diagnóstico, el uso de la punción lumbar para la identificación de bandas oligoclonales (BO) en el LCR por isoelectroenfoque que puede ser de utilidad tanto para el diagnóstico diferencial como para cumplimentar el criterio de tiempo establecido en la actualización diagnóstica.^{11,14} Actualmente en nuestra región, existe mucha variación en las secuencias de RM obtenidas, en el espesor de los cortes y en otros aspectos relacionados con la técnica de adquisición, que generan dificultades al momento del diagnóstico, así como durante el seguimiento de pacientes con EM o sospecha de EM.¹⁵⁻¹⁷ Es por ello que la estandarización del protocolo de RM tanto a nivel cerebral como medular en los centros involucrados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes de EM es de suma importancia.^{15,17-19} Recientemente el grupo MAGNIMS hizo una actualización sobre el proceso de estandarización de la adquisición de la resonancia con el objetivo homogeneizar el proceso.¹⁶ En la Tabla 2 se presentan las secuencias y parámetros recomendados para la adquisición de la RM en pacientes con sospecha o diagnóstico de EM por el grupo MAGNIMS¹⁶ y adoptados por el grupo de trabajo actual. Se recomienda que todos los estudios de RM sean efectuados en resonadores de alto campo (mínimo 1.5 T), con el fin de permitir la identificación de lesiones de forma apropiada.^{20,21} Aunque los resonadores de 3 T proporcionan una mejor identificación de lesiones en tiempos más cortos, no hay evidencia de que este campo conduzca a una aceleración en el diagnóstico siempre que el protocolo estandarizado sea aplicado como fuera mencionado previamente.¹⁶

Tabla 2. Secuencias recomendadas en el protocolo de RM cerebral y RM espinal.¹⁵⁻²¹

Protocolo RM cerebral
Secuencia axial de T1 3D isotrópica de alta resolución pre-contraste (de no estar disponible, usar 2D)
Secuencias axiales ponderadas en T2 (TSE o FSE) 3D isotrópica (de no estar disponible, usar 3D)
Secuencia sagital y axial de FLAIR 3D isotrópica (de no estar disponible, usar 2D). De no estar disponible la adquisición 3D se recomienda la adquisición por separado de una secuencia sagital 2D T2-FLAIR.
Secuencia axial de T1 3D isotrópica de alta resolución al menos 5-10 minutos después de la inyección del contraste (mayor resolución espacial) (de no estar disponible, usar 2D)
Otras secuencias
Secuencia DIR 2D o 3D
Axial DWI (permite diferenciar con lesiones isquémicas agudas y facilita la detección de LMP)
Axial SWI (permite ver la distribución peri-venular de las lesiones y contribuye al diagnóstico diferencial)
Protocolo RM espinal
Al menos dos secuencias sagitales en T2 (TSE o FSE), secuencias en densidad protónica (TSE o FSE) o STIR
Axial T2 (TSE o FSE) 2D o 3D o T2
Sagital T1 post-contraste (TSE o FSE)
Otras secuencias
Sagital PSIR (su uso como alternativa al STIR sólo ha sido evaluado en el segmento cervical)
Axial T1 post-contraste (TSE o FSE)

EM= esclerosis múltiple; RM= resonancia magnética; FLAIR= fluid attenuated inversion recovery; TSE= turbo spin echo; FSE= fast spin echo; DIR= double inversion recovery; DWI = diffusion weighted image; SWI = susceptibility weighted image.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de la esclerosis múltiple en Ecuador

Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda seguir los criterios diagnósticos McDonald 2017 para realizar el diagnóstico de forma precisa y precoz de EM • Dado que los criterios diagnósticos para EM no han sido aún validados en la población Latinoamericana, se recomienda descartar diagnósticos diferenciales prevalentes en el país • En pacientes en los que se realice punción lumbar como método complementario diagnóstico, el método de identificación de bandas oligoclonales a utilizar debe ser el método por isoelectroenfoque aplicado tanto en LCR como en suero • La RM de encéfalo a utilizar tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con EM debe seguir un protocolo estandarizado que contemple idealmente al menos la obtención de la secuencia axial de T2, DP, FLAIR y T1 con contraste y agregar secuencia sagital volumétrico FLAIR al momento del diagnóstico, así como el reposicionamiento del paciente para efectuar comparaciones subsiguientes. • Al momento del diagnóstico, se recomienda que se realice una RM de médula cervical y dorsal siguiendo un protocolo estandarizado que contemple al menos la obtención de la secuencia axial y sagital de T2, STIR y T1 con contraste • Se recomienda que la RM de cerebro y/o médula realizada al momento del diagnóstico o seguimiento sea realizada en un resonador de al menos 1.5 Tesla • Se recomienda que el paciente con sospecha de EM sea evaluado en un centro de EM y/o por profesionales entrenados con el objetivo de asegurar la precisión y la celeridad en el diagnóstico
Recomendaciones sobre el pronóstico y la individualización del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • El número de recaídas durante los primeros años de la enfermedad en pacientes con EM, predicen un peor pronóstico de la misma • La menor recuperación de las recaídas durante los primeros años de la enfermedad (determinada por el incremento residual del EDSS a los 3 meses de la recaída) en pacientes con EM, predicen un peor pronóstico de la misma • La localización de las recaídas durante los primeros años de la enfermedad en pacientes con EM, predicen un peor pronóstico de la misma • La alta carga lesional en la secuencia T2 de la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • Un alto número de lesiones gadolinio positivas en la RM encefálica al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • La presencia de lesiones de topografía infratentorial en la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • La presencia de lesiones de topografía medular en la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • Un menor volumen cerebral evaluado por técnicas cuantitativas en la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • La presencia de comorbilidades psiquiátricas (depresión, ansiedad) en pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • El tabaquismo en pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predice un peor pronóstico de la misma
Recomendaciones sobre el monitoreo del tratamiento y la falla al mismo
<ul style="list-style-type: none"> • Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, se recomienda que el seguimiento clínico, para evaluar la presencia de recaídas clínicas y cambios en el EDSS, sea realizado cada 3-6 meses para identificar actividad de la enfermedad • Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, el seguimiento periódico por RM de encéfalo está recomendado para identificar actividad radiológica de la enfermedad • Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, la resonancia basal del encéfalo, que se utilizará para comparar con las siguientes, debe ser efectuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento • La primera RM de encéfalo de control en pacientes con EMRR, luego de la RM basal, debe realizarse entre los 6 y 12 meses de la RM basal • La RM de médula no está recomendada en forma rutinaria durante el seguimiento de los pacientes con EMRR, excepto en casos de evidencia clínica que apoye su realización • Antes de evaluar y definir la falla a un tratamiento determinado en pacientes con EMRR, se debe evaluar la adherencia correcta al tratamiento indicado para evitar el fenómeno de pseudo-falla al tratamiento • En el caso de utilizarse terapias de reconstitución, antes de evaluar y definir la falla al mismo, se debe completar el esquema terapéutico completo para evaluar su eficacia • La presencia de recaídas en pacientes con EMRR, independientemente del número y severidad, una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La presencia de nuevas lesiones en la RM en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La progresión de la discapacidad sostenida en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La progresión de la atrofia cerebral en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La identificación de la progresión del deterioro cognitivo, en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad
Recomendaciones sobre responsabilidad y farmacovigilancia
<ul style="list-style-type: none"> • El seguimiento del paciente con EM debe evaluar por igual la efectividad así como la seguridad y la calidad del tratamiento en curso • El profesional responsable del seguimiento del paciente con EM debe ser responsable de reportar la presencia de eventos adversos sospechosos de estar asociados al tratamiento o la falta de efectividad ante el ente regulatorio competente • El profesional en seguimiento del paciente con EM es responsable de llevar a cabo los controles establecidos como adecuados para evaluar la seguridad, la eficacia y la calidad del tratamiento específico en curso • El profesional en seguimiento del paciente con EM es responsable de la indicación del tratamiento, no debiendo aceptar ningún tipo de sustitución inconsulta de la especialidad medicinal prescrita • El profesional en seguimiento del paciente con EM es responsable de la salud del mismo siempre y cuando se respeten sus indicaciones y prescripciones. En caso de ser reemplazada la misma en cuanto al fármaco o marca prescrita, será responsabilidad de quien realice el cambio

B. Recomendaciones sobre el pronóstico y tratamiento de la enfermedad

Cada recaída conlleva un riesgo de pérdida irreversible de mielina y axones que está determinado por la extensión y la duración de la lesión y la capacidad inherente de recuperación de cada paciente.²² Estudios previos han documentado que las recaídas tempranas contribuyen al desarrollo de discapacidad a largo plazo, así como el impacto que la recuperación temprana que las recaídas podría tener en el inicio del curso progresivo de la enfermedad.²³⁻²⁵ Las recaídas en los sistemas piramidal, cerebeloso e intestino/vejiga tienen la mayor asociación con el incremento de la discapacidad.²⁶⁻²⁹ comparadas con las recaídas sensitivas y visuales.^{26-28,30} La RM se ha convertido en la herramienta paraclínica más relevante tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de la EM.³¹ En un estudio, 1.000 pacientes con síndromes clínicamente aislados (CIS) con una media de seguimiento de 8 años y hasta 18 años concluyeron que el número de lesiones en la RM cerebral es el factor pronóstico de mayor impacto disponible para la progresión de la enfermedad.³¹ La topografía de las lesiones también tiene un rol significativo en el pronóstico en la progresión de la enfermedad. Las lesiones infratentoriales (al menos una lesión cerebelosa) se asociaron con un mayor riesgo de progresión y una mayor acumulación de discapacidad sobre todo las lesiones localizadas a nivel medular.³² Dado que la cuantificación de la carga lesional no refleja el fenómeno degenerativo subyacente, la pérdida de volumen cerebral o atrofia ha demostrado ser una herramienta útil en la predicción de la discapacidad a mediano y largo plazo. Múltiples estudios han demostrado que cambios precoces en el volumen cerebral (en 1 año), son predictores de discapacidad física y/o cognitiva en el seguimiento, tanto de pacientes con síndrome clínico aislado³³ como formas recurrentes³⁴ y progresivas de la enfermedad.³⁵ Las comorbilidades en los pacientes con EM son frecuentes y aumentan con la edad.³⁶ En 2006, 8.983 participantes en el registro NARCOMS reportaron como comorbilidades más frecuentes a la hipercolesterolemia (37%), hipertensión (30%), artritis (16%), síndrome del intestino irritable (13%) y la enfermedad pulmonar crónica (13%).³⁷ De ahí en adelante, múltiples estudios han evaluado el rol de las comorbilidades en la progresión de la enfermedad tanto desde el aspecto físico como desde la calidad de vida, impacto sobre el sistema sanitario, etc. El riesgo de discapacidad moderada en comparación con discapacidad leve en el momento del diagnóstico para pacientes con comorbilidades vs. aquellos sin, en general está incrementado 1.51 (IC del 95 %: 1.12 a 2.05) (en pacientes con comorbilidad vascular y de 1.38 (1.02 a 1.87) en aquellos con obesidad).³⁸ Las comorbilidades vasculares, incluidas diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades cardíacas

y enfermedades vasculares periféricas se asocian con una progresión más rápida de la discapacidad ambulatoria que en ausencia de estas comorbilidades.³⁹ El tabaquismo es otro factor asociado con el riesgo de progresión de la enfermedad y peor pronóstico.⁴⁰ Una revisión sistemática que evaluó el efecto ponderado de los distintos estudios evidenció que el tabaquismo se asocia de manera estadísticamente significativa tanto con el riesgo de EM (conservador: OR/RR 1.54, IC 95 % (1.46-1.63)) como con el riesgo de EMSP (HR 1.80, IC 95 % (1.04-3.10)).⁴¹ Se ha demostrado claramente que la existencia de OCB en LCR en pacientes con CIS es un factor pronóstico de progresión de la enfermedad hacia EM definida.⁴²⁻⁴⁴ El nivel de IgG sintetizada intratecalmente se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad y la síntesis intratecal de IgM se asocia con una peor evolución del curso de la EM actuando como un marcador pronóstico en algunas instancias.⁴⁵⁻⁴⁸ Los pacientes con todos los subtipos de EM pueden presentar deterioro cognitivo (la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia sostenida y la memoria verbal son los principales dominios afectados).^{49,50} La progresión del deterioro cognitivo se relacionó con un peor pronóstico en términos de retiro laboral anticipado, disfunción social, peor calidad de vida y alteraciones familiares.⁵¹

En la actualidad existe mucha evidencia que respalda la importancia del tratamiento temprano en la EM para evitar la progresión de la enfermedad y la acumulación de discapacidad, tanto física como cognitiva.^{7,52,53}

La importancia de individualizar el pronóstico en cada paciente, sin dudas radica en seleccionar el tratamiento adecuado para cada uno, ya que una correcta identificación de los factores pronósticos negativos y la evaluación precisa de los beneficios y riesgos de los diferentes tratamientos se han vuelto muy relevantes para tomar las mejores decisiones terapéuticas, sobre todo porque el “enfoque único para todos” no es adecuado en la selección del tratamiento en el paciente con EM.⁵³ Los pacientes con factores de pronóstico de rápida evolución, acumulación de discapacidad, deterioro cognitivo y enfermedad activa desde el inicio (al menos dos recaídas en el año anterior o una recaída con recuperación incompleta asociada a lesión nueva y realizada en la RM) deben iniciar un tratamiento más eficaz como primera elección.^{7,54,55} sin pérdida de tiempo.

C. Recomendaciones sobre el monitoreo de la respuesta terapéutica

En la actualidad se suelen utilizar dos estrategias de tratamiento en pacientes con EM: terapias de reconstitución inmune y terapias inmunomoduladoras con estrategia de escalamiento.^{7,8} La terapia de escalamiento implica comenzar con tratamientos más seguros aunque con una menor eficacia en general. Las terapias de reconstitución

significan comenzar con una fuerte intervención inmunológica lo más pronto posible.⁷ La decisión de ir hacia una u otra estrategia, se basa en el perfil pronóstico de cada paciente.^{7,14} En la actualidad, uno de los principales retos de la práctica clínica es la identificación de la falla al tratamiento iniciado de forma precoz con el objetivo de rápidamente modificar el mismo y aprovechar la ventana terapéutica en los pacientes afectados.^{7,14,56} También existen dificultades en reconocer la falla terapéutica en resonancia.⁵⁷ Río y col demostraron que ≥ 1 nueva lesión en el T2 o en la secuencia contrastada con gadolinio después del año de terapia con IFN β se asocia con un incremento del riesgo de falla al tratamiento durante el seguimiento.^{58,59} Sormani et al. en un estudio multicéntrico involucrando a los 9 centros de MAGNIMS también describió las lesiones en resonancia y el riesgo de progresión de la enfermedad y demostró que esta aumenta significativamente cuando aparecen ≥ 3 nuevas lesiones independientemente de otros factores como recaídas y modificación del EDSS.⁶⁰ Aunque el punto de corte puede ser subjetivo en la práctica clínica, los datos previos sugieren que la presencia de 3 o más lesiones en T2 en resonancia magnética se asocian con mal pronóstico a corto y largo plazo.⁶⁰⁻⁶² Respecto al EDSS, la progresión sostenida de la discapacidad en pacientes con EMRR, después de iniciar y con al menos 6 meses de tratamiento utilizado de forma correcta, demuestra persistencia de la actividad de la enfermedad.^{57,63} Desde los trabajos iniciales de Río et al. se demostró la utilidad clínica de la progresión del EDSS como marcador independiente de falla al tratamiento, así como la combinación de este marcador con actividad en la RM y con la presencia de recaídas para predecir e identificar la falla al tratamiento.^{58,59,64} Río et al demostró que aquellos pacientes que tenían la combinación de lesiones en la resonancia e incremento del EDSS presentaban un incremento de riesgo significativo de progresión de la enfermedad durante el seguimiento (OR 24.7, $p=0.006$).⁶⁵ De la misma manera, la persistencia de actividad inflamatoria focal traducida por recaídas y lesiones en la secuencia T2 o en T1 con GAD manifiesta falla al tratamiento. En un estudio, Río et al muestra que la combinación de brotes y recaídas incrementa el riesgo de nuevos brotes y progresión de la enfermedad durante el seguimiento (OR 7.9 $p < 0.001$ y OR 9.1 $p=0.003$ respectivamente),⁶⁵ mientras que Sormani et al confirma estos resultados y demuestra que si bien el riesgo de falla y progresión no es el mismo, es significativamente mayor que en pacientes en los que no se observa actividad.⁶⁰ La mayoría de los tratamientos utilizados en la actualidad tienen un período de comienzo de acción que oscila entre los 3 y 6 meses.⁶⁶ Se recomienda, en consecuencia, realizar una resonancia cerebral a partir de los 6 meses de iniciado el mismo, con el objetivo de que esa RM permita un recuento basal de lesiones en T2 y la

comparación posterior con las sucesivas RM. En caso de que el efecto del tratamiento comenzara más allá de este período, así como en pacientes en los que deben completar esquemas de tratamiento para conseguir el efecto completo, la RM basal debiera hacerse más allá de los 6 meses de su inicio (9-12 meses).^{16,67}

Las terapias de reconstitución inmune representan un concepto emergente para el tratamiento de la EM ya que, siendo administradas durante un corto periodo de tiempo, son capaces de inducir la remisión a largo plazo de la enfermedad.^{7,8,68,69} En el caso de las terapias de reconstitución inmune, definir la falla terapéutica es más complejo con relación a las terapias de mantenimiento o escalamiento. En este terreno la evidencia es escasa y las recomendaciones están apoyadas sobre la experiencia principalmente. Meuth y col.⁷⁰ consideran que una significativa actividad de la enfermedad definida como la presencia de una recaída severa o ≥ 2 recaídas o la progresión en ≥ 1 puntos en la escala EDSS y confirmada a 6 meses durante el 1er año de tratamiento con terapias de reconstitución inmune, debería ser considerada una falla al tratamiento y que estos pacientes deberían ser escalados a otra terapia de alta eficacia. Esto sería particularmente aplicable a pacientes en los que la actividad de la enfermedad bajo tratamiento, es mayor o más grave respecto de la terapia previa.⁷⁰ Está claro que la persistencia de una significativa actividad de la enfermedad (recaídas, actividad en la RM y progresión de la discapacidad medida por EDSS), una vez iniciado o completado el tratamiento con terapias de reconstitución inmune o una terapia de mantenimiento, refleja la posibilidad de que el fenómeno inmunomediado no se encuentre controlado por lo que el cambio a una terapia debe ser considerado (tabla 3).

D. Recomendaciones sobre el proceso de responsabilidad y farmacovigilancia

La heterogeneidad y multiplicidad de sistemas funcionales comprometidos como consecuencia de la EM requieren sin lugar a duda de un abordaje multidisciplinario.^{8,71} El poder abarcar esta extensa problemática ha hecho que, en los últimos años, el concepto de centros o unidades de cuidados para pacientes con EM esté cobrando mayor relevancia.^{8,7} Los tratamientos han evolucionado de una forma gradual a la fecha contando con tratamientos que se adaptan a las necesidades de cada paciente. Pero es indispensable que cada profesional tenga un conocimiento adecuado de los mecanismos de acción de los fármacos, así como que lleve adelante una evaluación precisa de los beneficios y riesgos de los diferentes tratamientos utilizados para optimizar el cuidado de cada paciente con EM. No solo debe enfocarse en la efectividad sino también en la seguridad y la calidad de vida que lleva ese paciente y en el caso de identificar eventos adversos, reportarlos.^{8,72} Así mismo el profesional

tratante del paciente con EM es responsable de optimizar el cuidado del paciente, pero debe nutrirse de un equipo multidisciplinario que lo asista y ayude en todo momento. La enfermedad es compleja y requiere de múltiples aspectos que deben ser abordados y tanto el tratamiento indicado como la asistencia solicitada como los recursos necesarios, deben ser provistos al paciente para evitar la progresión de la enfermedad desde el momento en que comienza a ser asistido (Tabla 3).

Conclusión

La EM es una enfermedad neurodegenerativa con pronóstico variable de acuerdo a las características clínicas y radiológicas.^{56,73} El manejo de los pacientes con EM se está volviendo más complejo y desafiante debido a la necesidad de un diagnóstico temprano y preciso, la recomendación de iniciar tratamientos tempranos y personalizados, la consideración de cambiar de tratamiento cuando se identifica falla en los distintos abordajes que hoy en día tenemos, la necesidad de buscar y tratar comorbilidades y la necesidad de gestionar correctamente todos los posibles eventos adversos relacionados con el tratamiento específico utilizado.

En nuestra recomendación proponemos aspectos esenciales sobre cómo manejar a los pacientes con EM en Ecuador considerando un diagnóstico temprano y preciso, el proceso de individualización para un tratamiento personalizado y la fármaco-vigilancia ya que son responsabilidad del neurólogo y deben seguir protocolos en el proceso de atención que permitan una atención integral del paciente con EM.

Ecuador desde 2008 posee un sistema de salud universal y gratuito para sus habitantes a través de la creación del “Sistema Nacional de Salud Integral” (Sistema Nacional de Salud Pública) con el objetivo de garantizar el acceso equitativo a servicios de salud para todos los ciudadanos. Sin embargo, persisten desigualdades en el acceso a los servicios de salud entre áreas urbanas y rurales, así como entre diferentes grupos socioeconómicos.^{5,74} Otro punto relacionado con la desigualdad tiene que ver con la falta de acceso a medicamentos en especial aquellos de alto costo como son los medicamentos en EM, este aspecto ha sido objeto de esfuerzos y políticas nacionales.⁷⁵⁻⁷⁷ La heterogeneidad en el manejo de los pacientes en Ecuador, la falta de consensos sobre cómo y que hacer al momento del diagnóstico y durante el seguimiento ha llevado a incrementar aún más las dificultades en el acceso y las desigualdades en el cuidado de los pacientes con EM.⁷⁵⁻⁷⁷ Es por ello que este documento y este tipo de iniciativas que buscan homogeneizar, educar y alinear esfuerzos se encaminan a incrementar y optimizar el cuidado de los pacientes con EM no solo en nuestro país sino en la región.

Referencias

1. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):268-77. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70042-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70042-5)
2. Montalban X, Tintore M. Multiple sclerosis in 2013: novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):72-3. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.274>
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52. <https://doi.org/10.1056/nejm200009283431307>
4. Abad P, Perez M, Castro E, Alarcon T, Santibanez R, Diaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurologia.* 2010;25(5):309-13.
5. Correa-Diaz EP, Ortiz MA, Toral AM, Guillen F, Teran E, Ontaneda D et al. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4):2055217319884952. <https://doi.org/10.1177%2F2055217319884952>
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000560>
7. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-56. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32388-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32388-1).
8. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25(5):627-36. <https://doi.org/10.1177/1352458518807082>
9. Bell BG, Spencer R, Avery AJ, Campbell SM. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam Pract.* 2014;15:110. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-110>
10. Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(6):2021-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.05.018>.
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
12. Rocha AJ, Littig IA, Nunes RH, Tilbery CP. Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9B):738-46. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20130162>.

13. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157-74. <https://doi.org/10.1177/1352458508096878>.
14. Cristiano E, Rojas JI, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile EA, Balbuena ME et al. Consensus recommendations on the management of multiple sclerosis patients in Argentina. *J Neurol Sci*. 2020;409:116609. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116609>.
15. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):471-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>
16. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00095-8)
17. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.157>.
18. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M et al. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(12):2085-93. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1485-7>.
19. Wattjes MP, Barkhof F. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? *Neuroradiology*. 2009;51(5):279-92. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0512-0>.
20. Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):455-61.
21. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(10):2458-71. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6762-5>.
22. Fay AJ, Mowry EM, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(7):1008-12. <https://doi.org/10.1177/1352458511431725>
23. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology*. 2009;72(7):602-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000342458.39625.91>
24. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S6-11. <https://doi.org/10.1002/ana.410360704>
25. Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(3):255-61. <https://doi.org/10.1017/s0317167100026573>
26. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(2):266-76. <https://doi.org/10.1177/1352458516643392>.
27. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000036907.37650.8e>.
28. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci*. 2001;189(1-2):13-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00572-x](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00572-x)
29. Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992;85(3):212-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04031.x>
30. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1686>.
31. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67(6):968-72. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237354.10144.ec>
32. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology*. 2009;72(6):542-50. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341935.41852.82>

33. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):204-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.171769>
34. Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, Uitdehaag BM, Knol DL, de Groot V et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(8):917-23. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124123>.
35. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study. *Ann Neurol*. 2008;63(6):790-3. <https://doi.org/10.1002/ana.21375>.
36. Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA*. 1996;276(18):1473-9.
37. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1091-8. <https://doi.org/10.1177/1352458508092263>.
38. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009;72(2):117-24. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f>
39. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181d6b125>.
40. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):820-8. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70135-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70135-6)
41. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:207-16. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.020>.
42. Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, Gold R, Hartung HP, Hemmer B et al. Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol*. 2011;70(3):520; author reply 1. <https://doi.org/10.1002/ana.22508>
43. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.07.006>
44. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>.
45. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, Gambini M, Merelli E. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. *J Neurol*. 2008;255(7):1023-31. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0827-5>.
46. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002;59(4):555-9. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.555>.
47. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):222-6. <https://doi.org/10.1002/ana.10441>.
48. Schneider R, Euler B, Rauer S. Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol*. 2007;14(8):907-11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01871.x>.
49. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008;267(1-2):100-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.10.002>.
50. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(1):124-7. <https://doi.org/10.1177/1352458506071196>.
51. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(8):1004-10. <https://doi.org/10.1177/1352458507077943>.
52. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol*. 2022;13:991291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991291>.
53. Lee CY, Chan KH. Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Pharmaceuticals*. 2024;16(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceuticals16010120>

54. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 2:S253-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0954-x>.
55. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(3):761-84. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000331>.
56. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80. <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>.
57. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;1352458520925369. <https://doi.org/10.1177/1352458520925369>
58. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(10):553-60. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.139>
59. Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59(2):344-52. <https://doi.org/10.1002/ana.20740>.
60. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E et al. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology.* 2016;87(2):134-40. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002830>.
61. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437-55. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>.
62. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, Sormani MP, Filippi M, Rio J et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 2019;92(4):180-92. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006810>.
63. Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, Chen Y et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2018;24(7):963-73. <https://doi.org/10.1177/1352458517709619>.
64. Rio J, Auger C, Rovira A. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):277-87. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.01.001>.
65. Rio J, Rovira A, Blanco Y, Sainz A, Perkal H, Robles R et al. (Response to treatment with interferon beta in patients with multiple sclerosis. Validation of the Rio Score). *Rev Neurol.* 2016;63(4):145-50.
66. Arnold D.A., Li D., Hohol M., Chakraborty S., Chankowsky J., Alikhani K. et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple sclerosis experimental translational clinical.* 2015;1:1-9. <https://doi.org/10.1177/2055217315589775>
67. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol.* 2020;47(4):250-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.01.083>.
68. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-33. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.006>.
69. Sorensen PS, Centonze D, Giovannoni G, Montalban X, Selchen D, Vermersch P et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420935019. <https://doi.org/10.1177/1756286420935019>.
70. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, Kleinschnitz C, Linker R, Rieckmann P et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(16):1965-9. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1792885>.
71. Inojosa H, Proschmann U, Akgun K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
72. Brownlee WJ, Ciccarelli O. All relapsing multiple sclerosis patients should be managed at a specialist clinic - YES. *Mult Scler.* 2016;22(7):873-5. <https://doi.org/10.1177/1352458516636474>.
73. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278-85. <https://doi.org/10.1056/nejm199801293380502>
74. Correa-Diaz EP, Torres-Herran GE, Mino Zambrano JE, Paredes-Gonzalez V, Caiza-Zambrano FJ. Impact of Rituximab on relapse rate and disability in an Ecuadorian cohort of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102683. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102683>

75. Souliotis K, Alexopoulou E, Papageorgiou M, Politi A, Litsa P, Contiades X. Access to Care for Multiple Sclerosis in Times of Economic Crisis in Greece--the HOPE II Study. *Int J Health Policy Manag.* 2015;5(2):83-9. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.173>
76. Rivera VM, Macias MA. Access and barriers to MS care in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3(1):2055217317700668. <https://doi.org/10.1177/2055217317700668>.
77. Carnero Contentti E, Pettinicchi JP, Lopez PA, Alonso R, Garcea O, Balbuena ME et al. Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:88-93. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.024>.

78.

Conflictos de interés: Edgar P. Correa-Díaz ha recibido remuneración por parte de Roche Ecuador por dictar conferencias, también ha asistido a congresos y conferencias auspiciado por Roche, Merck, Novartis, Sanofi, Stendhal.

Gabriela Acuña nada para declarar respecto a este proyecto.

Hyland Arroyo-Ortega, ha recibido remuneración por parte de Roche Ecuador por dictar conferencias, también ha asistido a congresos y conferencias auspiciado por Roche, Merck, Novartis, Sanofi, Stendhal.

Raúl Barrera nada para declarar respecto a este proyecto
Daniela Di Capua nada para declarar respecto a este proyecto.

Dolores Loo Alcivar nada para declarar respecto a este proyecto.

Angelica Ortiz nada para declarar respecto a este proyecto.

Emilio V. Paredes, nada para declarar respecto a este proyecto.

Marcia Sig Tu, ha recibido honorarios y becas para congresos, cursos y talleres por parte de Laboratorios Roche, Merck, Medicamenta y Novartis.

Ana M. Toral nada para declarar respecto a este proyecto
Germaine Torres nada para declarar respecto a este proyecto.

Financiamiento: El siguiente trabajo se realizó a través un grant irrestricto del laboratorio Roche. El sponsor no intervino en las afirmaciones a desarrollar ni en el contenido científico a tratar.

Crisis focales como síntoma de presentación del síndrome HaNDL (cefalea transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis linfocitaria)

Focal seizures revealing HaNDL syndrome (Transient headache and neurological deficits with lymphocytic pleocytosis)

Oscar H. Del Brutto, MD¹

Resumen

Una mujer de 38 años de edad, con antecedentes de migraña, se presentó con dos crisis convulsivas tónico-clónicas confinadas a hemisfero izquierdo, que ocurrieron con una hora de diferencia. La segunda crisis fue seguida de cefalea intensa y hemiplejía ipsilateral a las crisis, la cual persistió por 24 horas, revirtiéndose por completo. La IRM de cerebro y un EEG de 21 canales fueron normales. Una punción lumbar reveló un LCR con presión de apertura normal, discreta pleocitosis linfocitaria y niveles normales de glucosa y proteínas. Esta paciente cumple los criterios diagnósticos del síndrome de HaNDL, una rara condición de causa desconocida, cuyo pronóstico suele ser favorable, con reversión completa de los síntomas en pocas semanas. Su diagnóstico debe tenerse en cuenta para evitar la práctica de exámenes invasivos o de tratamientos no desprovistos de efectos adversos.

Palabras clave: Síndrome HaNDL, cefalea, hemiplejía transitoria, crisis convulsivas, pleocitosis linfocitaria

Abstract

A 38-year-old woman with a history of migraine presented with two tonic-clonic seizures confined to the left side of the body, which occurred one hour apart. The second seizure was followed by severe headache and hemiplegia ipsilateral to the seizures, which persisted for 24 hours, reversing completely thereafter. Brain MRI and a 21-channel EEG were normal. A lumbar puncture revealed CSF under normal opening pressure, discrete lymphocyte pleocytosis, and normal glucose and protein levels. This patient meets the diagnostic criteria for HaNDL syndrome, a rare condition of unknown cause, whose prognosis is usually favorable, with complete reversal of symptoms within a few weeks. Its diagnosis must be taken into account to avoid the practice of invasive tests or complex treatments that are not devoid of adverse effects.

Keywords: HaNDL syndrome, headache, transient hemiplegia, seizures, lymphocytic pleocytosis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

El síndrome de cefalea transitoria asociado con déficits neurológicos y pleocitosis linfocitaria (HaNDL, por sus siglas en inglés) es una rara entidad, con menos de 100 casos reportados hasta el año 2023.¹ El síndrome HaNDL se presenta con mayor frecuencia en personas entre la 3era y 4ta década de vida y se caracteriza principalmente por cefalea transitoria asociada con diversas manifestaciones neurológicas focales que se asocian temporalmente con la cefalea.² Eventualmente se han descrito estados confusionales agudos, edema de papila, o parálisis de nervios craneales en el contexto de las manifestaciones arriba mencionadas.^{1,3-5} El análisis citoquímico

de LCR muestra pleocitosis linfocitaria moderada la que suele ocurrir sin anomalías en los niveles de glucosa o en el contenido de proteínas; los cultivos son negativos. Los estudios de neuroimagen suelen ser normales o revelar únicamente reforzamiento anormal del medio de contraste en leptomeninges basales, descartando una causa estructural correspondiente (tales como eventos vasculares, procesos infecciosos bacterianos, micóticos o parasitarios, y tumores del sistema nervioso).

Las crisis convulsivas solamente han sido reportadas en un paciente con diagnóstico de síndrome de HaNDL.⁶ En el presente reporte, describimos una mujer joven que debutó con crisis convulsivas focales inmediatamente

¹School of Medicine and Research Center, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

Correspondencia:
Oscar H. Del Brutto, MD.
Urbanización Toscana, Apt 3H, Km 4.5 vía Puntilla-Samborondón, 092301,
Samborondón – Ecuador
E-mail: oscardelbrutto@hotmail.com

antes de la presentación de las manifestaciones características del síndrome HaNDL.

Reporte del caso

Una mujer de 38 años de edad, con antecedentes de cefalea intermitente (hemicránea alterna) de tipo pulsátil, presentó dos crisis convulsivas tónico-clónicas confinadas a hemisferio izquierdo (sin pérdida de conciencia), que ocurrieron espaciadas por aproximadamente una hora. La segunda crisis fue seguida de cefalea intensa y hemiplejía ipsilateral a las crisis, la cual persistió por aproximadamente 24 horas, revirtiéndose por completo. Durante el episodio de hemiplejía braquiocrural, la paciente presentó, además, asimetría facial consistente con parálisis facial periférica del lado izquierdo, la cual mejoró junto con la hemiplejía. Este episodio de hemiplejía se repitió en dos ocasiones más, igualmente de manera transitoria, con recuperación luego de pocas

horas. Se realizó una resonancia magnética de cerebro, la cual fue normal (Figura 1), así como un electroencefalograma digital de 21 canales (Figura 2), el que también fue normal. Se inició tratamiento con valaciclovir, dexametasona y levetiracetam intravenoso, observándose mejoría del déficit motor. A los dos días del evento inicial, se presentó una recidiva con iguales características clínicas, que respondió al tratamiento con dexametasona. Una punción lumbar reveló un líquido cefalorraquídeo de aspecto y presión de apertura normales, con discreta pleocitosis linfocitaria y niveles normales de glucosa y proteínas. Las tinciones y cultivos en busca de agentes patógenos fueron negativas. En sangre, se observaron títulos elevados de anticuerpos contra el virus de Epstein Barr y del herpes simple tipo 1 (IgM). La paciente se mantuvo con levetiracetam vía oral (1,000 mg por día) y luego de 30 días de seguimiento, no se volvieron a presentar los episodios arriba mencionados.

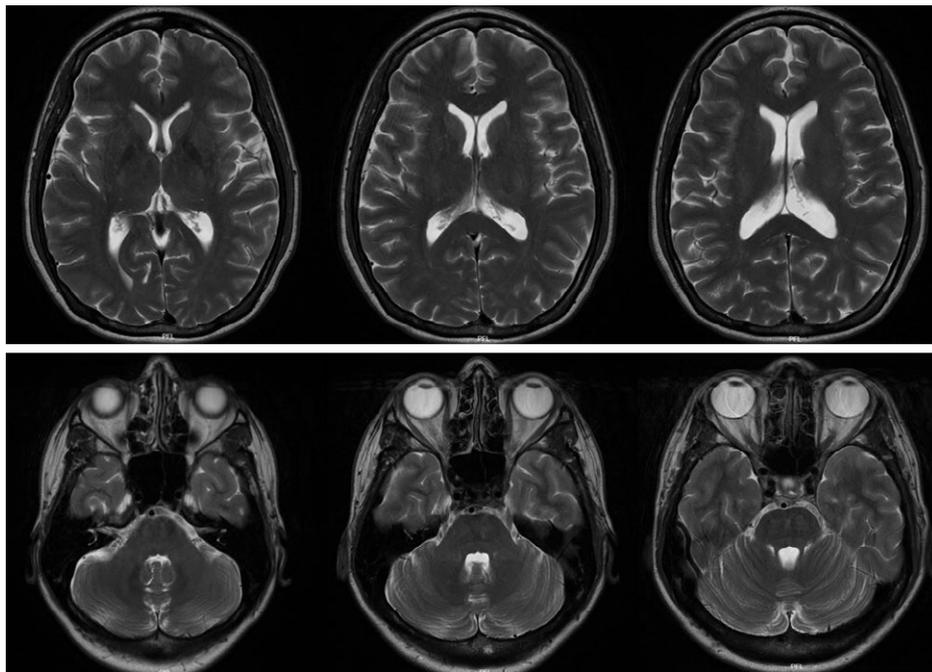


Figura 1. Imagen por resonancia magnética, secuencia potenciada en T2, que no muestra lesiones compatibles con las manifestaciones clínicas de la paciente tanto a nivel supratentorial (fila superior) como infratentorial (fila inferior).



Figura 2. Electroencefalograma digital, de 21 canales, que muestra una actividad de fondo normal sin evidencia de actividad paroxística.

Comentario

El síndrome HaNDL fue descrito por primera vez en 1981, en siete personas con migraña, déficits neurológicos focales y pleocitosis linfocitaria.⁷ Posteriormente, este síndrome fue incluido en la clasificación internacional de cefalea como una “cefalea atribuida a enfermedad intracraneal no-vascular.”⁸ El síndrome HaNDL es un diagnóstico de exclusión, que podrá plantearse luego de descartar causas más frecuentes de cefalea, déficits neurológicos y pleocitosis linfocitaria. En estos casos, la normalidad de los exámenes de neuroimagen (o la presencia exclusiva de reforzamiento anormal de leptomeninges) y los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo son de fundamental importancia para establecer el diagnóstico. Con respecto a este último criterio diagnóstico, se considera que la pleocitosis linfocitaria debe ser mayor de 15 células x mm³, aunque se han descrito pacientes con menos de esta cantidad.^{9,10}

Las crisis convulsivas no son parte de los criterios diagnósticos de síndrome HaNDL. En una revisión sistemática de 93 pacientes con HaNDL, ningún paciente presentó crisis convulsivas,¹ y una búsqueda en PubMed utilizando las palabras claves “HaNDL” y “seizures” o “epilepsy” reveló únicamente 7 entradas, de las cuales solo una fue un artículo original donde se describe un hombre de 35 años de edad, que presentó una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada durante el curso de su enfermedad.⁶ El presente caso aporta al conocimiento de las manifestaciones reportadas en el síndrome HaNDL y amplía su espectro clínico.

El diagnóstico diferencial del síndrome HaNDL es complejo e incluye migraña con aura, migraña hemipléjica, migraña basilar, así como otras entidades tales como la meningitis viral, la meningitis de Mollaret, y enfermedades infecciosas o neoplásicas.¹⁰ Los estudios de neuroimagen, el análisis del líquido cefalorraquídeo y el curso de la enfermedad ayudan para sustentar el diagnóstico de síndrome HaNDL. En el paciente reportado en este artículo, era factible considerar una parálisis de Todd (post convulsiva). Sin embargo, la repetición de la hemiplejía (días después) en ausencia de crisis recurrentes permitió descartar dicha posibilidad. La patogénesis de las crisis convulsivas en el síndrome HaNDL no se encuentra completamente elucidada, principalmente por la escasez de los casos reportados y por la ausencia de alteraciones paroxísticas en los electroencefalogramas realizados en estos casos.

Desde el punto de vista etiológico, el síndrome HaNDL es de causa desconocida. Anticuerpos contra determinados patógenos han sido descritos en pacientes con este síndrome, en particular anticuerpos contra el virus de Epstein Barr, citomegalovirus, varicela zoster y del herpes virus simple tipo 1.^{1,2,10} A pesar de estos hallazgos, aún no es posible determinar con exactitud el papel etiológico de dichos patógenos. En lo que respecta a tratamiento, diversos agentes antivirales y corticosteroides han sido utilizados en un porcentaje importante de casos; sin embargo,

no es posible establecer su eficacia debido a la naturaleza reversible del síndrome y a que muchos pacientes han mejorado sin tratamiento.

Referencias

1. Al-Chalabi M, Hedge P, Asghar F, et al. Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis syndrome: a comprehensive review of 93 patients from 57 studies. *Cephalalgia*. 2023; 43(4): 3331024231157694. <https://doi.org/10.1177/03331024231157694>
2. Çobam A, Shugaiv E, Tuzun E. Syndrome of headache accompanied with transient neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Noro Psikiatr Ars*. 2013; 50(Suppl 1): S52-S55. <https://doi.org/10.4274/npa.y7228>
3. Trimboli M, Troisi L, Caricato A, et al. Acute confusional state in HaNDL syndrome. *Neurol Sci*. 2023; 44(9): 3017-3028. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06788-8>
4. Fernandes L, Cosgrove J. A case of HaNDL presenting with papilledema. *Headache*. 2020; 60(6): 1196-1197. <https://doi.org/10.1111/head.13787>
5. Chan JW, Cheng C. Complete external ophthalmoplegia in headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) syndrome. *Eye (London)*. 2010; 24(1): 198-199. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.31>
6. Bedoya-Sommerkamp M, Medina-Ranilla J, Chau-Rodríguez V, et al. HaNDL syndrome and seizures: an unusual presentation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022; 223: 107515. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107515>
7. Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology*. 1981; 31(10): 1257-1262. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107515>
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x>
9. Filina T, Feja KN, Tolan RW Jr. An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL Syndrome): case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013; 52(6): 496-502. <https://doi.org/10.1177/0009922813483358>
10. Diener HC, Johansson U, Dodick DW. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder. *Handb Clin Neurol*. 2010; 97: 548-587. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97050-4](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97050-4)

Conflicto de interés: Nada que declarar.

Soporte financiero: Universidad Espíritu Santo – Ecuador.

Absceso cerebral: una entidad poco común en pediatría

Brain abscess: an uncommon entity in pediatrics

Diana Catalina Gómez-Muñoz MD,¹ Darwin Raúl Lara-Botina MD,² Adriana Páez MD,³ Luis Gabriel Vinasco MD⁴

Resumen

El absceso cerebral ocurre rara vez en la edad pediátrica. Es una urgencia neuroquirúrgica con un resultado potencialmente catastrófico, con alto riesgo de déficit neurológico permanente. Con la introducción de imágenes modernas, antibióticos y técnicas quirúrgicas estereotácticas, ha disminuido notablemente la mortalidad. Los síntomas son inespecíficos y pueden variar según la edad del niño, la ubicación, el tamaño, el número y el estadio del absceso, y la fuente primaria de infección. A pesar de la disminución de la mortalidad, el absceso cerebral sigue siendo una enfermedad grave que puede dar lugar a una morbilidad grave o incluso la muerte, si se realiza un diagnóstico tardío o incorrecto, o se trata de forma inadecuada.

Palabras clave: absceso cerebral, antibióticos, pediatría.

Abstract

Brain abscess rarely occurs in children. It is a neurosurgical emergency with a potentially catastrophic outcome, with a high risk of permanent neurological deficit. With the introduction of modern imaging, antibiotics, and stereotactic surgical techniques, mortality has decreased markedly. Symptoms are nonspecific and may vary depending on the child's age, location, size, number, and stage of the abscess, and the primary source of infection. Despite the decline in mortality, brain abscess remains a serious disease that can lead to serious morbidity or even death if diagnosed late, incorrectly diagnosed, or inadequately treated.

Keywords: brain abscess, antibiotics, pediatrics

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

La infección del sistema nervioso central en niños es una ocurrencia relativamente poco común. Los abscesos cerebrales se definen como un proceso supurativo focal del parénquima cerebral, que inicia como un área localizada de cerebritis que posteriormente se convierte en una colección de pus dentro de una cápsula vascularizada.¹⁻³ La verdadera incidencia es difícil de determinar y varía ampliamente según la edad, el estado inmunitario y la ubicación geográfica,⁴ con una incidencia global de cuatro casos por millón de habitantes al año,⁴ con edad media de presentación de cuatro a ocho años,^{4,5} con una relación 1.5 a 3.1 de predilección por el sexo masculino, en lactantes y preescolares, son más comunes los abscesos cerebelares, mientras que, en los escolares y adolescentes, en la región temporal.⁶ El 80% de los abscesos cerebrales presentan un factor predisponente, dentro de

ellos el 30-50% se deben a un foco infeccioso de contigüidad (otitis media, mastoiditis, sinusitis, celulitis orbitaria), el 30% se asocian a bacteriemias (cardiopatía congénita, infección pulmonar e infección odontogénica), el 10% son por inoculación directa y el 10% ocurren en individuos inmunocomprometidos; su diseminación puede darse por vía hematogena o por contigüidad.⁷⁻¹⁰ Son responsables del 2 al 5% de todas las lesiones intracraneales, con una mortalidad del 22 al 53%;⁵ además presentan una elevada morbilidad con secuelas neurológicas hasta en la mitad de los casos,⁶ por lo que es de vital importancia un diagnóstico preciso y tratamiento oportuno.⁴ En este reporte de caso se presenta a un neonato inmunocompetente, con absceso cerebral secundario a celulitis periorbitaria, que requirió manejo antibiótico por 6 semanas, sin intervención quirúrgica, con excelentes resultados.

¹Médico residente de tercer año en pediatría. Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

²Médico general. Universidad de Caldas. Pereira, Risaralda-Colombia.

³Médico neurocirujano, docente de la universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda-Colombia.

⁴Infectólogo pediatra, docente de la universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda-Colombia.

Correspondencia:

Diana Catalina Gómez-Muñoz

Universidad Tecnológica de Pereira, Carrera 27 No 10-02 Barrio Álamos Pereira, Colombia. Teléfono: +573128173095.

E-mail: diana.gomez1@utp.edu.co

Descripción del caso

Presentamos el caso de un neonato de 11 días de nacido, de sexo femenino, de la etnia indígena Emberá chamí, producto de quinto embarazo, se desconoce edad gestacional, antecedentes prenatales, patológicos y familiares, por falta de controles prenatales, parto domiciliario asistido por partera del resguardo indígena, lactancia materna exclusiva, sin esquema de vacunación; acude al servicio de urgencias de unidad primaria local por cuadro clínico de 2 días de evolución caracterizado por fiebre, edema y eritema bpalpebral izquierdo, con lesión pustulosa en arco ciliar izquierdo acompañado de secreción purulenta, al examen físico con datos antropométricos peso 3140 gr, talla 47 cm, PC 33 cm, con quejido respiratorio, aleteo nasal, sin signos de irritación meníngea o compromiso de su estado neurológico, niegan manejo con jaibaná “chamanismo”, por lo que deciden remitir. Ingres a hospital de tercer nivel de la ciudad de Pereira, Colombia, en regular estado general, desnutrida, piel y mucosas pálidas, icterica, con signos de deshidratación, con retracciones subcostal y desaturada. Con estudios iniciales que reportan biometría con leucocitosis (21600 mm³) a expensas de los neutrófilos (14904 mm³), proteína C reactiva elevada (13.9 mg/dl), química sanguínea y electrolitos normales; se decide inicio de cubrimiento empírico con ampicilina y gentamicina, por grupo etario, y traslado a unidad neonatal. Con buena evolución en las primeras 72 horas, posterior a ello presenta pico febril, empeoramiento del estado general y persistencia de la lesión a nivel ciliar izquierdo, con necesidad de escalonamiento a cefepime, y drenaje quirúrgico por parte del servicio de otorrinolaringología y oftalmología conjuntamente, con hallazgo de absceso subperióstico frontal secundario a sinusitis etmoidal, se obtiene 8 ml de material purulento, el cual se envía a estudio, a las 48 horas se recibe resultado de cultivo con aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, con cambio a oxacilina según protocolo institucional. Por sospecha de infección del sistema nervioso central, se realizó resonancia magnética cerebral simple y contrastada en la que se observa absceso cerebral frontal anterior izquierdo laminar y empiema local de 12 cc aproximadamente (ver Figura 1), como parte de la evaluación multidisciplinaria es evaluada por neurocirugía, quien descarta manejo quirúrgico e indica según el perfil de sensibilidad microbiológico continuar con igual antibiótico por 6 semanas. Se traslada a sala general de pediatría con estrecha vigilancia del estado neurológico, con una evolución clínica estable y favorable; un día antes de finalizar el tratamiento, se toma resonancia magnética cerebral de evaluación, que mostró resolución completa del absceso encefálico, sin signos de recidiva o complicación, por lo que se decide dar egreso, con órdenes de control por los servicios de pediatría y neurocirugía. Se desconoce la presencia de secuelas a mediano y largo plazo por falta de asistencia a controles.

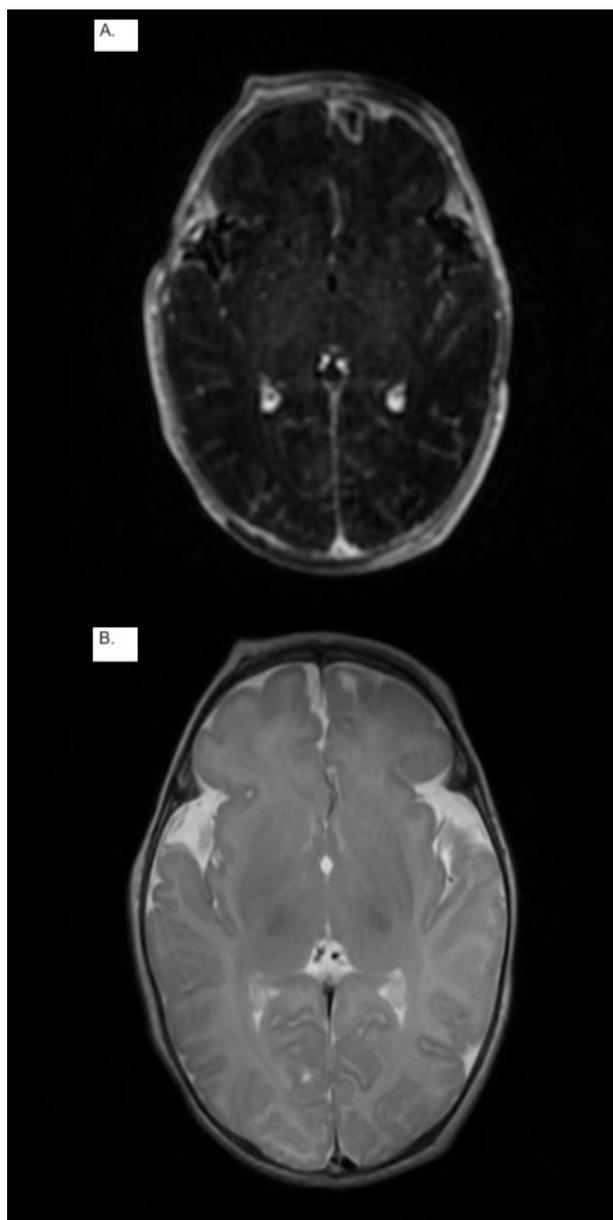


Figura 1. A. Resonancia magnética cerebral simple B. Resonancia magnética cerebral contrastada, en las que se observa absceso cerebral frontal anterior izquierdo laminar y empiema local de 12 cc.

Discusión y conclusiones

Los abscesos cerebrales se definen como un proceso supurativo focal del parénquima cerebral, que inicia como un área localizada de cerebritis que posteriormente se convierte en una colección de pus dentro de una cápsula vascularizada,¹⁻³ es una enfermedad grave e infrecuente en niños.¹¹ En etapas iniciales puede ser asintomático, los hallazgos clínicos pueden ser inespecíficos, leves o graves, y pueden estar influenciados por la edad del paciente, el estadio, el tamaño, número y la ubicación del absceso, la presencia de meningitis y el estado inmunario,¹² el 80% de los abscesos cerebrales presentan un

factor predisponente y el resto son idiopáticos, dentro de los factores predisponentes, el 30-50% se deben a un foco infeccioso de contigüidad (otitis media, mastoiditis, sinusitis, celulitis orbitaria), el 30% se asocian a bacteriemias (cardiopatía congénita, infección pulmonar e infección odontogénica), el 10% son por inoculación directa y el 10% ocurren en individuos inmunocomprometidos, y su diseminación puede darse por vía hematológica o por contigüidad.⁷⁻¹⁰ Los patógenos aislados con mayor frecuencia pertenecen a estreptococos spp, *Staphylococcus* spp. y bacterias gram-negativas,^{12,13} en el que se destaca el estreptococo spp del grupo viridans, principal agente encontrado en los casos de sinusitis paranasal, otitis y celulitis periorbitaria, que a la vez son las condiciones predisponentes más frecuentes;⁸ hasta en un 30% puede ser polimicrobianos y, entre el 10 al 30%, puede no haber aislamiento microbiológico.¹⁴

Los síntomas están relacionados con el aumento de la presión intracraneal, y son secundarios a los efectos focales de la masa,¹⁴ la tríada clásica de fiebre, cefalea y signos neurológicos focales (ver tabla 1) se observó en menos del 50% de los pacientes,^{12,13} siendo la cefalea el síntoma más común, visto en un 50 a 60%, la fiebre se ha reportado hasta un 30% de los casos, y los signos neurológicos de focalización hasta el 50%, otros síntomas inespecíficos que se presentan son letargia, malestar general, irritabilidad, náuseas y vómito.^{15,16} El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, que por lo general está precedido de un foco séptico cercano o a distancia, el cual se complementa con un estudio de imagen;¹⁷ los recién nacidos a menudo experimentan un curso más complicado en el contexto de la cerebritis con edema significativo con efecto de masa focal, formación deficiente de la cápsula, progresión rápida y preferencia por la sustancia blanca periventricular, con mayor tendencia a la ruptura de los abscesos periventriculares en comparación con los pacientes de mayor edad. Las técnicas de neuroimagen, permiten confirmar el diagnóstico y determinar la localización, el número de lesiones;¹⁸ la tomografía computarizada ha demostrado tener muchas ventajas, se puede realizar en el servicio de urgencias, lo que posibilita un diagnóstico inmediato, permitiendo identificar las fases capsulares, como lesiones centralmente hipodensas, con realce en forma de anillo en la periferia, que típicamente están rodeadas por un extenso edema hipodenso vasogénico, además es útil para determinar la ubicación, el tamaño, los efectos de masa, el número, y proporciona información sobre la posible causa, explorando los senos paranasales y la mastoides;^{18,19} la resonancia magnética es la modalidad de imagen más sensible y específica empleada en la evaluación de abscesos intracerebrales, esta técnica no se aconseja de forma rutinaria en paciente gravemente enfermo, los hallazgos típicos incluyen una masa redonda con fuerte realce periférico después de la

Table 1. Signos neurológicos

Signos neurológicos	Prevalencia (%)
Hemiparesia	44
Convulsiones	20-30
Disartria	20
Parálisis de pares craneales	10
Ataxia	6

Fuente: autores

administración de gadolinio, prolongación T2 central y extenso edema vasogénico circundante, además, la cápsula del absceso suele ser hiperintensa en las imágenes potenciadas en T1 e hipointensas en las potenciadas en T2.¹⁹ Actualmente, no se recomienda la realización de punción lumbar, por riesgo de herniación foramenal o transtentorial e hipertensión endocraneana. El diagnóstico etiológico se realiza del cultivo del material drenado del absceso cerebral.²⁰

El tratamiento antibiótico combinado con la cirugía es el abordaje estándar, se recomienda la intervención quirúrgica temprana, dado que el drenaje quirúrgico tardío se asocia a una alta morbilidad y mortalidad;²¹ algunos casos pueden ser manejados sin cirugía, como los abscesos menores de 2 a 3 cm de diámetro con microorganismo conocido, abscesos múltiples de localización difícilmente abordable, meningitis concomitante, estabilidad neurológica con alto riesgo de complicación quirúrgica.²² El uso de corticosteroides ha suscitado controversias, algunos autores opinan que su uso se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad, con una menor penetración de los antibióticos, inhibición de la migración de leucocitos, retraso en la formación de la cápsula, con mayor riesgo de ruptura intraventricular y reducción de las defensas del huésped, sin embargo, un metaanálisis reciente indicó que la administración de dexametasona no aumenta la mortalidad.²³ El uso de antibiótico empírico se basa en el tipo de huésped, edad, factores predisponentes, epidemiología microbiológica local y probable origen de la infección,⁸ según recomendaciones, el esquema más utilizado, es cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) sola o asociada solo con metronidazol, o con metronidazol más otros fármacos, como vancomicina cuando existe una alta sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina.^{8,12} Según la mejoría clínica y de las imágenes, la duración del tratamiento antibiótico es de 6 a 8 semanas, valorando el cambio a la vía oral, si es el caso. Debido a la gran proporción de abscesos polimicrobianos (> 30%), se recomienda continuar con cobertura para anaerobios durante todo el tratamiento, aun con aislamiento.²³ Los estudios de imagen se deben realizar semanalmente para valorar la eficacia del tratamiento, en el que se debe observar disminución del tamaño de la lesión, entre 1 a 4 semanas con terapia antibiótica o en

combinación con aspiración por estereotaxia, del edema y del efecto de masa. La resolución radiológica completa del absceso puede tardar 12 a 16 semanas, y el área de contraste residual puede continuar durante 6 a 9 meses posterior al tratamiento.²² El seguimiento de los pacientes pediátricos con abscesos cerebrales es semanal durante las primeras 2 semanas posteriores al egreso. Los estudios de imagen se solicitan cada 2 semanas hasta que se presenta la resolución radiológica. Una vez resuelto, se deben realizar controles de imagen cada 3 a 4 meses durante 1 año, valorando si presentan recurrencias de la infección.²³

Antes del advenimiento de los antibióticos, los abscesos intracerebrales se asociaron con una tasa de mortalidad del 40% y 60%. Hoy en día, con un amplio espectro de opciones antimicrobianas y técnicas neuroquirúrgicas modernas, la mortalidad ha disminuido significativamente, sin embargo, entre el 4% y 12% de los niños afectados aún mueren;²⁴ la tasa de secuelas neurológicas adversas sigue siendo alta, el pronóstico depende en gran medida del diagnóstico y tratamiento temprano,²⁵ alrededor del 75% de los pacientes con abscesos cerebrales se recuperan sin secuelas, en algunas series, se describen entre el 40% al 45%, entre las que se destacan en orden de frecuencia las convulsiones, hemiparesia, retraso en el desarrollo, hemianopsia e hidrocefalia.^{26,27}

En conclusión, el absceso cerebral es una patología poco común en niños con una alta morbilidad, a menudo relacionada con una presentación tardía y, por lo tanto, representa un desafío para la salud pública. El manejo exitoso del absceso cerebral infantil con un resultado aceptable requiere de un alto índice de sospecha para el diagnóstico e intervención temprana. El uso racional de la terapia antimicrobiana y la adaptación de la tecnología disponible, han mejorado el pronóstico en la actualidad.

Referencias

1. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2017; 38:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.12.035>
2. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Pyogenic brain abscess in Thailand. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(6):245–248. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.97200>
3. Tonon E, Scotton PG, Gallucci M, Vaglia A. Brain abscess: clinical aspects of 100 patients. *Int J Infect Dis*. 2015; 10(2): 103–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.04.003>
4. Borrego Domínguez RR, Navarro Gómez M, Gómez-Camperá JA, Carreras Fernández J. Absceso cerebral infantil. *An Pediatr Barc*. 2005;63(3):253–8. <https://doi.org/10.1157/13078490>
5. Shachor-Meyouhas Y, Bar-Joseph G, Guilburd JN, et al. Brain abscess in children-epidemiology, predisposing factors and management in the modern medicine era. *Acta Pediatr*. 2010;99(8):1163–7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01780.x>
6. Karunakaran R, Marret MJ, Hassan H, Puthuchery SD. *Eikenella corrodens* from a brain abscess. *Malays J Pathol*. 2004; 26:49–52. PMID:16190107
7. Cole TS, Clark ME, Jenkins AJ, Clark JE. Pediatric focal intracranial suppuration: a UK single-center experience. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(12):2109–14. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1877-7>
8. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D, Coxon L, Riordan A, Demetriades AK, et al. Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):129–35. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182748d6e>
9. Moazzam AA, Rajagopal SM, Sedghizadeh PP, Zada G, Habibian M. Intracranial bacterial infections of oral origin. *J Clin Neurosci*. 2015;22(5):800–6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.11.015>
10. Prasad KN, Mishra AM, Gupta D, Husain N, Husain M, Gupta RK. Analysis of microbial etiology and mortality in patients with brain abscess. *J Infect*. 2006;53(4):221–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.12.002>
11. Zhang Z, Cai X, Li J, Kang X, Wang H, Zhang L, et al. Retrospective analysis of 620 cases of brain abscess in Chinese patients in a single center over a 62-year period. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(4):733–9. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2741-4>
12. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;82(9):806–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000172>
13. Laulajainen-Hongisto A, Lempinen L, Färkkilä E, Saat R, Markkola A, Leskinen K, et al. Intracranial abscesses over the last four decades; changes in etiology, diagnostics, treatment and outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48: 310–316. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1113557>
14. Jadavji T, Humphreys RP, Prober CG. Brain abscess in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 1985; 4(4): 394–398. <https://doi.org/10.1097/00006454-198507000-00013>
15. Cabrera CE, Deutsch ES, Eppes S, Lawless S, Cook S, O'Reilly RC, et al. Increased incidence of head and neck abscesses in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):176–81. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.003>
16. Sáez-Llorens X. Brain abscess in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(2):108–14. <https://doi.org/10.1053/spid.2003.127227>
17. Slazinski T. Brain abscess. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(3):381–8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2013.04.001>
18. Takeuchi H, Fajita Y, Ogawa H, et al. Multiple brain abscesses in neonate caused by *Edwardsiella tarda*: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009; 49 (2): 85–9. <https://doi.org/10.2176/nmc.49.85>

19. Gaviani P, Schwartz RB, Hedley-Whyte ET, Ligon KL, Robase A, Schaefer P, et al. Diffusion-weighted imaging of fungal cerebral infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1115-21. PMID: 15891169
20. Weinberg GA. Brain Abscess. *Pediatr Rev*. 2018;39(5):270-272. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0147>
21. Atiq M, Ahmed US, Allana SS, Chishti KN. Brain abscess in children. *Indian J Pediatr*. 2006; 73(5): 401–4. <https://doi.org/10.1007/BF02758560>
22. Brizuela M, Pérez G, Martiren S, et al. Absceso cerebral en niños: experiencia en diez años en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(04): e230-e232. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.e230>
23. Simjian T, Muskens IS, Lamba N, Yunusa I, Wong K, Veronneau R, et al. Dexamethasone administration and mortality in patients with brain abscess: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018; 115:257-263. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.130>
24. Arlotti M, Grossi P, Pea F, Tomei G, Vullo V, De Rosa FG, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis*. 2010;14: S79-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.010>
25. Pan S, Lin S, Lin J, Chen S, Lin Z. Multiple brain abscesses in an extremely preterm infant and a 12-year follow up: a case report. *Ital J Pediatr*. 2022; 48(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01294-7>
26. Canpolat M, Ceylan O, Per H, Koc G, Turturk A, Kumandas S, et al. Brain abscesses in children: results of 24 children from a reference center in central Anatolia, Turkey. *J Child Neurol*. 2015;30(4):458-67. <https://doi.org/10.1177/0883073814549247>
27. Frazier JL, Ahn ES, Jallo GI. Management of brain abscesses in children. *Neurosurg Focus*. 2008;24(6): E8. <https://doi.org/10.3171/FOC/2008/24/6/E8>

Conflictos de interés: los autores no tienen conflictos de interés para declarar

Fuentes de financiación: ninguna

Parkinsonismo y deterioro cognitivo rápidamente progresivo en un paciente con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido triple positivo

Parkinsonism and rapidly progressive cognitive decline in a patient with systemic lupus erythematosus and triple-positive antiphospholipid syndrome

Carlos Alberto Guzmán-Serrano¹, Verónica Gómez Narvaez¹, Andrés Felipe Cárdenas², Claudia Lucía Moreno López³

Resumen

Antecedentes: La asociación entre el parkinsonismo y el lupus eritematoso sistémico está insuficientemente descrita y, hasta la fecha, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no están completamente establecidos, abarcando desde alteraciones vasculares hasta fenómenos inmunomediados. El análisis de la literatura identificó solo 28 casos de parkinsonismo en pacientes con lupus eritematoso sistémico, destacando la limitada atención a estas asociaciones y sus respectivos enfoques terapéuticos.

Reporte de Caso: Presentamos el caso de un paciente con una presentación atípica de lupus eritematoso sistémico y un diagnóstico de síndrome antifosfolípido triple positivo. A pesar de la ausencia de actividad lúpica, el paciente desarrolló síntomas de parkinsonismo y un rápido declive cognitivo. No se encontraron otras causas subyacentes ni eventos trombóticos en la imagen cerebral que explicaran la presentación clínica atípica. La administración simultánea de terapia inmunosupresora y levodopa/carbidopa resultó en una mejora de los síntomas.

Conclusión: Se ha realizado una investigación insuficiente sobre la correlación entre el lupus eritematoso sistémico y el parkinsonismo, principalmente debido a su aparentemente baja incidencia en la literatura médica. Por lo tanto, este informe de caso ofrece perspectivas adicionales sobre esta asociación, sentando posiblemente las bases para futuros estudios estructurados y bien diseñados. La eficacia de la levodopa y la terapia inmunosupresora en el tratamiento de estos pacientes sigue siendo incierta y requiere una investigación adicional.

Palabras clave: Parkinsonismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, autoinmunidad

Abstract

Background: The association between parkinsonism and systemic lupus erythematosus is inadequately described, and to date, the underlying pathophysiological mechanisms are not fully established, ranging from vascular impairments to immunomediated phenomena. Literature analysis identified only 28 cases of parkinsonism in patients with systemic lupus erythematosus, underscoring the limited attention to these associations and their respective therapeutic approaches.

Case Report: We present a case of a patient with an atypical presentation of systemic lupus erythematosus and a diagnosis of triple-positive antiphospholipid syndrome. Despite the absence of lupus activity, the patient developed symptoms of parkinsonism and rapidly progressive cognitive decline. No other underlying causes or thrombotic events in brain imaging were found to explain the atypical clinical presentation. Simultaneous administration of immunosuppressive therapy and levodopa/carbidopa resulted in symptom improvement.

Conclusion: Insufficient research has been conducted on the correlation between systemic lupus erythematosus and parkinsonism, primarily due to its seemingly low incidence in the medical literature. Consequently, this case report offers additional insights into this association, potentially laying the groundwork for future structured and well-designed studies. The efficacy of levodopa and immunosuppressive therapy in treating these patients remains uncertain and necessitates further investigation.

Keywords: Parkinsonism, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, autoimmunity

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Médico General, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

²Residente de Neurología Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

³Médico y neurólogo de la Universidad del Rosario; especialista en Trastornos del Movimiento, Hospital Clinic de Barcelona.

Correspondencia:

Carlos Alberto Guzmán-Serrano

Pontificia Universidad Javeriana - Cra. 7 #40 - 62, Bogotá, Colombia

Teléfono de Contacto: + 57 (302) 287 5396

E-mail: carlosgs@javerianacali.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0431-8035>

Introducción

El parkinsonismo corresponde a un síndrome clínico que forma parte de un grupo de enfermedades neurodegenerativas que presentan los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson: bradicinesia, ataxia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural.¹ Su etiología es variable, asociándose principalmente con la enfermedad de Parkinson en el 80% de los casos, mientras que en el 20%, puede ser inducido por medicamentos, toxinas, trastornos vasculares, tumores, autoinmunidad, entre otros.^{1,2}

Por otro lado, el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica que puede afectar el sistema nervioso central y periférico.^{3,4} Esto puede ocurrir en hasta en un 40% de los pacientes, desde manifestaciones clínicas leves como dolores de cabeza o deterioro cognitivo leve hasta un compromiso más severo asociado con convulsiones, parkinsonismo, enfermedad cerebrovascular o coma.^{5,6} Aunque se espera el compromiso del sistema nervioso central durante los períodos de alta actividad lúpica, estas manifestaciones clínicas pueden ocurrir en cualquier momento, ya sea como una presentación focal, generalmente mediada por eventos trombóticos relacionados con el síndrome antifosfolípido (SAF), o como una presentación difusa con mecanismos multifactoriales.^{4,5}

El objetivo de este artículo es presentar un caso clínico y discutir la asociación existente entre el LES y el parkinsonismo.

Reporte de caso

Un paciente de 50 años sin antecedentes médicos significativos presentó un cuadro clínico que evolucionó durante

4 meses, caracterizado por una disminución generalizada de los movimientos, inestabilidad al caminar, hipofonía y alteraciones en la memoria y funciones ejecutivas. En la exploración física, el paciente estaba desorientado, presentaba bradifrenia, deterioro de la memoria de trabajo y la función ejecutiva. Además, se documentó hipofonía, hipomimia y movimientos sacádicos lentos en el plano horizontal. Se observó rigidez en las cuatro extremidades, más pronunciada en el lado izquierdo, junto con bradicinesia y temblores en reposo y posturales, también más acentuados en el lado izquierdo. El paciente mostraba una marcha festinante con bloqueos, dificultades al girar y disminución del balanceo de los brazos. También se observaron lesiones petequiales en ambas extremidades inferiores.

Los hallazgos significativos en los resultados incluyeron niveles elevados de anticuerpos antinucleares, niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgM y Beta 2 glucoproteína IgM, así como la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anti-DNA positivos. Otros estudios séricos, como los niveles de C3, niveles de C4, anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico y anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles, fueron negativos. El análisis del líquido cefalorraquídeo no mostró anomalías, y los resultados de anticuerpos relacionados con la encefalitis autoinmunitaria y citometría de flujo no mostraron anomalías. La resonancia magnética reveló una leucoencefalopatía bilateral extensa no realzada (Figura 1).

Se consideró una presentación atípica de LES y SAF triple seropositivo, junto con parkinsonismo secundario. Se inició un tratamiento inmunosupresor con hidroxiquina y pulsos de metilprednisolona. También se

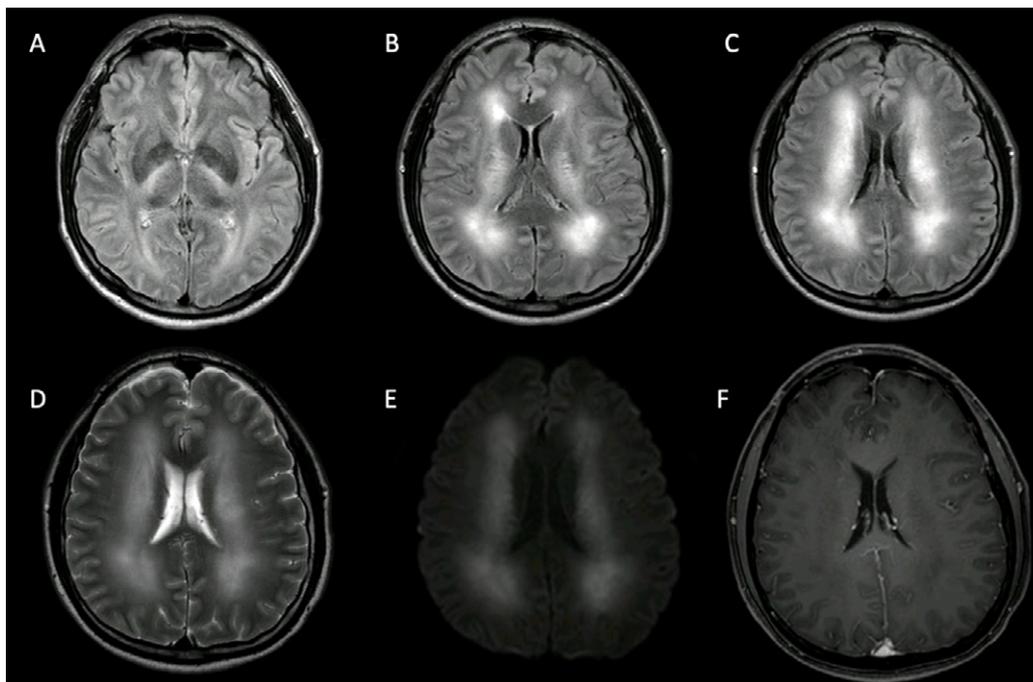


Figura 1. Leucoencefalopatía extensa bilateral y simétrica que confluye en el parénquima cerebral con aumento difuso de la intensidad de la señal en secuencias ponderadas en FLAIR (A, B, C) y T2 (D), con restricción significativa del movimiento del agua en secuencias ponderadas en difusión (E) sin áreas realzadas después de la administración intravenosa de contraste (F).

inició un tratamiento sintomático con levodopa/carbidopa 250/25 mg tres veces al día, mostrando mejoría en la velocidad, rigidez y ejecución de tareas motoras para el quinto día de tratamiento. El paciente recibió tratamiento ambulatorio con ciclofosfamida 1 g mensual durante 6 ciclos, lo que resultó en una mejora progresiva en las funciones cognitivas superiores y el parkinsonismo, lo que permitió la suspensión de levodopa/carbidopa.

Discusión

Aunque se considera que la fisiopatología del parkinsonismo en el LES es multifactorial, los mecanismos involucrados aún no están completamente establecidos. Dado que la mayoría de los casos informados en la literatura médica presentaban actividad lúpica, se sospecha que pueden estar involucrados fenómenos vasculares e inmunomediados.⁷⁻⁹ En este sentido, se ha propuesto la presencia de anticuerpos dopaminérgicos que afectan a las neuronas dopaminérgicas ubicadas en los ganglios basales y la sustancia negra.^{8,10} De manera similar, la existencia de mediadores inflamatorios resultantes del proceso de la enfermedad se asocia con neurotoxicidad, desencadenando daño y mayor degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Este fenómeno podría explicar la ausencia de infartos en los ganglios basales en pacientes con parkinsonismo y estudios de imágenes complementarias sin hallazgos significativos.⁷⁻¹⁰ Por otro lado, la microangiopatía, la trombosis microvascular y la vasculitis de pequeños vasos se consideran fenómenos asociados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estos fenómenos pueden provocar múltiples infartos en los ganglios basales, causando alteraciones a nivel de las vías motoras.¹⁰

Según Wantaneeayawong et al. (2022), se identificaron un total de 28 casos de parkinsonismo en pacientes con LES durante un análisis exhaustivo de la literatura.⁷ Se informa que la presencia de trastornos del movimiento dentro del espectro del LES es de aproximadamente entre el 0,7% y el 1%,^{7,8} siendo la corea, la rigidez y la bradicinesia los síntomas más frecuentes.⁹ El parkinsonismo asociado con el LES tiende a ocurrir en una población joven o en aquellos con fenotipos atípicos de la enfermedad, donde hasta el 30% de los casos manifiestan ambas enfermedades casi simultáneamente.^{9,11} En este grupo de pacientes con LES, el parkinsonismo tuvo principalmente un inicio subagudo y, en menor medida, un inicio agudo. En todos los casos, se presentaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, el 70% tenía anticuerpos anti-ADN de doble cadena positivos y el 40% tenía anticuerpos anticardiolipina positivos.¹¹ En todos los casos informados de parkinsonismo con LES, los pacientes mostraron mejoría después de la administración de terapia inmunosupresora y tratamiento óptimo del LES activo. Ocasionalmente, esto se combinó con agonistas dopaminérgicos, siendo un solo caso el que informó que el uso exclusivo de levodopa fue

suficiente para la resolución sintomática.^{7,8,10,11} Dada la falta de investigaciones de alta calidad sobre el tratamiento del LES con parkinsonismo, a pesar de que la mayoría de los casos mejora con la terapia inmunosupresora, queda incierto el papel de la levodopa en pacientes que experimentaron mejoría con su uso exclusivo.

En este informe de caso, se observa a un paciente adulto con una presentación atípica de LES y síndrome antifosfolípido triple positivo. A pesar de la ausencia de actividad aparente en el momento de la evaluación, el paciente presenta síntomas compatibles con parkinsonismo y deterioro cognitivo. Si bien el parkinsonismo en el LES es poco común y tiende a ocurrir durante períodos de actividad lúpica, también hay evidencia que describe su inicio incluso durante fases inactivas. El paciente mostró mejoría sintomática con casi una resolución completa de los síntomas después de la administración de terapia inmunosupresora junto con levodopa/carbidopa, una respuesta que se alinea con los hallazgos en la literatura revisada. Sin embargo, es notable el deterioro cognitivo progresivo experimentado por el paciente simultáneamente con el inicio de los síntomas, y este declive cognitivo también está mostrando mejora con la terapia inmunosupresora.

Conclusión

En conclusión, la relación entre el parkinsonismo y el LES debería ser un tema de interés en la literatura médica, especialmente debido a su baja tasa de informes hasta la fecha. Es crucial fomentar la investigación sobre este tema para obtener una mejor comprensión de la fisiopatología del parkinsonismo en el LES y, de esta manera, desarrollar enfoques terapéuticos nuevos basados en evidencia. Aunque se ha enfatizado la importancia de la actividad lúpica y las anomalías en las imágenes cerebrales para correlacionar ambas condiciones, es esencial reconocer que estas no son condiciones obligatorias para la asociación. Actualmente, el cuidado de estos pacientes se basa en la información proporcionada en informes de casos y revisiones de diversos autores. En el caso presente, la inmunosupresión y el tratamiento óptimo para el LES activo, junto con agentes dopaminérgicos, revirtieron los síntomas motores y mejoraron los dominios atencionales, amnésicos, práxicos, de pensamiento y de lenguaje.

Referencias

1. Shrimanker I, Tadi P, Sánchez-Manso JC. Parkinsonism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542224/>
2. Xing F, Marsili L, Truong DD. Parkinsonism in viral, paraneoplastic, and autoimmune diseases. *J Neurol Sci.* 2022 Feb;433:120014. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120014>

3. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
4. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Mar;32(2):152–8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000682>
5. Lapidés DA, McDonald MM. Inflammatory Manifestations of Systemic Diseases in the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(9):26. <https://doi.org/10.1007/s11940-020-00636-2>
6. Chang CK, Mohd Noh M, Liew Sat Lin C, Payus AO. Unusual Presentation of Cerebral Lupus: A Case Report of Parkinsonism in Cerebral Lupus. *Case Rep Neurol*. 2021;13(3):591–4. <https://doi.org/10.1159%2F000518912>
7. Wantaneeyawong C, Kasitanon N, Kumchana K, Louthrenoo W. Acute parkinsonism in patients with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2022 Sep 2;132(9):868–73. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1847106>
8. Mv P, Maikap D, Padhan P. Parkinsonism as the presenting manifestation of lupus: A case-based review. *Lupus*. 2023 Jul;32(8):1001–7. <https://doi.org/10.1177/09612033231181636>
9. Barba C, Alexopoulos H. Parkinsonism in autoimmune diseases. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2023 Nov 1]. p. 419–52. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.015>
10. Pooja Deepak, Memon RS, Tariq F, Ahmed H, Shaheen Bhatti. Systemic Lupus Erythematosus with Secondary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Acute Parkinsonism: A Case Report. *J Pak Med Assoc*. 2022 Jan 5;71(12). <https://doi.org/10.47391/JPMA.1193>
11. Menozzi E, Mulroy E, Akbarian-Tefaghi L, Bhatia KP, Balint B. Movement disorders in systemic autoimmune diseases: Clinical spectrum, ancillary investigations, pathophysiological considerations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Jul;88:116–28. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.05.026>

Síndrome de RETT: Abordaje desde la fisioterapia y terapia conductual

RETT syndrome: Approach from physiotherapy and behavioral therapy

Piedad Rocío Lerma-Castaño,¹ Elizabeth Roldán-González,² Sonia Carolina Mantilla-Tolosa,³
Julie Paulina Hernández-Cachaya,⁴ Luisa Fernanda Romaña-Cabrera⁵

Resumen

Propósito: El síndrome de Rett es considerado un trastorno en el desarrollo neurológico, con regresión tardía. Su principal manifestación clínica es el retraso progresivo de habilidades motoras y del lenguaje ya adquiridos, acompañado de rigidez y movimientos estereotipados en las manos. El objetivo de este reporte de caso fue identificar los efectos de una intervención fisioterapéutica combinada con terapia de conducta en una paciente con síndrome de Rett.

Presentación del caso: Se presenta el caso de una niña de 10 años con diagnóstico médico síndrome de Rett, etapa III, o también llamada etapa de estabilización o pseudo-estacionaria. Se aplicó fisioterapia y terapia conductual 3 veces a la semana, con sesiones de 45 minutos de duración por un periodo de 12 meses de tratamiento.

Resultados: Se lograron cambios en la función motora gruesa, las reacciones de equilibrio, enderezamiento, en la habilidad de sortear obstáculos y seguimiento de instrucciones; estas habilidades se conservaron por 6 semanas (al final del tratamiento), y nuevamente se evidencia, la regresión de las funciones psicomotoras, lo cual puede deberse a las características propias del síndrome.

Conclusión: Los resultados obtenidos sugieren que la combinación de la fisioterapia con terapia conductual genera cambios positivos en la función motora gruesa y la conducta en niñas con síndrome de Rett.

Palabras clave: Síndrome de Rett, lenguaje infantil, terapias de la conducta cognitiva, fisioterapia, estudio de caso.

Abstract

Purpose: Rett syndrome is considered a neurodevelopmental disorder with late regression, its main clinical manifestation is the progressive delay of already acquired motor and language skills, accompanied by rigidity and stereotyped hand movements. The aim of this case report was to identify the effects of a physiotherapeutic intervention combined with behavioral therapy in a patient with Rett syndrome.

Case presentation: We present the case of a 10-year-old girl with a medical diagnosis of Rett syndrome, stage III, or also called stabilization or pseudo-stationary stage. Physiotherapy and behavioral therapy were applied 3 times a week, with 45-minute sessions for a period of 12 months of treatment.

Results: Changes were achieved in gross motor function, balance reactions, straightening, in the ability to avoid obstacles and follow instructions; these skills were preserved for 6 weeks (at the end of treatment), and again, the regression of psychomotor functions is evidenced, which may be due to the characteristics of the syndrome.

Conclusion: the results obtained suggest that the combination of physiotherapy with behavioral therapy generates positive changes in gross motor function and behavior in girls with Rett syndrome.

Keywords: Rett syndrome, Child language, cognitive behavioral therapy, physical therapy, a case report.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Magister en Neurorehabilitación, Fundación Universitaria María Cano, Neiva, Huila, Colombia

²Magister en Neurorehabilitación, Fundación Universitaria María Cano, Popayán, Cauca, Colombia

³Doctora en Ejercicio Físico, Fisioterapia y Salud, Universidad de Pamplona, Pamplona, Norte de Santander, Colombia

⁴Psicóloga, IPS Aprender Centro de Rehabilitación Neurológica y Comportamental, Neiva, Huila, Colombia

⁵Fisioterapeuta, Magister en Administración de Sistemas de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Neiva, Huila, Colombia

Correspondencia:

Piedad Rocío Lerma-Castaño

Contacto: (57) 3215470008

Calle 21 8-B 15 Barrio Tenerife

Neiva Huila, Colombia

E-mail: pirlecast28@gmail.com

Introducción

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno en el desarrollo neurológico infantil que afecta fundamentalmente a niñas de todas las razas y cursa secundariamente con autismo. Fue descrito en 1966 por Andreas Rett y se caracteriza por un deterioro progresivo del sistema nervioso central (SNC) que aparece en la primera infancia y cursa con pérdida de las habilidades motoras y de la comunicación, aparición de un estado autista con automatismos, retraso para alcanzar las habilidades psicomotrices propias de la edad, microcefalia, convulsiones y retraso mental.^{1,2} Es una condición poco frecuente, que afecta aproximadamente 1 de cada 10.000 mujeres y es causada por mutaciones espontáneas en el gen MECP2, ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28); el cual codifica la proteína de unión a metil-CpG 2 (MeCP2), que participa en la regulación de la transcripción de otros genes para el desarrollo sináptico y mantenimiento, importantes para el aprendizaje y la memoria.³

Actualmente se conocen 5 formas clínicas de síndrome de Rett, una clásica y el resto atípicas, que comprometen de manera general la habilidad manual, el lenguaje y la motricidad amplia, unida a la aparición de estereotipias y epilepsia precoz.⁴

No existe cura o terapia efectiva para el manejo de este síndrome. Sin embargo, para retrasar la aparición de los signos clínicos, se requiere de un tratamiento interdisciplinario. Aunque se encuentra poca información sobre su abordaje, la fisioterapia y la terapia conductual basada en el Análisis de Comportamiento Aplicado (ABA),⁵ desempeñan un rol fundamental en los procesos de rehabilitación de estos niños. El objetivo del presente reporte de caso fue identificar los efectos de la fisioterapia y la terapia conductual ABA en la función motora gruesa y la conducta de una niña con síndrome de Rett.

Descripción del caso

Niña de 10 años de edad con diagnóstico médico síndrome de Rett, de estrato socioeconómico bajo. Nació a las 32 semanas de gestación, con antecedentes de desarrollo dentro de los parámetros esperados: control cefálico a los 3 meses, a los 6 meses inició gateo y la marcha a los 15 meses. Su audición y lenguaje e interacción social fueron normales hasta los 3 años. Según reporte de la historia clínica, a la edad de 3 años la niña presentó un episodio de crisis epiléptica tónico clónica generalizada de aproximadamente 3 a 4 minutos de duración con una frecuencia de 4 crisis diarias. Fue remitida al servicio de urgencias y hospitalizada por 5 días. Inició tratamiento farmacológico con medicamento antiepiléptico carbamazepina de 60 mg/ día. A la semana de alta hospitalaria, los padres observaron cambios en su desarrollo motor grueso

y fino, alteraciones de la marcha, pérdida del lenguaje que fueron empeorando de manera progresiva.

Según reporte de historia clínica, a la edad de 5 años inició tratamiento con fonoaudiología, terapia ocupacional y fisioterapia convencional (movilizaciones pasivas, estiramientos) 2 veces por semana, sin evidenciar evolución relevante. A la edad de 8 años se realizó electroencefalograma bajo la técnica de privación de sueño sin medicamentos, que arrojó como resultado desorganización de los ritmos de fondo, presencia de punta trifásica sobre regiones frontocentrales derechas, presencia de actividad paroxística focal y pérdida de los ritmos de fondo.

Evaluación inicial por neuropsicología – conducta

Se realizó evaluación con escala de conducta diseñada y adaptada por las neuropsicólogas de la Institución Prestadora de Salud (IPS) Aprender (Tabla1). Los resultados arrojaron limitación en las habilidades de disposición para el aprendizaje, mirar, escuchar, seguimiento de instrucciones, imitación verbal, trabajo doméstico y autonomía.

Evaluación por fisioterapia

En la evaluación por fisioterapia se encontraron signos característicos del síndrome de Rett como movimientos estereotipados en las manos, similar a la acción motora de lavado de manos, pérdida de la función motora de las manos, temblores ocasionales en miembros superiores e inferiores, episodios de risa o gritos inmotivados, deformidades a nivel de cuello de pies y rigidez generalizada.⁶

La función motora gruesa se evaluó mediante grabación de videos y la aplicación de la Escala Abreviada de Desarrollo (EAD-3).⁷ A partir de la evaluación, se determinó una alta probabilidad de experimentar retraso en el desarrollo de la motricidad gruesa y finoadaptativa. A partir del análisis de los videos se identificaron limitaciones en las habilidades motoras gruesas como gatear, adoptar posición sedente en silla y colchoneta, ponerse de pie sin apoyo, correr, saltar, trepar, lanzar la pelota, agarrar, subir y bajar escaleras. En la evaluación de la marcha, se observó aumento de la base de sustentación y alteración en las fases y sus determinantes con balanceo de un lado a otro, alteraciones de la coordinación e inestabilidad y en las actividades de la motricidad fino-adaptativa se observó pérdida de la función motora de las manos.

Descripción de la intervención

Se inició trabajo simultáneo entre fisioterapia y terapia conductual con objetivos terapéuticos que incluían incrementar las habilidades de disposición para el aprendizaje, adquirir habilidades para la ejecución de actividades cotidianas, vida diaria e incrementar autonomía.

Terapia conductual

Desde la terapia conductual, se trabajó con el método Análisis de Comportamiento Aplicado (ABA) enfocado en el moldeamiento de la conducta. Se establecieron pasos y tareas para proporcionar oportunidades de aplicar las habilidades aprendidas en diferentes escenarios y entornos y mejorar la capacidad de aprender, desarrollar habilidades para la vida y función de forma independiente;⁵ a partir de las necesidades básicas: alimentación, vestido, afecto; entre otras.

Las sesiones de tratamiento se enfocaron en tareas de disposición para el aprendizaje mediante actividad en mesa con ayuda de fichas, cubos, rompecabezas, alimentos entre otros; enfocándose en el mantenimiento de la posición sentada con espalda recta, establecimiento de contacto visual espontáneo ante la orden del terapeuta de conducta.

Durante un tiempo de 5 minutos, se trabajaba la habilidad de mirar, mediante la presentación de objetos de uso cotidiano como cuchara, taza, cepillo de dientes, prendas de vestir, así como las partes de su cuerpo. Por otra parte, se realizaba estimulación con sonidos de instrumentos musicales, de manera que se promoviera la búsqueda de la fuente sonora, monitoreando si la niña realizaba el movimiento necesario para rastrear el sonido.

Respecto a la manipulación de objetos, se realizaron ejercicios, a partir de la orden de realizar al menos diez movimientos de imitación exacta: "levantar brazo izquierdo, levantar los dos brazos, levantar brazo derecho, hacer el gesto de señalar con mano derecha, hacer adiós con la mano derecha, hacer adiós con la mano izquierda, colocar las dos manos sobre la barriga, colocar la mano derecha sobre la barriga, colocar la mano izquierda sobre la barriga, dar palmas una vez, dar palmas dos veces, patear una vez con el pie derecho, patear una vez con el pie izquierdo, patear dos veces pie derecho, patear dos veces pie izquierdo, patear una vez los dos pies, patear dos veces los dos pies, estrecharse las dos manos (a uno mismo), dar saltos adelante, atrás y a los lados". En el caso de observar que no realizaba la actividad a la orden dada, era necesario el moldeamiento o ayuda física total. Una vez se lograba la intención de estas conductas por parte de la niña, se disminuía la ayuda, la cual pasaba a ser parcial, para luego obtener la aparición de conductas objetivo sin ningún tipo de ayuda. En este proceso, siempre se reforzó verbalmente cada una de las veces que ocurrió la conducta esperada, independientemente de que ocurriera con o sin ayuda.

Intervención desde Fisioterapia

Desde fisioterapia se aplicó un programa de ejercicios mediante la facilitación neuromuscular propioceptiva (FNP).⁸ A través de la técnica iniciación rítmica se estimuló la ejecución del movimiento en miembros supe-

riores e inferiores mediante diagonales, iniciando desde el patrón flexor (flexión de hombro, aducción, rotación externa, antebrazo en supinación, flexión de muñeca y dedos en flexión) y extensión (extensión de hombro, aducción, rotación interna, antebrazo en pronación, muñeca en extensión, dedos en flexión).⁹

Se aplicó la técnica estabilizaciones rítmicas para lograr la estabilidad en tronco, equilibrio, el incremento de la coordinación motora, ajustes posturales y actividades funcionales.¹⁰ Estas técnicas fueron aplicadas después de la terapia conductual por parte de neuropsicología, lo cual facilitó el contacto visual ante la orden y ante el llamado por su nombre, el seguimiento de instrucciones.

Las sesiones de tratamiento fueron realizadas 3 veces a la semana, con sesiones de 45 minutos de duración por un periodo de 12 meses.

Consideraciones éticas

El presente caso clínico fue aprobado por comité científico de la IPS aprender de Neiva Huila (Colombia). Además se elaboró consentimiento informado que fue firmado por la madre representante legal de la niña. A partir a partir de los lineamientos de la declaración de Helsinki¹¹ y resolución 8430 de (1993) en categoría riesgo mínimo.¹²

Descripción de los Resultados

A partir del proceso de asociación (conducta- refuerzo), desarrollado durante la terapia conductual, se logró que la usuaria, modificara ciertas habilidades (Tabla 1).

Con relación a la motricidad gruesa, se evidenciaron cambios en comparación con la evaluación inicial con la EAD- 3 – de (SPD): "Es decir el niño o niña se identifica como un caso de alta probabilidad de experimentar un retraso en el desarrollo en el área de motricidad gruesa" a (RPD): "el niño o niña no ha alcanzado el nivel de desarrollo esperado para su edad en algún área de desarrollo." Asimismo se evidenciaron cambios comparados con los registros de los vídeos realizados previo a la intervención. (Tabla 2).

Estas habilidades se conservaron por 6 semanas (al final del tratamiento) y nuevamente se evidencia, la regresión de las funciones psicomotoras lo cual puede deberse a las características propias del síndrome.

Discusión

En este estudio se ha presentado una propuesta de intervención desde la terapia conductual y la fisioterapia para el abordaje de una niña con síndrome de Rett, encontrando cambios significativos en las funciones psicomotoras y conductuales, después de 12 meses de tratamiento.

La rehabilitación tradicional ha sostenido que los niños con síndrome de Rett tienen un profundo deterioro

Tabla 1. Habilidades modificadas desde la terapia conductual.

Habilidades	Pre-intervención		Post intervención
	La realiza con ayuda total = (0)	La realiza con ayuda parcial = (1)	La realiza por sí mismo (sin ayuda) = (2)
1.Habilidades de disposición para el aprendizaje			
Se sienta bien - Sentarse bien con espalda recta, mirada al frente y manos en mesa por 5 segundos.	0		2
Establece contacto ocular espontáneo y ante la orden - Contacto visual ante la orden y ante llamado por su nombre, sosteniendo el contacto por 5 segundos.	0		2
Mantiene la atención para trabajar por un tiempo determinado - Mantener la atención e interés por 6 minutos, demostrando esta conducta con frecuencia en trabajos en mesa, con objetos sonoros, mediante juegos o canciones; especialmente al inicio de la jornada.	0		2
2.Habilidades de mirar y escuchar			
Mira objetos - Mirar objetos de uso cotidiano por 5 segundos.	0		2
Mira partes del cuerpo en sí mismo - Identificar y mirar partes de su propio cuerpo (pies y manos) por 5 segundos.	0		2
Mira partes del cuerpo en los demás		1	2
Busca fuente sonora - Buscar la fuente sonora, realizando el movimiento necesario para rastrear un sonido. Mover sus ojos, y su cabeza hacia el sonido emitido; evidenciando esta conducta con mayor frecuencia si los sonidos son musicales y de su agrado. (música movida).	0		2
Manipula objetos - Dirigir mano derecha hacia objetos mostrados, agarrándolos con toda la mano (empuña). Luciendo esta habilidad con más frecuencia si lo que se le pide que agarre son alimentos.	0		2
Coge objetos agarrándolos con los dedos índice y pulgar	0		2
Realiza actividades de agarrar, armar, ensartar, etc. - Extender mano hacia vaso o alimento, agarrarlo y llevarlo hasta la boca.	0		2
3. Seguimiento de instrucciones			
Acudir al llamado por el nombre o con mando verbal "ven".	0		2
Seguir instrucciones como pasar manos, caminar, entrar, parar.	0		2
4. Habilidades de imitación verbal			
Emitir sonidos para llamar la atención.	0		2
Emitir sonidos (repetitivos), morder labio superior e inflar mejillas.	0		2
5. Habilidades de trabajos domésticos y de autonomía			
Come por su cuenta utilizando los utensilios apropiados	0	1	
Se quita él solo la ropa	0	1	
Se viste solo	0	1	
Tolerar y permanecer sentada sin ayuda, el tiempo que debe permanecer en baño para consolidar el proceso de control de esfínteres (10 a 15 minutos); así como para realizar actividades o juegos hacia ella.	0		2

Fuente: propia

Tabla 2. Habilidades adquiridas desde la fisioterapia

Habilidades	Pre-intervención	Post intervención	
	La realiza con ayuda total = (0)	La realiza con ayuda parcial = (1)	La realiza por sí mismo (sin ayuda) = (2)
Motricidad gruesa			
Arrastrarse en posición prono	0	1	
Gatear con desplazamiento cruzado (alternando rodillas y manos)	0	1	
Adoptar posición bípeda desde posición sedente en banco sin ayuda	0	1	
Correr	0	1	
Lanzar la pelota	0		2
Patear la pelota	0		
Saltar con los pies juntos	0		2
Sortear obstáculos con control de tronco	0		2
Subir dos escalones sin apoyo	0		
Realiza la marcha de forma independiente			2
Motricidad finoadaptativa			
Sostiene objeto en la mano		1	
Agarra objetos voluntariamente	0		
Realiza pinza (agarra con el dedo pulgar e índice)	0		
Saca objetos de una caja	0		
Agarra una cuchara y lleva a la boca	0		

Fuente: propia

cognitivo, pérdida de la función motora de las manos¹³ y alteraciones en las fases de la marcha por la disminución de la coordinación e inestabilidad.¹² Las estimaciones típicas han sugerido un desarrollo mental de alrededor de 8 a 12 meses.¹⁰ A partir de esta apreciación, las investigadoras en el presente estudio decidieron aplicar técnicas de la terapia conductual previas a la intervención en fisioterapia, con el fin de estimular la generación de respuestas que involucraban el contacto visual, la atención y la generación de una acción derivada del planteamiento de una orden, obteniendo resultados satisfactorios. Al respecto, algunos autores han resaltado la importancia de la práctica de rutinas para mantener y desarrollar habilidades en el síndrome de Rett, principalmente las relacionadas con las tareas cotidianas.¹³

Estudios previos^{10,14} resaltan que el registro y mantenimiento del contacto visual son aspectos que parecen ser fundamentales en la aplicación de técnicas neuropsicológicas para la estimulación de la atención, la comprensión, la comunicación y ejecución de órdenes que conllevan al aprendizaje de rutinas diarias, en niñas con síndrome de Rett. En este estudio, además, fueron aplicadas técnicas de facilitación neuromuscular con el objeto de estimular la estabilidad en tronco, el desarrollo del equilibrio, los ajustes posturales y el incremento de la coordinación motora. Cabe mencionar que la disposición del cuerpo en el espacio parte de la interacción de los sistemas visual, vestibular, propioceptivo con el ambiente,¹⁵ lo cual conlleva a la planeación y ejecución de movimientos;^{16,17} todas estas condiciones que presentan gran dificultad en los individuos con síndrome de Rett.¹⁸

Lotan y Hanks¹⁹ recomiendan que la intervención debe realizarse en edades tempranas y adecuadas mediante la implementación de programas integrales que acompañe a la niña a lo largo de su rutina diaria, sugiere antes de iniciar una intervención permitirle a la niña que elija su actividad preferida a través de un dispositivo de comunicación apropiado.

Durante la búsqueda de la literatura, los estudios encontrados sobre la intervención realizada desde fisioterapia y terapia conductual fueron pocos, no obstante, los resultados se contrastan con otras técnicas y/o conceptos utilizados en diferentes estudios, como el caso de Mian-golarra, et al,²⁰ quienes establecieron la utilidad clínica de diferentes terapias: técnica de energía muscular, reptación refleja y volteo reflejo de la terapia Vojta, concepto Bobath, estimulación del equilibrio y transferencia de peso, patrones progresivos y de repetición, férulas, estimulación eléctrica transcutánea, comunicación aumentativa y alternativa, musicoterapia. Otras investigaciones sugieren que la intervención fisioterapéutica para niños con Rett, debe estar orientada a reducir o prevenir las limitaciones y mejorar su calidad de vida a través de enfoques tradicionales como movilidad articular, hidroterapia, métodos innovadores como la realidad virtual, tecnologías de asistencia y musicoterapia.²¹

El presente reporte, permitió identificar que, a pesar de encontrar avances en la funcionalidad durante la intervención, el deterioro irreversible propio del síndrome se hizo presente; lo cual sugiere la necesidad de continuar en la búsqueda de las mejores posibilidades para su tratamiento y rehabilitación.

Respecto a las limitaciones de este estudio, se presentaron especialmente en la búsqueda de referentes relacionados con las técnicas de facilitación neuromuscular y la terapia conductual en el síndrome de Rett, lo que conlleva a concluir que en la actualidad existe limitada evidencia científica, tal como lo refieren Lotan M et al²²

Por otra parte, la evaluación cognitiva y fisioterapéutica es un desafío en el síndrome de Rett especialmente en los pacientes que no tienen un uso deliberado de las manos o el habla.¹⁰ Rodocanachi Roidi ML et al²³ validaron una escala ordinal de 25 ítems que examina la función motora en niñas con síndrome de Rett en seis secciones: de pie, sentado, transiciones, caminar, correr y subir o bajar escaleras. Sin embargo, esta escala no se encuentra validada en Colombia. De acuerdo con Romano et al²⁴ existen pocas herramientas y escalas de evaluación clínica que evalúen la función motora gruesa en niñas con síndrome de Rett. Por lo anterior, en este estudio se utilizó la EAD-3 diseñada y validada en Colombia, que tiene como propósito evaluar el desarrollo e identificar de forma temprana el riesgo de rezagos en niños y niñas hispanohablantes hasta los 7 años, valorando 4 áreas del desarrollo: motricidad gruesa, motricidad finoadaptativa, audición lenguaje y personal-social?

Los registros de videos permitieron identificar alteraciones de funciones más complejas, tal como lo sugieren Downs JA, et al²⁵ y Romano A, et al²⁴ quienes refieren que las habilidades motoras más complejas, como subir o bajar escaleras, suelen ser deficientes y solo unas pocas niñas pueden realizarlas de forma independiente.

A partir de los resultados de este reporte de caso, se hace pertinente su divulgación, con el fin de aportar a la construcción teórica que fundamenta la aplicación de ABA y fisioterapia en el síndrome de Rett. Los autores sugieren para futuras investigaciones la aplicación de diferentes escalas de evaluación de la función motora y funciones cognitivas aplicadas a niñas con síndrome de Rett.

Conclusión

La combinación de fisioterapia con terapia conductual se presenta como una alternativa de tratamiento eficaz para pacientes con síndrome de Rett, mostrando resultados positivos en su recuperación. Se recomienda un enfoque integral que abarque tanto la rehabilitación física como cognitiva, iniciando las intervenciones a edades tempranas para prevenir deformidades y retrasar la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad.

Referencias

1. Pérez Moreno JC, Nájera Losada DC, Domínguez Pérez F. Manejo anestésico de un paciente con síndrome de Rett y fractura distal de húmero: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2014;42(1):57-59. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2013.09.011>
2. Percy AK, Lane JB. Rett syndrome: clinical and molecular update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2004;16(6):670-677. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000143693.59408.ce>
3. Rose SA, Djukic A, Jankowski JJ, Feldman JF, Rimler M. Aspects of Attention in Rett Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2016;57:22-28. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.015>
4. Pantaleón F. G, Juvier R. T. Bases moleculares del síndrome de Rett, una mirada actual. *Revista Chilena de Pediatría*. 2015;86(3):142-151. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.001>
5. Cañon Betancourt LA, Pérez Gómez AV, Contreras JO. Terapias de Análisis de Comportamiento Aplicado ABA, para el tratamiento de personas con diagnóstico de trastornos del espectro autista y trastorno de hiperactividad y déficit de atención. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014.
6. Chahil G, Bollu PC. Rett Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482252/>
7. Pontificia Universidad Javeriana, Ministerio de Salud y Protección Social. Escala Abreviada del Desarrollo - 3. Bogotá: Ministerio de Protección Social; 2016.
8. Hernando A, García J del R. Facilitación neuromuscular propioceptiva. En: *Neurorrehabilitación Métodos específicos de valoración y tratamiento*. Madrid: Medica Panamericana; 2012. p. 295-306.
9. Voss DE, Ionta MK, Myer BJ. Facilitación Neuromuscular Propioceptiva. Patrones y técnicas. 3. a ed. España: Medica Panamericana; 2001.
10. Loffler G, Gordon GE. Cognitive function in Rett syndrome: Profoundly impaired or near normal? *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018; 22(1):2-3. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.12.006>
11. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. 3. a ed. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2002.
12. Congreso de la República de Colombia. Resolución Número 8430 DE 1993 [Internet]. 1993. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
13. Lotan M, Schenker R, Downs W, Downs J. The conductive environment enhances gross motor function of girls with Rett syndrome. A pilot study. *Developmental Neurorehabilitation*. 2012;15(1):19-25. <https://doi.org/10.3109/17518423.2011.629374>
14. Ahonniska-Assa J, Polack O, Saraf E, Wine J, Silberg T, Nissenkorn A, et al. Assessing cognitive functioning in females with Rett syndrome by eye-tracking

- methodology. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22(1):39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.09.010>
15. Pidcock FS, Salorio C, Bibat G, Swain J, Scheller J, Shore W, et al. Functional outcomes in Rett syndrome. *Brain and Development*. 2016;38(1):76-81. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.06.005>
 16. Morasso P, Casadio M, Mohan V, Rea F, Zenzeri J. Revisiting the Body-Schema Concept in the Context of Whole-Body Postural-Focal Dynamics. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:1-16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00083>
 17. Drobnik W, Rocco K, Davidson S, Bruce S, Zhang F, Soumerai SB. Sensory Integration and Functional Reaching in Children With Rett Syndrome/Rett-Related Disorders. *Clin Med Insights Pediatr*. 2019;13:1-11. <https://doi.org/10.1177/1179556519871952>
 18. Downs J, Parkinson S, Ranelli S, Leonard H, Diener P, Lotan M. Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome. *Developmental Neurorehabilitation*. 2014;17(3):210-217. <https://doi.org/10.3109/17518423.2012.758183>
 19. Lotan M, Hanks S. Physical Therapy Intervention for Individuals with Rett Syndrome. *The Scientific World Journal*. 2006;6:1314-1338. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.187>
 20. Miangolarra Page JC, Carratalá Tejada M, Luna Oliva L, Pérez de Heredia M. Síndrome de Rett: Actualización del proceso de rehabilitación. *Rehabilitación*. 2003;37(2):93-102. [https://doi.org/10.1016/S0048-7120\(03\)73345-3](https://doi.org/10.1016/S0048-7120(03)73345-3)
 21. Fonzo M, Sirico F, Corrado B. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2020;10(7):410. <https://doi.org/10.3390/brainsci10070410>
 22. Lotan M. Physical therapy for Rett syndrome [Internet]. 2018 [citado 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.rettsyndrome.eu/wp-content/uploads/2018/05/Physical-therapy.pdf23>.
 23. Rodocanachi Roidi ML, Ugo Isaias I, Cozzi F, Gestra VF, Gandini A, Ripamonti E. A New Scale to Evaluate Motor Function in Rett Syndrome: Validation and Psychometric Properties. *Pediatric Neurology*. 2019;100:80-6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.005>
 24. Romano A, Capri T, Semino M, Bizzego I, Di Rosa G, Fabio RA. Gross Motor, Physical Activity and Musculoskeletal Disorder Evaluation Tools for Rett Syndrome: A Systematic Review. *Developmental Neurorehabilitation*. 2019;23(8):485-501. <https://doi.org/10.1080/17518423.2019.1680761>
 25. Downs JA, Bebbington A, Jacoby P, Msall ME, McIlroy O, Fyfe S, et al. Gross Motor Profile in Rett Syndrome as Determined by Video Analysis. *Neuropediatrics*. agosto de 2008;39(04):205-10. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1104575>

Mixoma de aurícula derecha como probable causa de migraña

Right atrial myxoma as a probable cause of migraine

Dr. Yuri Medrano-Plana¹, Dr. Carlos Enrique Hernández-Borroto²,
Dra. Sirced Salazar-Rodríguez³, Dra. Nadia Sánchez-Torres⁴

Resumen

Introducción: El mixoma cardíaco es un tumor benigno conocido como el “gran simulador”, ya que puede manifestarse clínicamente de forma muy variada y/o con hallazgos inespecíficos que crean mucha confusión y dificultan su diagnóstico. Se asocia a manifestaciones neurológicas secundarias generalmente a complicaciones embólicas al sistema nervioso, como los accidentes cerebrovasculares isquémicos, que pueden provocar: mareos, cefalea, pérdida del conocimiento, y/o alteraciones de la visión y el lenguaje.

Caso Clínico: Paciente femenina de 16 años con episodios de cefaleas de seis meses de evolución y sin otros antecedentes neurológicos. Hospitalizada para estudio diagnóstico, por el servicio de neurología, que se interpretó como una cefalea primaria del tipo migraña sin aura. Entre los exámenes realizados durante su ingreso hospitalario, se detectó una masa intracardiaca a nivel de la aurícula derecha compatible con mixoma cardíaco mediante el análisis histopatológico postoperatorio. Evolucionó favorablemente sin presentar nuevamente sintomatología neurológica.

Conclusión: La aparición de migraña en pacientes portadores de mixomas cardíacos, es raramente reportada, asociándose únicamente la presencia de esta enfermedad a mixomas ubicados en cavidades cardíacas izquierdas. Al describir los diferentes mecanismos fisiopatológicos publicados que pueden dar origen a este cuadro neurológico y debido a lo extraño del caso reportado, por la ubicación de la neoplasia en cavidades derechas, se considera plantear como posible mecanismo de origen de la migraña: la síntesis y liberación de polipéptido intestinal vasoactivo por el tumor mixomatoso.

Palabras clave: Cefalea, manifestaciones neurológicas, mixoma, neoplasias cardíacas, trastornos migrañosos.

Abstract:

Introduction: Cardiac myxoma is a benign tumor known as the "great imitator" because it can manifest clinically in a very diverse manner and/or with nonspecific findings that create a lot of confusion and make diagnosis difficult. It is associated with neurological manifestations, typically secondary to embolic complications affecting the nervous system, such as ischemic strokes, which can cause dizziness, headaches, loss of consciousness, and/or vision and speech disturbances.

Clinical Case: A 16-year-old female patient with a six-month history of headaches and no other neurological history. She was hospitalized for diagnostic evaluation by the neurology department, where her condition was interpreted as primary migraine-type headaches without aura. Among the tests performed during her hospitalization, an intracardiac mass in the right atrium was detected, compatible with cardiac myxoma, confirmed by postoperative histopathological analysis. She evolved favorably without presenting neurological symptoms again.

Conclusion: The occurrence of migraines in patients with cardiac myxomas is rarely reported, and this condition has only been associated with myxomas located in the left heart chambers. Describing the different published pathophysiological mechanisms that can lead to this neurological condition, and due to the unusual nature of the case reported, given the location of the neoplasm in the right heart chambers, it is considered possible that the migraine may have originated from the synthesis and release of vasoactive intestinal polypeptide by the myxomatous tumor.

Keywords: Headache, neurological manifestations, myxoma, cardiac neoplasms, migraine disorders.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Manta. Ecuador

²Servicio de Salud Metropolitano Norte. Santiago de Chile. Chile

³Universidad San Gregorio de Portoviejo. Portoviejo. Ecuador

⁴Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Cotocollao. Quito. Ecuador

Correspondencia:

Dr. Yuri Medrano-Plana

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud.

Avenida Circunvalación – Vía San Mateo. Manta. Manabí. Ecuador. CP: 130802

Email: yuri.medrano@uleam.edu.ec o cubaccv@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5256-7250

Introducción

Los tumores cardiacos se presentan en menos del 1% de la población, siendo más frecuentes los de origen secundario o metastásico (malignos) con una proporción de 30:1. Los primarios, se reportan con una incidencia entre 0,001 – 0,03% y aproximadamente el 75 – 80% son de etiología benigna; siendo el mixoma cardíaco (MC), el más común de todos. Al MC se le conoce como el “gran simulador o imitador,” pues clínicamente quienes lo presentan pueden mostrar síntomas variados y/o hallazgos inespecíficos que crean mucha confusión y dificultan su diagnóstico. A pesar de que en estos pacientes predominan las manifestaciones cardiovasculares, la sintomatología puede ser múltiple y se relaciona siempre con su dimensión y localización dentro del corazón, encontrándose más frecuentemente localizados a nivel de la aurícula izquierda en aproximadamente el 75% de los enfermos.^{1,2}

La presencia de manifestaciones y/o signos neurológicos aparece reportada entre el 15 – 22% de pacientes con MC; y entre estas están: mareos, cefalea, síncope, convulsiones, y/o alteraciones motoras (hemiparesia, hemiplejía, disartria, ataxia), sensitivas (pérdida de la visión) y mixtas (afasias motoras y sensitivas). Estos mayormente se asocian a complicaciones secundarias a accidentes cerebrovasculares isquémicos por embolización. También se describen la presencia de complicaciones neurológicas tardías como: aneurismas oncóticos y metástasis mixomatosas. Específicamente, la cefalea como síntoma neurológico aislado, no aparece reportada con mucha frecuencia; más bien se describe asociado a pacientes con MC y accidentes cerebrovasculares.^{1,3-5}

Se presenta el caso de una adolescente con cefaleas, y posterior diagnóstico de migraña, en asociación a un MC; abordando los mecanismos fisiopatológicos reportados que demuestren el origen de esta entidad neurológica.

Caso Clínico

Paciente de 16 años, sexo femenino, con episodios de cefaleas de seis meses de evolución y sin otros antecedentes neurológicos personales o familiares. Los sucesos

de cefalea referidos presentaban disímiles características: la mayoría de ellos tenían una localización hemicraneal y eran pulsátiles, su aparición iba en aumento; ocurriendo entre dos y cuatro veces en la semana durante el último mes antes de su ingreso, con periodos de duración que oscilaban entre tres y ocho horas; no respondiendo ya a tratamientos analgésicos convencionales por vía oral con paracetamol, diclofenaco o metamizol.

Los episodios nunca se acompañaron de foto/sono/osmofobia o auras. La intensidad era variable y en ocasiones llegaban a ser evaluadas en 8 puntos de 10, en la Escala Visual Analógica del dolor, acompañándose de náuseas, vómitos y palpitaciones; precisando de traslado a algún centro de salud donde se le brindara evaluación y medicación parenteral con Ketorolaco y Metoclopramida, ambos por vía intravenosa, para el alivio de estos síntomas. Los episodios en ocasiones eran desencadenados o se intensificaban con la realización de actividad física o el estrés.

La paciente fue internada por el Servicio de Neurología para la realización de estudios complementarios, al no contar con la posibilidad de realizar resonancia magnética nuclear en el hospital donde se encontraba internada, se le realizó tomografía axial computarizada, con resultados negativos y se interpretó como una cefalea primaria del tipo migraña sin aura. Durante su ingreso y estudio fue valorada por el servicio de cardiología, presentando un electrocardiograma sin alteraciones y un ecocardiograma transesofágico, donde se detectó la presencia de una masa intracardiaca situada en la aurícula derecha (Figura 1). Se valoró por el servicio de cirugía cardiovascular decidiéndose su tratamiento quirúrgico y realizándose la exéresis quirúrgica del tumor (Figura 2). El resultado del estudio anatomopatológico resultó ser compatible con un MC (Figura 3). La paciente presentó una evolución satisfactoria, siendo egresada a los 15 días, con clase funcional I de la Asociación del Corazón de Nueva York y actualmente con 29 meses de seguimiento, sin presentar sintomatología neurológica y sin necesidad de tratamiento farmacológico para la migraña.

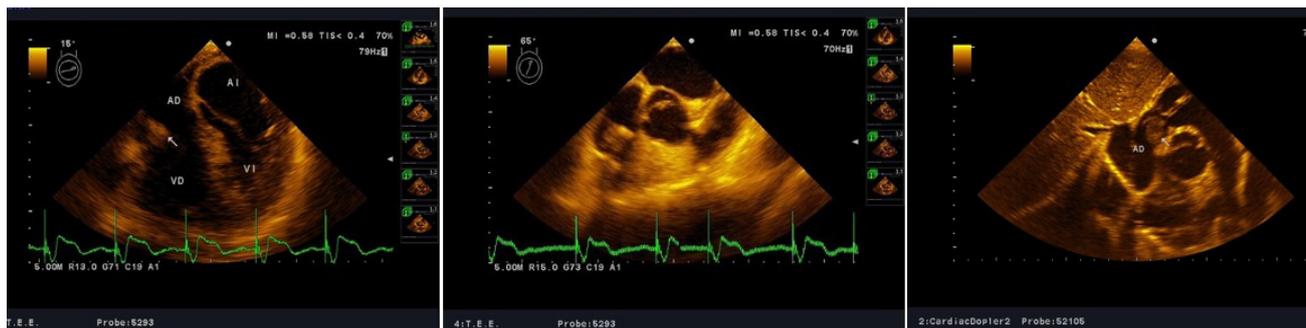


Figura 1. Ecocardiograma donde se localiza masa tumoral (flecha). Aurícula derecha (AD). Aurícula izquierda (AI). Ventrículo derecho (VD). Ventrículo izquierdo (VI).

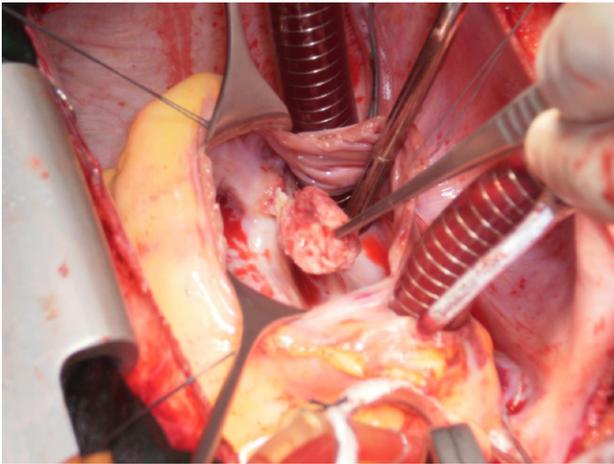


Figura 2. Exéresis quirúrgica del tumor de aurícula derecha (mixoma cardíaco). Se observa una masa de tejido de aproximadamente dos centímetros de diámetro, redondeada y de consistencia blanda; que al corte estaba conformada por tejido de aspecto gelatinoso, que alterna con áreas blanquecinas de mayor consistencia.

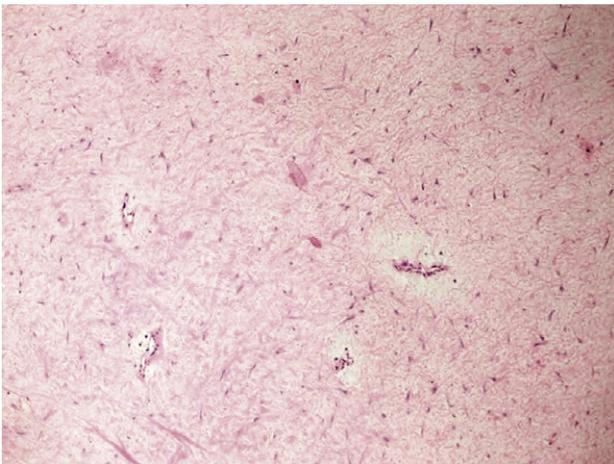


Figura 3. Examen microscópico del mixoma cardíaco. Tejido con escasa celularidad homogénea de células estrelladas y algunas fusiformes, con citoplasma eosinófilo y núcleos ovales; las cuales se encontraban embebidas en abundante estroma fibromixoide.

Discusión

Clínicamente los pacientes con MC pueden encontrarse asintomáticos o presentar uno o varios componentes de la denominada Triada clásica, que incluye: manifestaciones obstructivas, embólicas y/o constitucionales.² Las manifestaciones neurológicas asociadas al MC son ocasionadas generalmente por embolización periférica de material tumoral fragmentado o restos de trombos que se desarrollan en su superficie y pueden aparecer entre un 25 – 50 % de los casos, con MC ubicado a nivel de cavidades izquierdas, fundamentalmente a nivel auricular. En más de la mitad de estos episodios, el destino final de dichos fragmentos es el sistema nervioso central; mientras que el resto puede establecerse en los sistemas arteriales periféricos.^{2,5} Solo en ocasiones especiales de etiología congénita, como

son la existencia de comunicación interauricular o inter-ventricular y de foramen oval permeable, los MC ubicados en cavidades derechas son fisiopatológicamente responsables de cuadros neurológicos por embolización.⁶

Se ha informado que aproximadamente entre un 30 – 45% de los pacientes con MC existen eventos neurológicos que anteceden a la aparición de otras manifestaciones clínicas, siendo más frecuente los accidentes cerebrovasculares; los cuales no solamente son causados por fenómenos embólicos, sino que también pueden ser secundarios a aneurismas o metástasis a distancia del tumor con riesgo de hemorragia y efecto de masa.^{2,5-8} Las manifestaciones cerebrovasculares iniciales más frecuentes son el infarto cerebral y ataque isquémico transitorio, que según el artículo de Arauz y colaboradores,⁸ se asociaron a cefalea en más del 50 % de los casos estudiados.

La cefalea es una de las principales causas de consulta en la atención primaria de salud y su diagnóstico resulta difícil para el médico no especialista; aunque se plantea que se puede llegar a un diagnóstico clínico siguiendo los últimos criterios publicados en 2018 para la clasificación internacional de las cefaleas, según la Sociedad Internacional de Cefaleas, y que en ocasiones la realización de estudios complementarios pueden ayudar a discernir entre la etiología de las denominadas cefaleas secundarias.⁹ Según las características de los episodios referidos por la paciente y los resultados de estudios realizados, fue interpretada como una cefalea primaria del tipo migraña sin aura.

La aparición de migraña asociada a mixomas cardíacos podría explicarse desde el punto de vista fisiopatológico refiriendo algunos mecanismos debatidos en la literatura consultada, como son la microembolización e hipoxia cerebral. Estos conllevan a una hipoperfusión cerebral transitoria, con alteración a nivel de los vasos sanguíneos cerebrales, manifestada por una vasoconstricción primaria seguida de vasodilatación que ocasiona directamente una depresión cortical; también se plantea que, en modelos animales estudiados, los émbolos microscópicos desprendidos del MC pueden desencadenar depresión cortical sin causar directamente un infarto cerebral. En la totalidad de los casos reportados por este mecanismo, el MC se encontraba ubicado a nivel de cavidades izquierdas.^{5,6,10} siendo el responsable directo de la microembolización cerebral. Como se ha referido en el caso presentado, el MC estaba ubicado en aurícula derecha, lo que hace más complejo establecer las relaciones causales ya debatidas.

Otro mecanismo descrito y relacionado con la inducción de migraña en pacientes con MC es el reportado por Kern y Asa,¹¹ quienes demostraron mediante estudios de inmunohistoquímica en un MC, la presencia de polipéptido intestinal vasoactivo (PIV); al cual se le atribuye

un papel importante en el control neurogénico del flujo sanguíneo cerebral al regular la liberación presináptica de óxido nítrico. El PIV es sintetizado y liberado por el tumor mixomatoso, contribuyendo a cambios vasculares que se asocian a la depresión cortical y posible migraña. Este mecanismo de inducción del síndrome migrañoso a través de la secreción de PIV a través de la neurotransmisión glutamatérgica en pacientes con MC también ha sido referido por otros autores.^{5,10,12}

Resultados similares han sido demostrados recientemente por Pellesi y colaboradores,¹³ los cuales realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo, para evaluar el efecto del PIV en el desarrollo de dolores de cabeza en pacientes con migraña sin aura. Como resultados positivos de este estudio informaron la aparición de ataques de migraña en el 71 % de los casos (15 pacientes), lo que refuerza el papel importante del PIV en la fisiopatología de esta enfermedad. Los autores plantean como mecanismo, la activación de los receptores del PIV en las células del músculo liso y el aumento del AMPc intracelular, activando los canales iónicos de potasio y provocando una vasodilatación arterial con la consiguiente activación de las fibras nerviosas perivasculares; con la activación de la vía del dolor. A pesar de los estudios mencionados, que respaldan este mecanismo que plantea la aparición de migraña asociada a la secreción de PIV por parte del MC, Riederer y colaboradores,¹⁰ reportaron un caso en el que existía un MC ubicado en la aurícula izquierda que se asociaba a migrañas con aura, en el cual el estudio de detección de VIP fue negativo.

Como se ha mencionado, el caso reportado presentaba una masa tumoral ubicada en la aurícula derecha sin evidenciarse, mediante el ecocardiograma o la cirugía, que existiera algún tipo de comunicación entre las cavidades cardíacas derechas e izquierdas que fuera responsable de fenómenos embólicos tumorales paradójicos a nivel cerebral. Por tanto, y tras consultar la literatura científica mencionada, cabe plantearse como hipótesis la presencia del PIV, para justificar los episodios de migraña en la paciente; sin embargo, esto no fue posible de comprobar, ya que no se le realizaron exámenes de inmunohistoquímica al tejido tumoral extraído, por limitaciones técnicas en el laboratorio al momento de realizar los estudios correspondientes.

Según artículos publicados, los episodios de migraña se mantienen en los pacientes portadores de MC o van haciéndose más frecuentes, sobre todo en aquellos en los cuales el MC se encuentra ubicado en cavidades izquierdas o en el caso de estar ubicado en cavidades derecha y cuenten con algún tipo de comunicación que justifique un embolismo cerebral paradójico. Por desgracia, la mayoría de estos pacientes el MC es diagnosticado producto de la aparición de complicaciones neurológicas que mayormente son isquémicas. No encontramos

en la literatura revisada ningún caso en el cual se reportaran episodios de migraña asociados a MC de cavidades derechas sin que existiera una comunicación anómala entre el corazón derecho e izquierdo. Los síntomas neurológicos de la paciente presentada desaparecieron luego de extirpación quirúrgica del tumor, lo cual coincide con estudios publicados, en los cuales se reportan enfermos con migraña asociados al MC; en todos ellos la migraña desapareció en un periodo de tiempo transcurrido entre los 3 y 48 meses posteriores a la cirugía. A pesar de lo anteriormente planteado, se debe tener en cuenta que los MC son tumores que reportan una escasa incidencia de recidiva (1 – 3%) y por tanto pueden volver a originar sintomatología neurológica en pacientes ya operados, por cualquiera de los mecanismos descritos anteriormente.^{6,8,10-12}

Conclusión

Basado en las evidencias científicas presentadas, resulta importante tener siempre presente la posibilidad de que, en pacientes con cefalea, a pesar de que esta tenga el perfil de una migraña, puede etiológicamente ser secundaria a causas no neurológicas. Por este motivo, se recomienda tener en cuenta la posibilidad de efectuar estudios ecocardiográficos a aquellos pacientes con migrañas que presenten episodios a repetición por largos periodos de tiempo, en los cuales no se demuestren otras causas y/o que se asocien a otras manifestaciones neurológicas o a síntomas generales, con el fin de descartar en ellos la presencia de masas intracardíacas del tipo MC y además realizar estudios de inmunohistoquímica en los MC, buscando la presencia de PIV con el objetivo respaldar o rechazar este mecanismo.

Referencias

1. Zamora Bastidas T, Maya Ruiz DE, Rangel M, López Garzón N, Bermúdez Joaquín M. Mixoma: manifestaciones neurológicas y reumatológicas. Informe de casos. *Rev Urug Cardiol.* 2013; 28(1): 116-121. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202013000100018&lng=es
2. Alzate Piedrahita JA, Delgado Araujo AC, Eraso Landázury JX, Franco Ramírez JD. Mixoma auricular izquierdo gigante como causa de obstrucción de la válvula mitral e hipertensión pulmonar severa. *Rev Urug Med Interna.* 2021; 06(03): 85-92. <https://doi.org/10.26445/06.03.8>
3. Pérez Andreu J, Parrilla G, Arribas JM, García-Villalba B, Lucas JJ, García Navarro M, et al. Manifestaciones neurológicas de los mixomas cardíacos. Experiencia en un centro de referencia. *Neurol.* 2013; 28(9): 529-34. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.03.006>
4. Yuan SM, Humuruola G. Stroke of a cardiac myxoma origin. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015; 30(2): 225-34. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150022>

5. Gunawardane SP, Kramer ME, Bearden JM, Resar JR, Lawton JS, Allison DB, et al. Chronic migraine with aura as a neurologic manifestation of an atrial myxoma - A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;92: 106894. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106894>
6. De Ceuster L, Van Diepen T, Koehler PJ. Migraine with aura triggered by cardiac myxoma: case report and literature review. *Cephalalgia.* 2010; 30 (11): 1396-9. <https://doi.org/10.1177/0333102410378928>
7. Panos LD, Brunel C, Berezowska S, Engisch R, Kollar A, Bassetti C, et al. Early and delayed neurological manifestations of cardiac myxomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 190: 105673. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105673>
8. Arauz A, Cantú C, Merlos-Benítez M, Hernández-Curiel B, Barinagarrementeria F, Roldan J. Enfermedad cerebrovascular como complicación de mixoma auricular. Reporte de seis casos y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(3): 194-198. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2010/rmn103b.pdf>
9. Cid ML. Migraña, un desafío para el médico no especialista. *Rev Médica Clín Las Condes.* 2019; 30(6):407–13. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70086-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70086-0)
10. Riederer F, Luft AR, Sándor PS. Atrial myxoma as a trigger of migraine with aura – pathophysiological considerations. *Cephalalgia.* 2010; 30 (9): 1149-50. <https://doi.org/10.1177/0333102409360829>
11. Kern RZ, Asa S. Left atrial myxoma presenting as migraine with aura: a VIP-induced syndrome? *Headache.* 2005; 45 (3): 251-4. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05053_4.x
12. Caputi L, D'Amico D, Carriero MR, Materazzo C, Parati E. Cessation of migraine with aura following removal of left atrial myxoma. *Eur J Neurol.* 2006; 13(9): e5-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01349.x>
13. Pellesi L, Al-Karagholi MA, De Icco R, Coskun H, Elbahi FA, Lopez-Lopez C, et al. Effect of Vasoactive Intestinal Polypeptide on Development of Migraine Headaches: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(8): e2118543. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1854>

Complicaciones neurológicas en la acondroplasia: Cuadriparesia post traumática en estenosis cervicomedular

Neurological complications in achondroplasia: Post-traumatic quadriplegia in cervicomedullary stenosis

Carlos Rodríguez-Alarcón MD¹, Daniella Bustamante-Mieles MD¹, Héctor Pesantez-Orellana, Msc¹

Resumen

La acondroplasia es una displasia esquelética común caracterizada por baja estatura y deformidades óseas, causada por una mutación en el gen FGFR3. Los pacientes con esta condición tienen riesgo de compresión neurológica, especialmente en la unión craneocervical. Presentamos el caso de una niña con acondroplasia que sufrió un traumatismo craneoencefálico, revelando estenosis del agujero magno y contusión medular en la resonancia magnética. Se realizó descompresión quirúrgica con resultados favorables.

Palabras clave: Acondroplasia, trauma craneoencefálico, cuadriparesia, unión craneocervical.

Abstract

Achondroplasia is a common skeletal dysplasia characterized by short stature and bone deformities, caused by a mutation in the FGFR3 gene. Patients with this condition are at risk of neurological compression, especially at the craniocervical junction. We present the case of a girl with achondroplasia who suffered a traumatic brain injury, revealing stenosis of the foramen magnum and spinal cord contusion on MRI. Surgical decompression was performed with favorable results.

Keywords: Achondroplasia, craniocervical trauma, quadriplegia, craniocervical junction

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

La acondroplasia es un síndrome autosómico dominante en el que se presenta una mutación específica en el gen que codifica para el receptor 3 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR3), que se encuentra en el cromosoma 4.¹

Es la displasia esquelética más frecuente que se asocia a talla baja desproporcionada. Se estima una incidencia de 1/10.000-1/30.000 recién nacidos vivos, con una prevalencia mundial es 4,73/100.000, sin diferencias por sexo o raza.²

Se caracteriza fenotípicamente por baja estatura, macrocefalia, acortamiento de las extremidades y un racimo de deformidades esqueléticas. En 80% de los pacientes resulta de una manifestación de novo.²

Los pacientes con acondroplasia son susceptibles a la compresión neurológica en varios niveles a lo largo del neuraje. En la población pediátrica, una región comúnmente afectada es la unión craneocervical. En este contexto, la disfunción neurológica puede resultar de la compresión del tronco del encéfalo o de la médula espinal cervical superior.¹

Los diversos componentes de la unión craneocervical en la acondroplasia que pueden conducir a complicaciones neurológicas incluyen estenosis del foramen magno, estenosis del canal vertebral cervical superior (C1, C2), forma o posición anormal de la odontoides, hiperlaxitud ligamentosa y estenosis del foramen yugular.³

En la acondroplasia el crecimiento reducido de los huesos occipitales produce la disminución del diámetro del agujero magno. Los elementos defectuosos del tejido conectivo en la acondroplasia además conducen con frecuencia a hiperlaxitud ligamentosa, lo que puede agravar las complicaciones asociadas a la estenosis ósea.³

Las anomalías óseas en el agujero magno y en la unión cervicomedular pueden provocar la compresión de la columna cervical superior y del tronco del encéfalo. Aunque el riesgo de muerte súbita es mayor durante el primer año de vida, la mielopatía cervical alta puede presentarse a cualquier edad.⁴

¹Grupo de Investigación de Neurociencias, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

²Departamento de Neurocirugía, Hospital General del Norte de Guayaquil "IESS Los Ceibos" Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

Carlos Rodríguez-Alarcón

Grupo de Investigación de Neurociencias, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Dirección: Ave. Carlos Julio Arosemena Km 1 1/2, Guayaquil, Ecuador.

ORCID: 0009-0005-1935-2713

E-mail: crodriguezalarcon98@gmail.com

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente femenino de dos años de edad con antecedente de acondroplasia, ingresada a emergencia por presentar un traumatismo craneoencefálico tras la caída de una altura de 50 cm, con impacto de predominio occipital. Durante el examen físico la paciente lucía una facie álgica, con signos vitales dentro de los parámetros normales, se realiza la escala de coma de Glasgow modificada en donde se obtiene una puntuación de 14/15 (Oral 4, Verbal 5, Motora 5).

En el examen neurológico se evidenció cuadriparesia flácida con hiporreflexia, con una clasificación de Frankel grado B, la cual indica pérdida completa de la función motora con sensibilidad preservada. Durante la evaluación no hubo indicio de lesión de pares craneales y tampoco presentó signos de irritación meníngea.

El caso se abordó con la sospecha diagnóstica de lesión medular traumática, por lo que se realizaron estudios de imágenes tales como radiografías y tomografía axial computarizada (TAC) tanto de cráneo como de columna, en donde no se evidenció fracturas u otra alteración en el canal medular, que expliquen la sintomatología, sin embargo, se destaca un agujero magno estrecho en relación con la articulación occipito-cervical (Figura 1 y Figura 2).

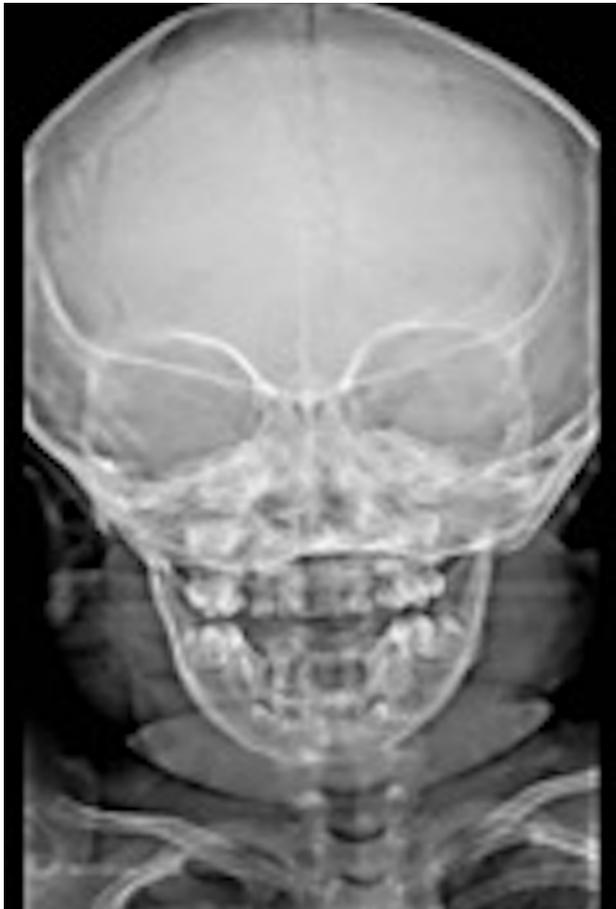


Figura 1. Radiografía de cabeza proyección anteroposterior. No se evidencian evidencia fracturas o compromiso del canal medular.

Se decide realizar una resonancia magnética (RM) para abodar mejor el diagnostico, en la secuencia T2 se evidenció estrechez del agujero magno e invaginación occipital asociado a una lesión hiperintensa en la médula compatible con una contusión medular (Figura 3).

Como tratamiento se llevó a cabo la descompresión quirúrgica del agujero magno, preservando la relación anatómica de los niveles vertebrales C1-C2 y sus estructuras ligamentosas. Los resultados postoperatorios a las 24



Figura 2. Resonancia magnética de columna cervical secuencia T2 proyección lateral preoperatoria. Se evidencia la relación entre la estrechez del agujero magno con la articulación occipito-cervical e invaginación occipital asociado a una lesión hiperintensa de la médula compatible con contusión medular.

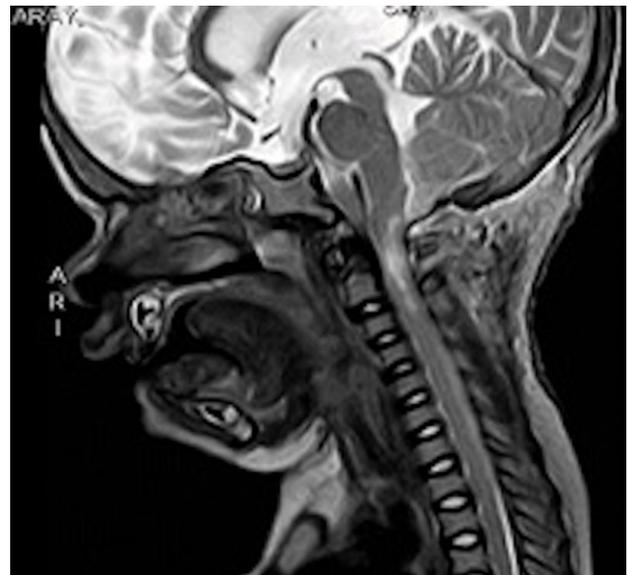


Figura 3. Resonancia magnética de columna cervical secuencia T2 proyección lateral postoperatoria. Se aprecia el agrandamiento quirúrgico del agujero magnum donde se respetó C1, C2 y sus estructuras ligamentosas.

horas fueron óptimos con recuperación progresiva total de la fuerza motora en las siguientes semanas; como terapia adyuvante se realizaron 12 ciclos de ozonoterapia a dosis de 15 ug/d una vez por semana seguido de fisioterapia.

Discusión

Los estudios han demostrado que el agujero magno es comparativamente más pequeño al nacer en pacientes con acondroplasia. La estenosis a nivel del agujero magno se desarrolla desde las primeras etapas de la infancia, lo que resulta en una reducción del crecimiento y conduce a alteraciones estructurales, así como a una disminución de las dimensiones transversal y sagital, de acuerdo con los hallazgos en TC. Al nacer, el agujero magno en pacientes con acondroplasia es más pequeño que en la población general, particularmente en el diámetro transversal. El crecimiento en esta región está significativamente reducido en ambas dimensiones, especialmente durante los primeros 18 meses de vida, cuando se espera el mayor incremento de tamaño.³ Esto se debe no sólo al defecto en la formación del hueso endocondral que es patognomónico de la acondroplasia, sino también a la ubicación anormal y la fusión prematura de las sincondrosis.

En primera instancia la TAC no revelaba anomalías anatómicas y se planteó SCIWORA (Spinal Cord Injury without Radiologic Abnormality) como un diagnóstico tentativo, debido al compromiso neurológico y a que en imágenes previas no se evidenciaba alteraciones óseas aparentes, por lo que se realizó posteriormente una RM en donde finalmente se visualizó estenosis del foramen magno, descartando así la posibilidad de SCIWORA.

Las manifestaciones neurológicas se identifican hasta en el 50% de los pacientes con acondroplasia. En donde los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos incluso ante una compresión grave en algunos niños. La sintomatología puede variar ya sea por la estrechez del foramen magno, del canal cervical o de ambos; alteraciones del sueño, falta de desarrollo, parestias y plejias y ocasionalmente, la muerte por compromiso respiratorio son producto de estas alteraciones anatómicas.

El diagnóstico de compresión cervicomedular se realiza con base en criterios de neuroimagen. La presencia de este trastorno en los estudios de imagen no necesariamente implica una compresión clínicamente relevante.¹

En nuestro caso la paciente no presentó ningún síntoma o signo motor /sensitivo previo al traumatismo, los ligamentos en los pacientes que presentan acondroplasia pueden ser más débiles y por ende son más propensos a lesionarse, lo que confiere mayor vulnerabilidad de la médula espinal hacia las fuerzas traumáticas que involucran movimientos de flexión y extensión, lo que en nuestro caso pudo contribuir a que se produzca la lesión.⁵

En casos de déficits neurológicos significativos, compresión de médula espinal o lesiones ligamentosas, puede

ser necesaria una intervención quirúrgica, tal fue nuestro caso en el que se optó por descomprimir el agujero magno. Se debe considerar cuidadosamente el momento de la cirugía, ya que la intervención tardía puede dar lugar a resultados desfavorables. Sin embargo, la decisión de proceder con la cirugía depende de cada caso, teniendo en cuenta la gravedad de la lesión, la edad del paciente y otras comorbilidades médicas.⁶

Se cree que el empleo de ozonoterapia favorece la cicatrización de heridas y disminuye la inflamación crónica en lesiones de médula. Si bien el uso de ozonoterapia alrededor del mundo es cada vez más común generando buenos resultados, pero hasta la actualidad la utilidad del uso es sujeto de estudio.⁷ Se puede incluir rehabilitación por medio de fisioterapia como terapia adyuvante de manera individualizada. Es importante destacar que para hacer un correcto diagnóstico, la historia clínica y un correcto examen físico nos va a guiar hacia un enfoque correcto, para hacer un abordaje eficaz y dar una resolución a tiempo.

Referencias

1. Bagley C, Pindrik J, Bookland M, Camara-Quintana J, Carson, BS. Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 104(3), 166–172. 2006. <https://doi.org/10.3171/ped.2006.104.3.166>
2. Leiva-Gea A, Martos M, Barreda A, Marín del Barrio S, Heath K, Marín P, Guillén-Navarro E, Santos F, Riaño I, Yeste D, Leiva-Gea I. Acondroplasia: actualización en diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *Anales de pediatría Barcelona, Spain*: 2003, 97(6), 423-423.e10. 2022 <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.10.004>
3. Hecht J, Butler I. Neurologic morbidity associated with achondroplasia. *Journal of Child Neurology*, 5(2), 84–97. 1990 <https://doi.org/10.1177/088307389000500203>
4. Smid C, Legare J, Modaff P, Pauli R. Apparently benign craniocervical signs in achondroplasia: “neurologic leftovers” identified through a retrospective dataset. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1) 2020 <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01584-5>
5. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1). <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
6. Yaqoob H, Gamal A, Faidh R, Asim M, Ahmed K, Awwad M, et al. Diagnóstico, tratamiento y resultado de la lesión de la médula espinal sin anomalías radiográficas (SCIWORA) en pacientes adultos con traumatismo: una serie de casos. *Qatar Med J* 2021;2021(3). <https://doi.org/10.5339/qmj.2021.67>
7. Travagli V, Bocci V, Borrelli E, Zanardi I. La utilidad del tratamiento con ozono en el dolor de columna. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2677. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s74518>

Evaluación neuropsicológica en un caso de síndrome de Rasmussen de inicio tardío

Neuropsychological evaluation in a case of late-onset Rasmussen syndrome

André Salviatierra PhD, Ana Ruth Díaz-Victoria MSc

Resumen

El síndrome de Rasmussen (SR) es una rara encefalitis caracterizada por la inflamación de un hemisferio cerebral que cursa con atrofia, deterioro neurológico y cognitivo. Se presenta a una paciente de 42 años, sin antecedentes previos significativos y con diagnóstico de epilepsia desde los 24 años, reporta crisis epilépticas en distintas ventanas de tiempo con cese temporal, pero con constantes reinstalaciones de episodios más agudos y farmacorresistentes. La exploración neurológica destaca hiperkinesia de las extremidades, con movimientos de flexión y extensión persistentes. La evaluación neuropsicológica realizada con el test de MoCA, figura compleja de Rey y Token test, evidencian deterioro cognitivo severo con presencia de síntomas psiquiátricos. Asimismo, los resultados del electroencefalograma muestran enlentecimiento unilateral hemisférico con comienzo focal unilateral y la resonancia magnética evidencia atrofia generalizada del hemisferio izquierdo, elementos que respaldan el diagnóstico para SR de inicio tardío. Para finalizar, se ofrece información sobre las manifestaciones neuropsicológicas asociadas.

Palabras clave: Síndrome de Rasmussen; Encefalitis; Epilepsia; Neuropsicología.

Abstract

Rasmussen syndrome (RS) is a rare encephalitis characterized by inflammation of one cerebral hemisphere that causes atrophy, neurological and cognitive impairment. We present a 42-year-old female patient, with no significant previous history and diagnosed with epilepsy since she was 24 years old, epileptic seizures are reported in different time windows with temporary cessation, but with constant reinstalations of acute and drug-resistant episodes. Neurological examination revealed hyperkinesia of the extremities, with persistent flexion and extension movements. The neuropsychological evaluation carried out with the MoCA test, Rey's complex figure and Token test, shows severe cognitive impairment with psychiatric symptoms. In addition, electroencephalogram results show unilateral hemispheric slowing with unilateral focal onset and MRI evidence of generalized atrophy of the left hemisphere, elements supporting the diagnosis of late-onset RS. Finally, information is offered about the associated neuropsychological manifestations.

Keywords: Rasmussen syndrome; Encephalitis; Epilepsy; Neuropsychology.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

El síndrome de Rasmussen (SR) es una rara encefalitis caracterizada por la inflamación unilateral de un hemisferio cerebral que cursa con atrofia, deterioro progresivo a nivel neurológico y cognitivo¹ afectando típicamente a población infantil.

Su prevalencia no supera los 2.4 casos por cada 10 millones de personas y a pesar de ser considerada una enfermedad infantil, se reportan casos de pacientes adultos, representando aproximadamente el 10% del total de casos de SR² La causa aún no está definida, pero se considera

una respuesta autoinmune anormal en el cerebro. Algunos estudios inmunológicos e histopatológicos sugieren que el daño cerebral en el SR está mediado por células T, particularmente por la producción de anticuerpos séricos contra receptores de glutamato R3 (GluR3)³

El curso clínico incluye un periodo inicial prodrómico, caracterizado por síntomas relativamente menores pasando después a una etapa aguda, donde destaca la pérdida progresiva de tejido cerebral del hemisferio afectado, desencadenando una disminución funcional (hemiparesia, hemianopsia y deterioro cognitivo) acompañada de frecuentes

convulsiones motoras focales reñentes a medicación. Por último, en la etapa residual el deterioro cognitivo y las convulsiones siguen siendo significativas pero menores a las de la fase aguda⁴. Independientemente de la etapa, la manifestación de síntomas es contralateral al hemisferio afectado.

El tratamiento está orientado a controlar las convulsiones y reducir la inflamación, empleándose antiepilépticos y esteroides, respectivamente. Eventualmente, es posible emplear inmunomoduladores para retardar su progresión. No obstante, las técnicas de resección quirúrgica suelen ser más efectivas, particularmente la hemisferectomía funcional (desconexión quirúrgica del hemisferio afectado) es actualmente, la mejor opción terapéutica para de detener el SR.¹

Presentación del caso

Paciente mujer de 41 años de edad, con bachillerato concluido, ama de casa, casada. Niega consumo de sustancias psicoactivas, tabaco, sin antecedentes de enfermedades en la infancia, cirugías o traumatismos. Como único antecedente patológico, diagnóstico de epilepsia a los 24 años, debutando con crisis generalizadas. Un año después, presenta un episodio similar, por lo que recibe tratamiento con lamotrigina, manteniendo así un control parcial durante 8 meses, pero vuelve a presentar episodios por lo que se agrega lacosamida y arginina vasopresina al tratamiento, manteniendo las crisis controladas durante 8 años.

No obstante, a los 38 años de edad presenta nuevamente las crisis, acompañadas además de arresto del lenguaje, balbuceo y contracción forzada de todas las extremidades con movimientos de golpeteo cefálico contra las superficies. Se ajusta el tratamiento a lamotrigina, citalopram y clonazepam, manteniendo así ausencia de crisis durante 8 meses. Al año siguiente, se reinstala la crisis, presentando un mayor compromiso del habla con movimientos autolesivos y aumento de 2 a 3 episodios por semana.

Respecto al padecimiento actual, es ingresada a la unidad hospitalaria por sus familiares, reportan que desde hace dos semanas presenta una instalación súbita de crisis durante 30 a 60 minutos que se acompaña de agresividad, risas injustificadas, neologismos, fonemas incomprensibles, con pérdida de fuerza muscular de sostenimiento en extremidades inferiores y golpeteo cefálico posterior con superficies de apoyo.

Los reportes de la Unidad de Neurología, manifiestan que, la paciente se muestra somnolienta, pero con respuesta a estímulos verbales, lenguaje no fluente, no nomina, sin comprensión y repetición. En cuanto a la evaluación de nervios craneales, no fueron posibles de valorar debido a la falta de cooperación y condición de la paciente. Respecto a la evaluación de tono y trofismo, adecuados, aunque con hipercinesia de las cuatro extremidades (movimientos de flexión y extensión persis-

tentes), ausencia de reflejos patológicos, signos meníngeos ausentes y sin datos de disfunción autonómica.

Discusión

Las características histopatológicas del SR, incluyen inflamación cortical, pérdida neuronal y gliosis de un solo hemisferio cerebral, acompañada de nódulos microgliales junto a linfocitos perivasculares y muerte neuronal. Destacando en etapas avanzadas astrogliosis marcada. Por otro lado, los mecanismos inmunopatológicos incluyen degeneración causada mediada por anticuerpos, citotoxicidad de células T y degradación de células nerviosas inducidas por microglías.⁵

Es frecuente encontrar artículos que indican la participación del GluR3. No obstante, recientes hallazgos reportan que los anticuerpos anti-GluR3 no son sensibles ni específicos del SR. Por tanto, se toma interés en otros anticuerpos, como la deficiencia de la proteína presináptica Munc18-1, asociada con el bloqueo de la liberación de neurotransmisores, generando apoptosis y neurodegeneración generalizada.⁶ Asimismo, se reporta que aproximadamente el 10% de las células T en las lesiones inflamatorias, son linfocitos T citotóxicos positivos que liberan moléculas granzima-B, en posiciones cercanas a las neuronas y astrocitos, provocando su apoptosis y contribuyendo así con la patogénesis del SR.³ Para este caso no se realizó un análisis histopatológico, pero sí punción lumbar, con resultados dentro de los parámetros normales, con perfil reumatológico sin alteraciones, serologías virales negativas y anticuerpos onconeuronales con resultados negativos.

En cuanto a la valoración con técnicas de neuroimagen y registro electrofisiológico, el SR se asocia con deterioro de la actividad electroencefalográfica (EEG) de fondo, particularmente enlentecimiento unilateral del EEG; conforme se encuentra en este caso EEG con actividad epiléptica frontocentral izquierda. Por otro lado, las imágenes por resonancia magnética (IRM) evidencian hemiatrofia y la tomografía por emisión de positrones reporta hipometabolismo de un solo hemisferio afectado;⁷ los estudios de IRM de la paciente evidencian atrofia generalizada del hemisferio izquierdo y atrofia hipocampal izquierda (figura 1). Así mismo, el análisis por volumetría cerebral confirma las impresiones (tabla 1).

Tabla 1. Volumetría cerebral por resonancia magnética.

Estructura	Volumen (cm3/%)	Derecho (cm3/%)	Izquierdo (cm3/%)
Cerebro	785.15/64.81	411.20/33.94	373.95/30.82
Cerebelo	106.34/8.78	52.84/4.36	53.52/4.42
Mesencéfalo	19.81/1.63	-	-
Fluido cerebro espinal	300.23/24.78	-	-
Total	1211.53cm/100		

Por otro lado, la evaluación neuropsicológica realizada con el test de MoCA, figura compleja de Rey y test de Token, evidencian un cuadro neuropsicológico con deterioro severo (tabla 2). Es preciso mencionar que, cuando se realizaba la evaluación, la paciente presentó una crisis epiléptica focal de más de 4 minutos de duración, motivo por el cual se tuvo que suspender la evaluación y reanudarla después.

En general, durante la evaluación de las funciones cognitivas se observaba inusualmente lentificada, eviden-

ciando claras alteraciones significativas (tabla 3), semejante a los reportes de otros estudios de SR de inicio tardío.⁸

De forma particular, al momento de presentar la crisis, inició con risas inmotivadas, seguidas de un episodio de ira, donde elevaba la voz y realizaba ademanes despectivos a los evaluadores, para después oscilar aleatoriamente entre llanto, carcajadas y enojo, con un incremento de movimientos faciales de algunos segundos de duración. En el postictal, se mostró ligeramente confusa y llorosa.

Si bien el SR es una forma rara de epilepsia asociada a una inflamación unihemisférica con atrofia progresiva, considerada un padecimiento de la infancia, se reportan casos de pacientes con inicio tardío (a los 20, 25 y 45 años), que suelen ser infradiagnosticados en etapas tempranas debido a una lenta progresión de la enfermedad. No obstante, los cuadros incluyen remisión temporal de las convulsiones epilépticas que generan farmacoresistencia gradual hasta progresar a una epilepsia parcial continua, asociada a alteraciones psiquiátricas y déficit neurológico cortical unilateral progresivo.⁹ En efecto, para este caso la paciente presentó remisión temporal de las crisis epilépticas espaciadas por largos periodos de tiempo, haciéndose en cada reinstalación más resistentes al tratamiento farmacológico y agregándose sintomatología psiquiátrica como disfunción cognitiva.

Existen reportes de pacientes de 52 años con inicio tardío del SR, presentando síntomas semejantes a los narrados: inicio tardío de la epilepsia, con ausencia de hemiplejía, progresión lenta y sin complicaciones cerebrales en las IRM iniciales. En general, se caracteriza una fase prodrómica más larga y un inicio tardío.¹⁰ Solo para mencionar, se han encontrado hasta 68 casos de pacientes con criterios diagnósticos para SR de inicio tardío.¹¹

En ese sentido, esta paciente de 42 años, cumple con los criterios establecidos en la Declaración de Consenso Europeo para el diagnóstico y tratamiento del SR² y los criterios de evaluación clínica.¹² (a) Presentación clínica con predominio de convulsiones focales con epilepsia parcial continua y déficit cortical proveniente de un hemisferio cerebral, (b) EEG con hallazgos que muestran actividad focal lenta asociada con descargas ictales epileptiformes multifocales lateralizadas, (c) IRM con evidencia de atrofia hemisférica unilateral correlacionado con el déficit neurológico y cognitivo; criterios suficientes para el diagnóstico de SR.¹³

Respecto al tratamiento, los medicamentos anticonvulsivos no suelen detener las convulsiones y los anti-moduladores reportan mejoría en las primeras etapas del síndrome o en pacientes con progresión lenta. Por su parte, el uso de inmunoglobulinas intravenosas, tacrolimus, azatioprina, adalimumab, micofenolato mofetilo o natalizumab, son temporalmente paliativos y solo logran retrasar la progresión del SR.⁷



Figura 1. IRM: T2. Atrofia generalizada del hemisferio izquierdo con predominio de área parietal, dilatación ventricular y atrofia cerebelosa izquierda.

Tabla 2. Evaluación neuropsicológica.

Instrumento	Puntuación	Interpretación
Test de MOCA	Pd= 4/30	Deterioro severo
Figura compleja de Rey	Pd=0/36 [Pc<5]	Deterioro severo
Copia	Pd=0/36 [Pc<5]	
Memoria inmediata	Pd=0/36 [Pc<5]	
Token test	Memoria diferida Pd=3.5/36	Deterioro severo

Pd= Puntuación directa; Pc= Percentil

Tabla 3. Evaluación de funciones cognitivas.

Función	Observaciones
Orientación	Persona, lugar y tiempo conservados
Atención	Tónica conserva, fásica con afectación leve
Lenguaje	Fluencia semántica, fonológica y comprensión, con afectación severa. Lectura y escritura no valorable
Memoria	Registro, mantenimiento, evocación con afección severa
Gnosias	Visual y auditiva conservada, visoespacial con afectación moderada
Praxias	Afectación moderada

*No se realizaron evaluaciones de otros dominios por la condición de la paciente, hospitalizada y en cama.

Pueden considerarse técnicas quirúrgicas de desconexión. La callosotomía tiene como objetivo desenlazar los hemisferios cerebrales mediante la disrupción de la sustancia blanca que los conecta (cuerpo calloso). Sin embargo, es asociada con mayores complicaciones, hematomas (epidurales o subdurales), meningitis, trombosis profunda o la presencia de síndromes generados como resultado de la propia desconexión (mutismo, síndrome de la desconexión crónica o agudo).¹⁴ Por otro lado, la hemisferectomía funcional es un procedimiento quirúrgico que consiste en la preservación del árbol vascular y la desconexión de las fibras frontales horizontales, estructuras mesiales temporales, cuerpo calloso, capsula interna y corona radiada. Esta técnica, reporta mayor eficacia para el tratamiento del SR.¹⁵

En esa misma línea, es posible contemplar técnicas quirúrgicas de resección, como la hemisferectomía anatómica que consiste en la resección de un hemisferio cerebral, pero únicamente cuando no se logran objetivos terapéuticos tras una hemisferectomía funcional previa.¹⁴

En cualquier caso, el tratamiento debe adaptarse a cada individuo en función de la gravedad de los síntomas. No obstante, resulta complejo determinar cuándo es el momento adecuado para realizar una intervención quirúrgica.

Conclusiones

El síndrome de Rasmussen se describe clásicamente como una rara encefalopatía infantil, caracterizada por la inflamación unilateral de un hemisferio cerebral que cursa con atrofia, deterioro progresivo a nivel neurológico y cognitivo. No obstante, también se reportan casos de adultos que pueden verse afectados. La causa aún no está definida, pero se considera una respuesta autoinmune anormal en el cerebro, aunque no son claros los anticuerpos específicos presentes en la aparición del SR.

Este reporte presenta el caso de una paciente de 42 años sin antecedentes previos significativos y con diagnóstico de epilepsia desde los 24 años. Reporta crisis epilépticas en distintas ventanas de tiempo con un cese temporal, pero con constantes reinstalaciones de episodios más agudos y farmacorresistentes. Los reportes de la exploración neurológica destacan hipercinesia de las cuatro extremidades con movimientos de flexión y extensión persistentes. Asimismo, la evaluación neuropsicológica, evidencian un cuadro neuropsicológico con deterioro severo y presencia de síntomas psiquiátricos. Por su parte los estudios de EEG reflejan un enlentecimiento unilateral hemisférico con comienzo focal unilateral y la IRM evidencian atrofia generalizada del hemisferio izquierdo; compatible con los criterios para el diagnóstico de SR.

Concerniente al tratamiento, está orientado a controlar las convulsiones y reducir la inflamación, pueden usarse antiepilépticos y esteroides, respectivamente.

No obstante, solo ralentizan el proceso, por lo que son usuales las intervenciones quirúrgicas que buscan desconectar el hemisferio afectado.

Para finalizar, existen reportes de pacientes con SR de inicio tardío, los cuales suelen ser infradiagnosticados en etapas tempranas debido a una lenta progresión de la enfermedad. El análisis de este reporte puede contribuir a entender las manifestaciones asociadas al SR en pacientes adultos, los cuales parecen caracterizarse por un inicio tardío de la epilepsia, con progresión lenta y sin complicaciones neuropsicológicas significativas en estadios iniciales.

Referencias

1. Mastrangelo M, Mariani R, Menichella A. Eponym: Rasmussen syndrome. *European journal of pediatrics*. 2010;169(8):919–24. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1148-0>
2. Bien C, Granata T, Antozzi C, Cross J, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure J, Spreafico R, Elger C. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain: A journal of Neurology*. 2005;128(3): 454–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awh415>
3. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003; 24(4):239–43. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0086-2>
4. Bien C, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Research*. 2009; 86(2-3): 102-12. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.06.001>
5. Varadkar S, Bien C, Kruse C, Jensen F, Bauer J, Pardo C, Vincent A, Mathern G, Cross J. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet. Neurology*. 2014;13(2):195–205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6)
6. Álvarez-Barón E, Bien G, Schramm J, Elger C, Becker A, Schoch S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma cells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Research*. 2008;80(1):93-7. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.03.007>
7. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Revue neurologique*. 2022; 178(7):675–91. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.01.007>
8. Wang Q, Zhu Z, Wang G, Sun L, Qiu J. Functional Hemispherectomy for Adult Rasmussen Encephalitis: A Case Report and Literature Review. *Turkish neurosurgery*. 2019; 29(6):945–9. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.21188-17.1>

9. Rodríguez-Vega O, Barreto-Acevedo E, Becerra-Zegarra A, Cortez-Salazar L. Retos en el diagnóstico y tratamiento de la Encefalitis de Rasmussen de inicio tardío: Reporte de tres casos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2022;85(4):294-302. <https://doi.org/10.20453/rnp.v85i4.4370>
10. Jamoussi M, Jamoussi H, Fray S, Echebbi S, Ben-Ali N, Fredj M. Adult-onset Rasmussen encephalitis and Parry Romberg syndrome overlap. *Neurological Sciences*. 2021;42(11):4815-20. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05488-5>
11. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen Encephalitis: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(8):803-10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.022>
12. Olson H, Lechpammer M, Prabhu S, Ciarlini P, Poduri A, Gooty V, Anjum M, Gorman M, Loddenkemper T. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013; 54(10):1753-60. <https://doi.org/10.1111/epi.12334>
13. González L, Galdámez G. Encefalitis de Rasmussen: Reporte de un caso. *Crea Ciencia*. 2009;10(7): 6-12. <https://doi.org/10.5377/creaciencia.v0i10.8151>
14. Hodelin E, Quintanal N, Morales L, Hernández Z, Abreu A. Apuntes sobre la cirugía de la epilepsia farmacorresistente. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2021;11(3):e972. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062021000300026&lng=es&tlng=es.
15. Fandiño J, Tejada K, Suarez M, Rocha J, De León K, Dorado M, Camargo L. Hemisferectomía: experiencia institucional y revisión sistemática de la literatura. *Neurología Argentina*. 2020;12(2):90-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.02.001>

Neuropatía autoinmune por anticuerpos antigangliósidos GD-1b asociada a Síndrome de Sjögren primario

Autoimmune neuropathy by anti-ganglioside GD-1b antibodies associated with primary Sjögren's Syndrome

Andrés David Sastre-Martínez MD¹, Lina María Agudelo-Rojas MD¹, Gonzalo Zúñiga-Escobar MD²

Resumen

Los términos axonal o desmielinizante, tradicionalmente difundidos en la clasificación de las polineuropatías, son interpretaciones electrofisiológicas que nos orientan a determinar el locus patogénico en donde se origina la lesión neuropática; es esta una contribución objetiva para el conocimiento de la etiología de la neuropatía correspondiente; sin embargo, en algunas circunstancias, una interpretación bimodal no permite en un principio determinar la posibilidad de un compromiso a nivel del axolema, como es posible identificarlo en algunas polineuropatías inmunomediadas que comprometen el nodo de Ranvier o sus diferentes dominios; estas neuropatías son de origen autoinmune, las cuales están caracterizadas por la presencia de anticuerpos antigangliósidos dirigidos contra epitopes antigénicos a nivel de este locus anatómico.

Este es un reporte de caso de un paciente masculino de 66 años, con debilidad progresiva en sus cuatro extremidades hasta llegar a la postración en el transcurso de unas semanas; no se reportaron infecciones sistémicas previas. Con un diagnóstico inicial de Síndrome de Guillain Barré (SGB) fue evaluado con estudios electrofisiológicos que confirmaron la existencia de una polineuropatía desmielinizante sensoriomotora y tratado con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), con mejora clínica parcial. Dos semanas más tarde, fue readmitido con un nuevo episodio de debilidad muscular global, debido a una respuesta fluctuante del SGB al tratamiento inmunomodulador; por lo cual recibió dos ciclos de IgIV con escasa respuesta. Estudios inmunológicos complementarios confirmaron un diagnóstico de síndrome de Sjögren y mostraron anticuerpos IgM anti-GD1b positivos.

Palabras clave: Polineuropatías, debilidad, neuropatía autoinmune, anticuerpos antigangliósidos.

Abstract

The terms axonal or demyelinating, traditionally disseminated in the classification of polyneuropathies, are electrophysiological interpretations that guide us to determine the pathogenic locus where the neuropathic lesion originates; this is an objective contribution to the knowledge of the etiology of the corresponding neuropathy. However, in some circumstances, a bimodal interpretation initially does not allow determining the possibility of involvement at the axolemma level, as can be identified in some immune-mediated polyneuropathies that compromise the Ranvier node or its different domains; These neuropathies are of autoimmune origin and are characterized by the presence of anti-ganglioside antibodies directed against antigenic epitopes at this anatomical locus.

This is a case report of a 66-year-old male patient with progressive weakness in all four limbs leading to prostration over a few weeks; no prior systemic infections were reported. Initially diagnosed with Guillain-Barré Syndrome (GBS), he was evaluated with electrophysiological studies that confirmed the existence of a sensorimotor demyelinating polyneuropathy and treated with intravenous immunoglobulin (IVIg), with partial clinical improvement. Two weeks later, he was readmitted with a new episode of global muscle weakness, due to a fluctuating response of GBS to immunomodulatory treatment; therefore, he received two cycles of IVIg with little response. Complementary immunological studies confirmed a diagnosis of Sjögren's syndrome and showed positive IgM anti-GD1b antibodies.

Keywords: Polyneuropathy, weakness, autoimmune neuropathy, antiganglioside antibodies

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Residente de Medicina Interna. Universidad del Valle, facultad de salud, departamento de medicina interna. Cali, Colombia.

²Neurólogo clínico. Profesor Titular Universidad del Valle, facultad de salud, departamento de medicina interna. Cali, Colombia.

Correspondencia:

Andrés David Sastre-Martínez

Departamento de Medicina Interna, segundo piso del Hospital Universitario del Valle, Cali-Colombia.

Teléfono: +57 3115849543

E-mail: andres.sastre@correounivalle.edu.co

Introducción

El conocimiento académico sobre el comportamiento fisiopatológico de las neuropatías periféricas se hace cada vez más extenso con el aporte de nuevos enfoques para su diagnóstico y tratamiento. La clasificación dicotómica de axonal o desmielinizante no es del todo suficiente para explicar los procesos etiológicos involucrados en las mismas¹ y se ha determinado que la autoinmunidad puede poseer un rol protagónico en la causalidad de algunas de ellas; el síndrome de Guillain-Barré (SGB) o AIDP: “Acute Inflammatory Demyelinating Polineuropathy”² y la Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Crónica (CIDP): “Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy,” son las condiciones neurológicas más representativas de este tipo de neuropatías; adicionalmente al reconocimiento de estas neuropatías autoinmunes clásicas surge que la base fisiopatológica radica en la generación de autoanticuerpos dirigidos contra epítopes antigénicos específicos localizados a nivel de la región nodal y paranodal del nodo de Ranvier;^{3,4} en el paciente con neuropatía periférica subaguda, recidivante e incapacitante, la sospecha diagnóstica de esta patología debe ser considerada y por lo tanto estudiada en forma acuciosa.

Se presenta el caso de un paciente cuyas manifestaciones clínicas orientaron al diagnóstico de una polineuropatía inflamatoria desmielinizante autoinmune de inicio subagudo y curso progresivo – recidivante, la cual correspondía a una neuropatía autoinmune asociada a un síndrome de Sjögren primario.

Descripción del caso

Paciente masculino de 66 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial esencial y un episodio de infarto agudo de miocardio en el año 2023, quien consultó a un hospital de tercer nivel por presentar un cuadro clínico de veinte días de evolución caracterizado por disminución progresiva de la fuerza de los miembros inferiores y parestesias distales de los mismos; después de 5 días, esta debilidad ascendió a los miembros superiores con percepción de parestesias en manos e incapacidad creciente para la realización de las actividades básicas cotidianas; la condición de discapacidad avanzó hasta la postulación y tres días antes del ingreso el paciente presentó disnea de pequeños esfuerzos. En la revisión por sistemas se identificó que el paciente había presentado pérdida de 12 kg de peso en los últimos 5 meses. No se reportaron cuadros infecciosos recientes.

En la valoración inicial, se encontró a un paciente postrado, con buen patrón respiratorio, pero dependiente y requirente de asistencia para el desempeño de sus actividades fundamentales; no presentaba alteraciones en sus signos vitales; el examen físico revelaba la existencia de una cuadriparesia generalizada e incapacitante, que según el sistema de graduación del Medical Research Council

(MRC), revelaba una fuerza grado 3 en las extremidades superiores y grado 2 los miembros inferiores; presentaba arreflexia generalizada; no se identificó la presencia de diplopía ni de debilidad de músculos extraoculares, así como, de un nivel sensitivo medular ni de alteraciones en la función esfinteriana.

Los estudios de ingreso no mostraron alteraciones bioquímicas, metabólicas, electrolíticas ni de los parámetros de la función renal (el resto de los estudios se detalla en la tabla 1); con la sospecha diagnóstica de la existencia de un síndrome de Guillain-Barré fue evaluado con estudios de neuroconducción de las 4 extremidades que confirmaron la existencia de una polineuropatía motora-sensitiva de tipo desmielinizante (tabla 2). Se practicó una punción lumbar que identificó la presencia de una disociación albumino-citológica sin evidencia de infección; con el diagnóstico de un SGB, el paciente fue tratado inmunoglobulina G humana intravenosa durante 5 días, con mejoría inicial de la disnea y la fuerza en miembros superiores, pero con persistencia de debilidad en las extremidades inferiores. Con manejo de fisioterapia integral complementaria, el paciente en los siguientes días evolucionó satisfactoriamente, con recuperación de su capacidad para realizar marcha asistida con apoyo y de su autonomía para la realización de las actividades básicas diarias.

La evaluación sistémica incluyó la realización de estudios de autoinmunidad sistémica que documentaron positividad de Anticuerpos Nucleares Extractables (ENAS) positivos con niveles de anticuerpos anti-RO elevados; la valoración por reumatología sugirió la existencia de un síndrome de Sjögren con manifestaciones extraglandulares, por lo cual recomendó practicar una biopsia de glándulas salivares. En esta primera hospitalización, se descartaron neoplasias malignas así como paraproteinemias (La electroforesis de proteínas y niveles de inmunoglobulinas séricas se describen en la tabla 1).

Doce días después del alta hospitalaria el paciente reingresa a nuestra institución por cuadro de fiebre y nuevo deterioro de la fuerza en sus 4 extremidades; al examen físico de ingreso se documentó la reinstauración de una cuadriparesia con fuerza grado 3/5 en los miembros superiores, 2/5 en las extremidades inferiores asociada a arreflexia generalizada; se consideró que el paciente estaba cursando con una fluctuación de su polineuropatía relacionada con el tratamiento del SGB, por lo cual recibió un nuevo ciclo de inmunoglobulina G humana intravenosa durante 3 días y antibioticoterapia con meropenem para el manejo de una bacteriemia por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); con el manejo establecido el paciente mejoró parcial y transitoriamente de la debilidad en las 4 extremidades; sin embargo después de 2 semanas presenta un tercer episodio de deterioro subagudo de la fuerza muscular en sus extremidades con cuadriparesia grado 1/5 en miembros

Tabla 1. Resultados de los estudios de laboratorio desde el inicio del cuadro.

Laboratorios	Resultado	Rango de referencia
Leucocitos	6.580 /mm ³	3.98 - 10.04 /mm ³
Neutrófilos	3.640 /mm ³	1.56 - 6.13 /mm ³
Linfocitos	2.420 /mm ³	1.18 - 3.74 /mm ³
Hemoglobina	17.4 g/dL	11.2 - 15.7 g/dL
Plaquetas	243,000 /mm ³	182,000 - 369,000 /mm ³
Calcio iónico en suero	1.23 mmol/L	1.18 - 1.32 mmol/L.
Cloro en suero	98 mmol/L	98 - 107 mmol/L
Magnesio en suero	2.20 mg/dL	1.6 - 2.3 mg/dL
Potasio en suero	5.10 mmol/dL	3.5 - 5.1 mmol/dL.
Sodio en suero	139 mmol/dL	137 - 145 mg/dL
Complemento fracción C3	122 mg/dL	88 - 165 mg/dL
Complemento fracción C4	19.7 mg/dL	14 - 44 mg/dL
Anticuerpo anti-La	3.7 U/mL	Normal < 15 U/mL Borderline 15-25 U/mL Elevado > 25 U/mL
Anticuerpos anti-Sm	1.6 U/mL	Normal < 15 U/mL Borderline 15 - 25 U/mL Elevado > 25 U/mL
Anticuerpos anti-Ro	27.8 U/mL	Normal < 15 U/mL Borderline 15 - 25 U/mL Elevado > 25 U/mL
Anticuerpos antinucleares (ANAS)	Negativo	Intervalo biológico de referencia en personas sanas: Reactivo: 1:40 del 20-30% Reactivo: 1:80 de 10-15% Reactivo: 1:160 hasta el 5% Reactivo 1:320 hasta el 2%
Anticuerpos anti-DNA	Negativo	No reactivo: Menor a 1/10 DILS Reactivo: igual o mayor a 1/10 DILS.
Albumina	4.0 g/dL	3.5 - 5 g/dL
Creatinina	0.6 mg/dL	0.52 - 1.04 mg/dL
Nitrogeno ureico (BUN)	17 mg/dL	9 - 20 mg/dL
Hemoglobina glicosilada	5.45%	0 - 6.5%
Prueba no treponémica	No reactivo	Sin valor de referencia.
Anticuerpos contra el VIH-1 y 2	Negativo	Sin valor de referencia.
HTLV I y II	0.01	No reactivo < 0.99 Reactivo > 1.0
Antígeno de superficie de Hepatitis B	0.12	Negativa < 0.9 Dudosa 0.9 - 0.99 Positiva > 1.0
Vitamina B12	4460 pg/mL	239 - 931 pg/mL
Proteína C reactiva	80.03 mg/L	0 - 9.99.
Factor reumatoideo	<8.6	0 - 11.99
Anticuerpo anti-cardiolipina IgG	3.4 GPL-U/mL	Negativo < 10 GPL-U/mL Positivo > 10 GPL-U/mL
Anticuerpo anti- cardiolipina IgM	2.6 MPL-U/mL	Negativo < 10 MPL-U/mL Positivo > 10 MPL-U/mL
Anticuerpo Anti-beta 2 glicoproteína I IgG	3.8 U/ml	Normal < 5 U/ml Borderline 5 - 8 U/ml Elevado > 8 U/ml
Electroforesis de proteínas séricas	Albumina 54.2% alfa 1 globulinas. 4.16% alfa 2 globulinas 9.1% beta globulinas 13.1% gamma 17.4%. Patrón normal.	Albumina: 58 +/- 5%. Alfa 1 Globulinas 3 +/- 1.5% Alfa 2 Globulinas 9 +/- 3% Beta globulinas 14 +/- 3% Gamma globulinas 16 +/- 4%
Niveles de inmunoglobulinas	IgA 222.77 mg/dL IgG 1014.41 mg/dL IgM 217.39 mg/dL 40-230 mg/dL. IgE 7.41 kUI/L.	IgA 70-400 mg/dL. IgG 700-1600 mg/dL. IgM 40-230 mg/dL. IgE <150 kUI/L
Punción lumbar	Presión de apertura: 13 cm H2O Aspecto: transparente, incoloro Glucosa: 68 mg/dL Proteínas: 72 mg/dL Glóbulos rojos: 250 mm ³ Polimorfonucleares: 0 mm ³ Linfocitos: 0 mm ³ Mononucleares: 0 mm ³ LDH: <41 UI/L Gram y cultivo: Negativo.	Presión de apertura: 5-15 cm H2O Glucosa: 45 - 70 mg/dL Proteínas: 15 - 45 mg/dL Glóbulos rojos: 0 mm ³ Polimorfonucleares: 0 mm ³ Linfocitos: 0 mm ³ Mononucleares: 0 mm ³

Tabla 2. Estudio de neuroconducción de miembros superiores e inferiores en la primera hospitalización.

NCD motora	Latencia (ms)	Amplitud (mV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	NR	NR	NR
Mediano derecho	7.3 (ref. <4.0)	2.5 (ref. >5.0)	38 (ref. >50)
Peroneo izquierdo	NR	NR	NR
Peroneo derecho	NR	NR	NR
Tibial izquierdo	NR	NR	NR
Tibial derecho	NR	NR	NR
Ulnar izquierdo	NR	NR	NR
Ulnar derecho	6.0 (ref. <3.8)	1.6 (ref. >3)	29 (ref. >50)
NCD sensitiva	Inicio de latencia (ms)	Amplitud pico-base (µV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	NR	NR	NR
Mediano derecho	NR	NR	NR
Sural izquierdo	3.2 (ref. <4.2)	13.3 (ref. >5)	44 (ref. >40)
Sural derecho	3.9 (ref. <4.2)	13.9 (ref. >5)	36 (ref. >40)
Ulnar izquierdo	NR	NR	NR
Ulnar derecho	NR	NR	NR

NCD: Neuroconducción. NR: No responde. Ref: Referencia

Hallazgos: Neuroconducciones motoras de peroneo y tibial bilateral: latencias distales prolongadas, amplitudes disminuidas con dispersión temporal y bloqueos de conducción proximales. Neuroconducciones motoras de mediano y ulnar bilateral: sin respuesta en mediano y ulnar izquierdos. Mediano y ulnar derechos con latencias distales prolongadas, velocidades de conducción y amplitudes disminuidas y dispersión temporal. Neuroconducciones sensitivas de Nervios mediano y ulnar bilaterales: sin respuesta.

Tabla 3. Estudio de neuroconducción de miembros superiores e inferiores en la segunda hospitalización.

NCD motora	Latencia (ms)	Amplitud (mV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	9.1 (ref. <4.0)	1.8 (ref. >5.0)	26 (ref. >50)
Mediano derecho	7.3 (ref. <4.0)	2.5 (ref. >5.0)	38 (ref. >50)
Peroneo izquierdo	8.4 (ref. <6.1)	0.9 (ref. >2.5)	13 (ref. <40)
Peroneo derecho	7.1 (ref. <6.1)	1.2 (ref. >2.5)	15 (ref. >40)
Tibial izquierdo	12.5 (ref. <6.1)	1.9 (ref. >3.0)	16 (ref. >38)
Tibial derecho	10.0 (ref. <6.1)	1.0 (ref. >3.0)	27 (ref. >38)
Ulnar izquierdo	4.7 (ref. <3.8)	3.0 (ref. >3.0)	30 (ref. >30)
Ulnar derecho	5.9 (ref. <3.8)	1.3 (ref. >3)	15 (ref. >50)
NCD sensitiva	Inicio de latencia (ms)	Amplitud pico-base (µV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	NR	NR	NR
Mediano derecho	NR	NR	NR
Sural izquierdo	3.6 (ref. <4.2)	9.7 (ref. >5)	39 (ref. >40)
Sural derecho	3.3 (ref. <4.2)	5.8 (ref. >5)	42 (ref. >40)
Ulnar izquierdo	NR	NR	NR
Ulnar derecho	NR	NR	NR

NCD: Neuroconducción. NR: No responde. Ref: Referencia

Hallazgos: Ausencia de potenciales sensitivos de nervios medianos y ulnares bilateralmente. Neuroconducción motora de nervios medianos, ulnares, tibiales y peroneos bilaterales con latencias distales prolongadas, amplitudes disminuidas (excepto en nervio ulnar izquierdo) y reducción de las velocidades de conducción. Neuroconducción sensitiva de nervios surales bilateralmente normales.

superiores e inferiores asociada a insuficiencia respiratoria; se dedujo que el paciente estaba cursando con un nuevo episodio de fluctuación relacionada con el tratamiento en SGB, por lo cual fue tratado con un nuevo ciclo inmunoglobulina intravenosa durante 5 días y asistencia ventilatoria, sin obtenerse mejoría clínica.

Un segundo estudio de neuroconducción de extremidades ratificó la existencia de una polineuropatía motora-sensitiva mixta, axonal y desmielinizante, afectando en

forma simétrica a las 4 extremidades (tabla 3). por la positividad de los anticuerpos tipo ENA y anti-Ro en sangre se le realizó una biopsia de glándulas salivares que confirmó el diagnóstico de síndrome de Sjögren; es así como se postuló que la polineuropatía de este paciente podría corresponder a una manifestación extraglandular de esta enfermedad. Con la confirmación diagnóstica de un síndrome de Sjögren se decidió iniciar tratamiento con rituximab y ciclofosfamida en esquema NIH.

Después de 2 meses de evolución del cuadro clínico y con base en el comportamiento de la enfermedad, los estudios de neurofisiología y de autoinmunidad sistémica, se definió que el paciente cursaba con una polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante recidivante y recurrente asociada a un Síndrome de Sjögren; dada la base autoinmune de esta asociación y el curso tan agresivo de esta neuropatía se consideró la posibilidad de que el paciente estuviese cursando con una neuropatía autoinmune, por anticuerpos antigangliósidos IgM e IgG: GM1, GM2, GM3, GM4, GD1A, GD1B, GD2, GD3, GT1A, GT1B, GQ1B a nivel del Nodo de Ranvier; los estudios completos correspondientes reportaron positividad de los anticuerpos IgM anti-GD1b, configurando así el diagnóstico de Neuropatía Autoinmune por Anticuerpos Anti-GD1b en relación a un síndrome de Sjögren; se prescribió el tratamiento inmunosupresor propuesto con mejoría leve de la fuerza en las 4 extremidades y el paciente fue dado de alta hospitalaria para tratamiento integral domiciliario.

Discusión

Las polineuropatías se clasifican tradicionalmente como axonales o desmielinizantes de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad y el locus anatómico afectado a nivel del nervio; las características clínicas de la enfermedad y los estudios electrofisiológicos son determinantes en la conclusión diagnóstica correspondiente;¹ sin embargo, esta clasificación no incluye la identificación de los cambios microestructurales que pueden estar restringidos a la región nodal del Nodo de Ranvier y que pueden generar una categoría diagnóstica adicional como son las neuropatías autoinmunes, especialmente, mediadas por anticuerpos antigangliósidos a ese nivel.² Los gangliósidos o glucolípidos poseen una membrana lipídica compuesta por ceramidas y hexosas que proporcionan estabilidad a la unión del axón a la mielina y participan en la regulación funcional de los canales de sodio en la región paranodal del nervio; al estar expuestos a la acción autoinmune, los anticuerpos que se adhieren a los mismos en estas zonas anatómicas inactivan a los canales iónicos correspondientes generando degeneración axonal primaria.³

En la década de los años noventa, el concepto de síndrome de Guillain-Barre era intercambiable por el de Polirradiculopatía Inflamatoria Desmielinizante Aguda; sin embargo, desde que se reportó la existencia de una neuropatía motora aguda, principalmente axonal (como una variante de SGB), asociada a anticuerpos IgG1 e IgG3 contra el gangliósido GM1, se iniciaron los estudios sobre neuropatías autoinmunitarias antinodales; en las últimas tres décadas se han destacado investigaciones sobre la existencia de otros anticuerpos antigangliósidos, como son los anti-GD1a, GD1b y GQ1b, que pueden dar lugar a este tipo de neuropatías.⁴ En contraste, la poli-

neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), definida como un desorden inmunológico macrófago – mediado, da lugar a un cuadro clínico de más lenta evolución, con una progresión inicial de síntomas motores y/o sensitivos en al menos 8 a 12 semanas; esta patología se caracteriza por un daño axonal y desmielinizante de los nervios periféricos atribuible también a una etiología autoinmune contra la mielina del nervio;⁵ sin embargo debe destacarse, que en aquellos casos que cumplen con los criterios diagnósticos clásicos, también se ha identificado la presencia de anticuerpos contra las Contactina-1 (CNTN-1), Proteína asociada a contactina-1 (Caspr-1), Neurofascina-155 (NF-155) y Pan-neurofascina (Pan-NF) ubicadas en la región paranodal y nodal del nervio.⁶

Los lineamientos propuestos por la EAN/PNS para la evaluación de pacientes con CIDP en el año 2021, recomiendan hacer pruebas para la identificación de anticuerpos antinodales y paranodales (tabla 4).⁷ Estos son tradicionalmente detectados en suero o en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes por interrupción de la barrera hematoencefálica.⁸ Recientemente se ha recomendado el estudio de anticuerpos antigangliósidos en pacientes con neuropatía recurrente de evolución aguda; su identificación puede ser útil para diferenciar un evento de fluctuación relacionada con el tratamiento del SGB versus una neuropatía autoinmune⁹ o cuando la presentación clínica es severa y no hay respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.¹⁰ Actualmente, las directrices recomiendan que la realización de estudios electrofisiológicos incluyan la valoración minuciosa de la conducción motora y sensitiva para la documentación de la existencia de criterios de desmielinización, los cuales se especifican en el documento de referencia;⁷ en el escenario agudo es necesario detectar la presencia de bloqueos en la conducción reversible con estudios secuenciales de electrofisiología; el registro de bloqueos de conducción a nivel de los nervios periféricos puede ser identificado en pacientes con neuropatía axonal motora aguda (Acute Motor Axonal Neuropathy o AMAN, por

Tabla 4. Indicaciones para solicitar anticuerpos contra el nodo/paranodo de Ranvier.⁷

CIDP resistente a terapias estándar como inmunoglobulina intravenosa o esteroides.
Inicio agresivo agudo o subagudo.
Diagnóstico previo de síndrome de Guillain Barre o CIDP de inicio agudo.
Tremor de baja frecuencia, ataxia desproporcionada al compromiso sensorial u otras características cerebrales.
Debilidad distal predominante.
Insuficiencia respiratoria y compromiso de nervios craneales.
Asociación con síndrome nefrótico.
Niveles muy elevados de proteínas en líquido cefalorraquídeo.

Adaptado de Van den Bergh et al.

sus siglas en inglés) o polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (Acute Inflammatory Demyelinating Polineuropathy o AIDP).⁴

El compromiso del sistema nervioso por síndrome de Sjögren primario es una complicación de prevalencia variable y puede provocar afectación del sistema nervioso central y/o periférico.¹¹ A nivel periférico puede asociarse a neuropatías periféricas severas cuya instauración puede preceder a la presentación de sequedad de las mucosas (sicca); su incidencia es desconocida y probablemente subestimada; Los hallazgos electrofisiológicos no revelan hallazgos patognomónicos; un 23% demuestran un patrón desmielinizante, un 36% reflejan un axonal y un 41% un patrón mixto (axonal y desmielinizante).¹² En algunos casos se ha descrito la identificación de anticuerpos IgG e IgM anti-gangliósido GM1, pero con mecanismos fisiopatológicos poco claros.¹³ No se ha encontrado ninguna asociación entre la existencia de anticuerpos anti-GD1b y enfermedades del tejido conectivo; sin embargo, si se ha identificado su presencia en neuropatías inmunomediadas de inicio agudo.¹⁴

Los únicos tratamientos comprobados para el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré son la inmunoglobulina G humana intravenosa y la plasmaféresis.¹⁰ En el caso de la CIDP, el manejo terapéutico se basa en el uso de corticoesteroides orales, intravenosos, la inmunoglobulina endovenosa y/o la plasmaféresis.⁷ Sin embargo, como se comentó anteriormente, las neuropatías autoinmunes son entidades diferentes y hasta el momento no hay directrices claras sobre su tratamiento. En su presentación clínica inicial el enfoque terapéutico emplea las mismas estrategias que se utilizan en SGB o en CIDP;^{7,10} sin embargo, la respuesta clínica en estos casos no es usualmente favorable;⁴ cuando estas estrategias resultan ineficaces se recurre entonces a la implementación de otros tratamientos inmunomoduladores como son la ciclofosfamida, ciclosporina o el rituximab;⁷ son estas a su vez opciones terapéuticas empleadas tradicionalmente para el manejo de pacientes con manifestaciones extraglandulares por el síndrome de Sjögren.

Es recomendable reconocer la presencia de anticuerpos específicos y realizar el tamizaje de subclases de inmunoglobulina G por implicaciones terapéuticas correspondientes; por ejemplo en pacientes con afectación de la región nodal por anticuerpos de subclase IgG1, IgG2 e IgG3 puede haber una mejor respuesta al tratamiento con inmunoglobulina G humana intravenosa; sin embargo, cuando hay un cambio de clase de anticuerpos a IgG4, por exposición prolongada al antígeno y al efecto de las células T reguladoras, el curso de la enfermedad se torna progresivo y resistente al tratamiento con inmunoglobulina.⁷ Se ha descrito el uso de eculizumab cuando hay presencia de anticuerpos IgG3 y se ha propuesto el uso de rituximab cuando se identifica la subclase IgG4.^{7,15} Se necesitan estu-

dios adicionales para validar estas estrategias y para evaluar la eficacia de otros tratamientos novedosos. No se han descrito estrategias terapéuticas cuando hay presencia de anticuerpos de clase IgM en estos pacientes.

Conclusión

Las neuropatías autoinmunes son entidades complejas de difícil diagnóstico y tratamiento; su reconocimiento requiere de un acertado juicio clínico, evaluaciones metabólicas, autoinmunes sistémicas completas y la corroboración de su existencia mediante estudios electrofisiológicos especializados; la búsqueda de anticuerpos antigangliósidos es recomendable especialmente en aquellos pacientes con neuropatías periféricas agresivas, recurrentes o recidivantes; aunque las directrices actuales ofrecen una guía para un apropiado diagnóstico, aún no logran brindar estrategias claras para su tratamiento; la relación entre la neuropatía autoinmune y el síndrome de Sjögren confirmada en este caso indica la necesidad de la exploración sistémica obediente en pacientes con neuropatías periféricas; el conocimiento de la existencia de gangliósidos a nivel del nodo de Ranvier susceptibles a la agresión autoinmune, permite abrir el espectro diagnóstico diferencial sobre neuropatías periféricas potencialmente invalidantes en nuestros pacientes.

Referencias

1. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(10):1928-34. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025>
2. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(11):1186-95. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310097>
3. Urdiales-Sánchez S, González-Montaña JR, Díaz-Pérez R, Calvo-Calleja P, Gutiérrez-Trueba MA, Urdiales-Urdiales J. Nodopathies in the Early Diagnosis of Axonal Forms of Guillain-Barré Syndrome. *Front Neurol.* 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.902172>
4. Uncini A. Autoimmune nodoparaneuropathies 10 years later: Clinical features, pathophysiology and treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2023; 28(S3):S23-S35. <https://doi.org/10.1111/jns.12569>
5. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle Nerve.* 2021; 63(2):157-169. <https://doi.org/10.1002/mus.27046>
6. Querol L. Autoimmune nodopathies: treatable neuropathies beyond traditional classifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92(10):1025. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326676>

7. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol.* 2021; 28(11):3556-3583. <https://doi.org/10.1111/ene.14959>
8. Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E. Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category. *Curr Opin Neurol.* 2022; 35(5):579-585. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001107>
9. Rajabally YA, Attarian S, Delmont E. Evolving Immunologic Perspectives in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Inflamm Res.* 2020; 13:543-549. <https://doi.org/10.2147/JIR.S224781>
10. Van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023; 30(12):3646-3674. <https://doi.org/10.1111/ene.16073>
11. Fan G, Dai F, Chen S, Sun Y, Qian H, Yang G, et al. Neurological Involvement in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2021; 27(2):50-55. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001128>
12. Seeliger T, Prenzler NK, Gingele S, Seeliger B, Körner S, Thiele T, et al. Neuro-Sjögren: Peripheral Neuropathy With Limb Weakness in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol.* 2019; 10:1600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01600>
13. Giordano N, Lucani B, Amendola A, Geraci S, Santacroce C, Gennari C, et al. IgG and IgM antigan-glioside M1 antibodies in primary Sjogren's syndrome with and without peripheral neuropathy. *Clin Rheumatol.* 2003; 22(3):256-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0709-2>
14. Taams NE, Notermans NC, Fokkink WR, Tio-Gillen AP, Huizinga R, Schreurs MWJ, et al. Clinical relevance of serum antibodies to GD1b in immune-mediated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2018; 23(4):227-234. <https://doi.org/10.1111/jns.12285>
15. Briani C, Visentin A. Therapeutic Monoclonal Antibody Therapies in Chronic Autoimmune Demyelinating Neuropathies. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(3):874-884. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01222-x>

Encefalopatía Epiléptica y del Neurodesarrollo por Mutación en SYNGAP1: Primer Caso Reportado en Ecuador

Developmental and Epileptic Encephalopathy due to SYNGAP1 Mutation: First Case Reported in Ecuador

Isaac Yépez MD,¹ Xavier Landívar MD,² Linker Viñan-Paucar,³ Sofía Egüez-Martínez³

Resumen

La encefalopatía epiléptica y del neurodesarrollo relacionada con mutaciones en el gen SYNGAP1 (EED-SYNGAP1) se caracteriza por un retraso psicomotor y epilepsia de inicio temprano. Presentamos el primer caso documentado en Ecuador, describiendo las características clínicas, electroencefalográficas, terapéuticas y evolutivas del paciente. El diagnóstico genético reveló una mutación de novo tipo nonsense en SYNGAP1. El tratamiento con ácido valproico mostró un buen control de las crisis epilépticas, aunque persistieron las crisis reflejas durante la alimentación. Este caso resalta la importancia de los estudios genéticos en el diagnóstico de encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo.

Palabras clave: Encefalopatía Epiléptica, SYNGAP1, Epilepsia Refleja, Trastorno del Neurodesarrollo, Caso Clínico

Summary

Developmental and epileptic encephalopathy related to mutations in the SYNGAP1 gene (EED-SYNGAP1) is characterized by psychomotor delay and early-onset epilepsy. We present the first documented case in Ecuador, describing the clinical, electroencephalographic, therapeutic, and evolutionary characteristics of the patient. Genetic diagnosis revealed a de novo nonsense mutation in SYNGAP1. Treatment with valproic acid showed good control of epileptic seizures, although reflex seizures persisted during feeding. This case highlights the importance of genetic studies in the diagnosis of epileptic and developmental encephalopathies.

Keywords: Epileptic Encephalopathy, SYNGAP1, Reflex Epilepsy, Neurodevelopmental Disorder, Case Report

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

La epilepsia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial,¹ con una prevalencia en América Latina y el Caribe de alrededor de 5 millones de personas.^{2,3} La prevalencia a lo largo de la vida de acuerdo a una recopilación de 32 estudios basados en la comunidad se sitúa en una media de 17,8 por 1000 habitantes, sin diferencias significativas en cuanto al género o grupos etarios.²⁻⁵

El trastorno del desarrollo intelectual (DI) y el trastorno del espectro autista (TEA) son condiciones neurológicas altamente discapacitantes que se asocian frecuentemente con la epilepsia.⁶⁻¹⁰ La epilepsia pediátrica presenta una etiología diversa, con una fuerte influencia de factores genéticos. Los avances tecnológicos, especialmente

en la secuenciación genómica, han mejorado significativamente el diagnóstico de estas condiciones, permitiendo una identificación más precisa y temprana de las alteraciones genéticas subyacentes.⁶

El gen SYNGAP1 (OMIM# 603384), localizado en el cromosoma 6p21.32, codifica una proteína activadora de la RAS-GTPasa, que se expresa predominantemente en las neuronas excitatorias.^{11,12} Esta proteína juega un papel crucial en la regulación de la señalización mediada por los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y las neurotrofinas en las neuronas.^{11,13,14} Las mutaciones en SYNGAP1 se asocian con deficiencias en el aprendizaje, la memoria y diversos aspectos emocionales y de comportamiento.¹⁵⁻¹⁹

¹Neuropediatra. Departamento de Neuropediatría Hospital Omnihospital, Guayaquil, Ecuador.

²Médico Genetista. Director de Genoma-Genetics Hospital Interhospital, Guayaquil, Ecuador.

³Interno Rotativo de Medicina. Carrera de Medicina, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Linker Elias Viñan Paucar

Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

R39W+98W, Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola, Guayaquil 090615.

Guayaquil, Ecuador

Teléfono: +593 969524208

E-mail: linker.vinan@cu.ucsg.edu.ec

Las mutaciones heterocigotas en SYNGAP1 asociadas con DI y TEA fueron identificadas por primera vez en 2009.⁷ Desde entonces, numerosos estudios de secuenciación de exomas han revelado nuevas mutaciones en SYNGAP1.^{9,20,21} La mayoría de los individuos afectados presentan mutaciones de novo que resultan en truncamiento del gen, aunque también se han documentado mutaciones de sentido erróneo, aberraciones cromosómicas y microdeleciones en SYNGAP1.²²⁻²⁵

Recientemente, se ha descrito una encefalopatía epiléptica y del desarrollo distintiva relacionada con mutaciones en el gen SYNGAP1 (EEND-SYNGAP1), caracterizada por un retraso psicomotor que precede al inicio de la epilepsia, con convulsiones que generalmente aparecen alrededor de los dos años de edad.^{7-9,15,20,26,27} El objetivo de este estudio es presentar el primer caso documentado de EEND-SYNGAP1 en Ecuador, describiendo sus principales características clínicas, electroencefalográficas, terapéuticas y evolutivas.

Caso clínico

El paciente es el segundo hijo de una pareja no consanguínea, nacido por cesárea de urgencia debido a signos de sufrimiento fetal agudo. No se requirieron maniobras complejas en el momento del nacimiento, ni permaneció en internación prolongada. Durante los primeros dos años de vida, se observaron retrasos en el desarrollo de las pautas de maduración, logrando la marcha a los 2 años. A la edad de 3 años, un electroencefalograma (EEG) mostró paroxismos generalizados de punta-onda; sin embargo, hasta ese momento no había presentado convulsiones evidentes. Su desarrollo del lenguaje era escaso.

A los 4 años, una resonancia magnética de cerebro reveló sólo un ligero aumento de los espacios subaracnoideos. No había alcanzado el control esfinteriano y, en el examen físico, su perímetro cefálico estaba en el percentil 50 (normal). Su marcha era torpe y los reflejos osteotendinosos estaban ligeramente aumentados. El EEG continuaba mostrando paroxismos generalizados de punta-onda y espigas en regiones posteriores. La madre insistía en que el paciente no presentaba crisis convulsivas, aunque un interrogatorio más detallado reveló episodios sutiles de "caídas cefálicas". El trastorno del lenguaje se había agravado al punto de no poseer lenguaje hablado, aunque entendía consignas simples y medianamente complejas. Se observaban episodios de irritabilidad extrema y autoagresión. Los potenciales evocados auditivos de tronco fueron normales, los exámenes de laboratorio no mostraron anormalidades, y el tamizaje metabólico ampliado por espectrometría de masa fue normal. El estudio genético por cariotipo estándar fue de 46,XY y el panel enzimático para lipofuscinosis cerioidea neuronal tipo 1 y 2 resultó negativo. Se inició tratamiento con ácido valproico.

A los 5 años, la madre observó con mayor claridad episodios de caída cefálica, especialmente durante la alimentación, y crisis mioclónico-atónicas. Videos caseros proporcionados por los familiares mostraban mioclonías palpebrales relacionadas con la alimentación. Los estudios de laboratorio revelaron niveles plasmáticos de ácido valproico inferiores a 10, indicando una administración inadecuada del medicamento, aspecto confirmado posteriormente por los cuidadores. Se realizó un panel genético de secuenciación de nueva generación dirigido a 320 genes asociados a la epilepsia, que reveló una mutación de tipo nonsense en el gen SYNGAP1 (c.403C>T) (p.Arg135*). El video-EEG mostró un trazado interictal bajo sueño con ondas lentas en regiones posteriores y paroxismos de punta-onda en las mismas regiones (ver Figuras 1 y 2), así como paroxismos generalizados de punta-onda. A pesar del severo trastorno de conducta, se intentó obtener un trazado en vigilia con gran dificultad. Se observaron que, después del cierre palpebral, aparecían, tras una latencia de 1 a 2 segundos, descargas de ondas lentas con espigas intercaladas en regiones posteriores (ver Figura 3). Durante la alimentación, especialmente en la primera mordida de un pan, se registraron mioclonías palpebrales sutiles asociadas a una descarga de punta-onda generalizada (ver Figura 4). Tiempo después se registró un episodio de caída cefálica, cuyo trazado mostró una onda lenta hipervoltada predominante en regiones frontales entre dos artefactos de masticación (ver Figura 5).

El trastorno de conducta y agresividad no respondió a la risperidona y sólo parcialmente al aripiprazol. El clonazepam tuvo que ser suspendido debido a efectos secundarios como salivación excesiva y su escasa eficacia. Se intentó con quetiapina, logrando excelentes resultados en la conducta y mejorando el trastorno del sueño que no había respondido anteriormente a la melatonina. La evaluación neuropsicológica confirmó un diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista con discapacidad intelectual moderada.

En la actualidad, a los 10 años de edad, la epilepsia del paciente está bien controlada con ácido valproico, aunque persisten crisis reflejas durante la alimentación. El sueño se ha normalizado y sigue un programa regular de terapias cognitivo-conductuales. Recibe ácido valproico en dosis de 36 mg/kg/día, aripiprazol 5 mg/día y quetiapina 25 mg nocturno, con buena tolerancia.

Discusión

El diagnóstico de encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo (EEND) en América Latina, y en particular en Ecuador, presenta numerosos desafíos debido a las limitaciones económicas que dificultan el acceso a pruebas genéticas avanzadas. Sin embargo, los avances en la secuenciación genética y la globalización han contribuido a reducir los costos, permitiendo diagnósticos más accesibles y precisos para los pacientes. En este contexto, la identificación de mutaciones en el gen SYNGAP1 es particularmente relevante.

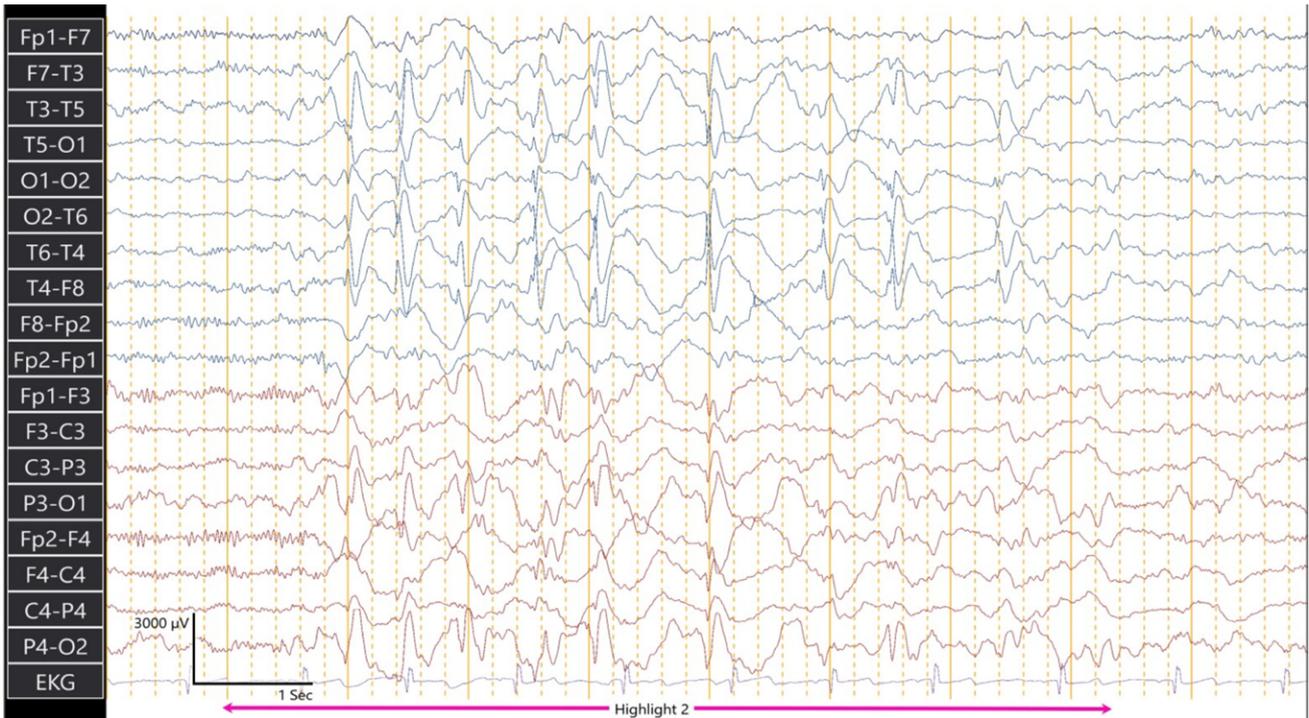


Figura 1. EEG bajo sueño no-REM, se observa paroxismos de punta-onda en cuadrantes posteriores con propagación hacia territorios anteriores.

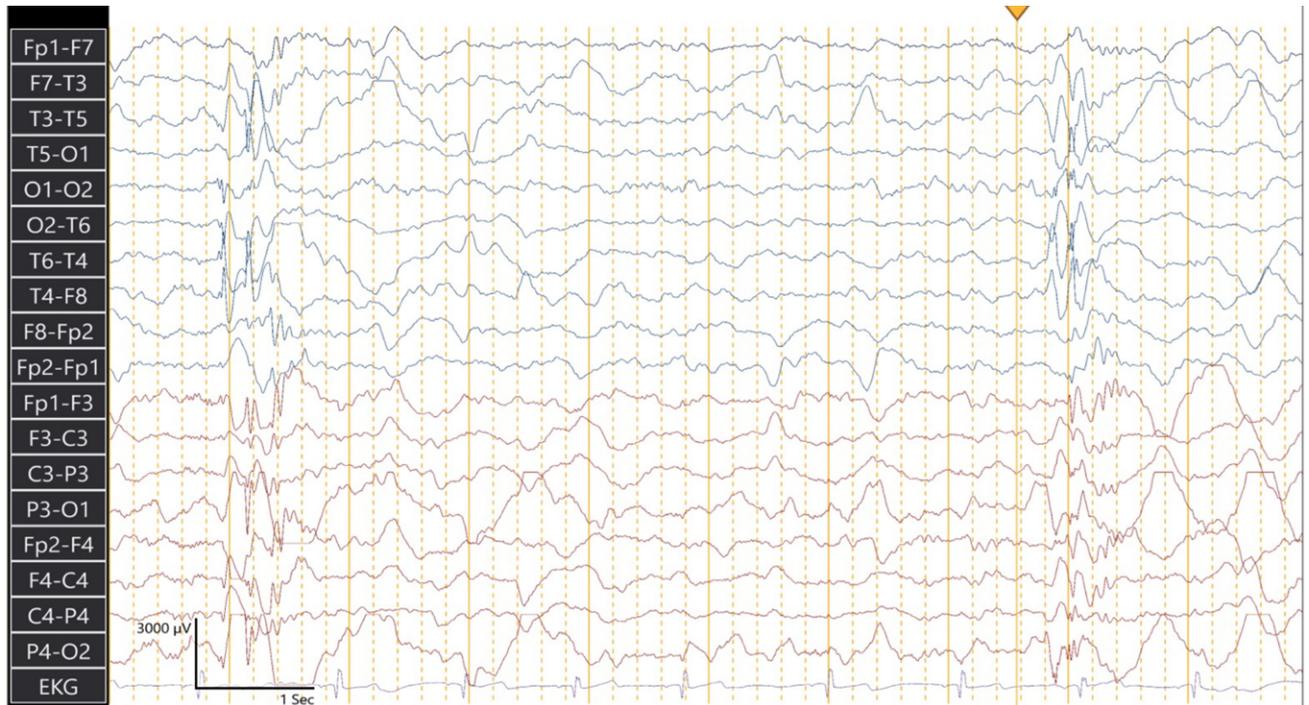


Figura 2. Paroxismos generalizados de punta-onda.

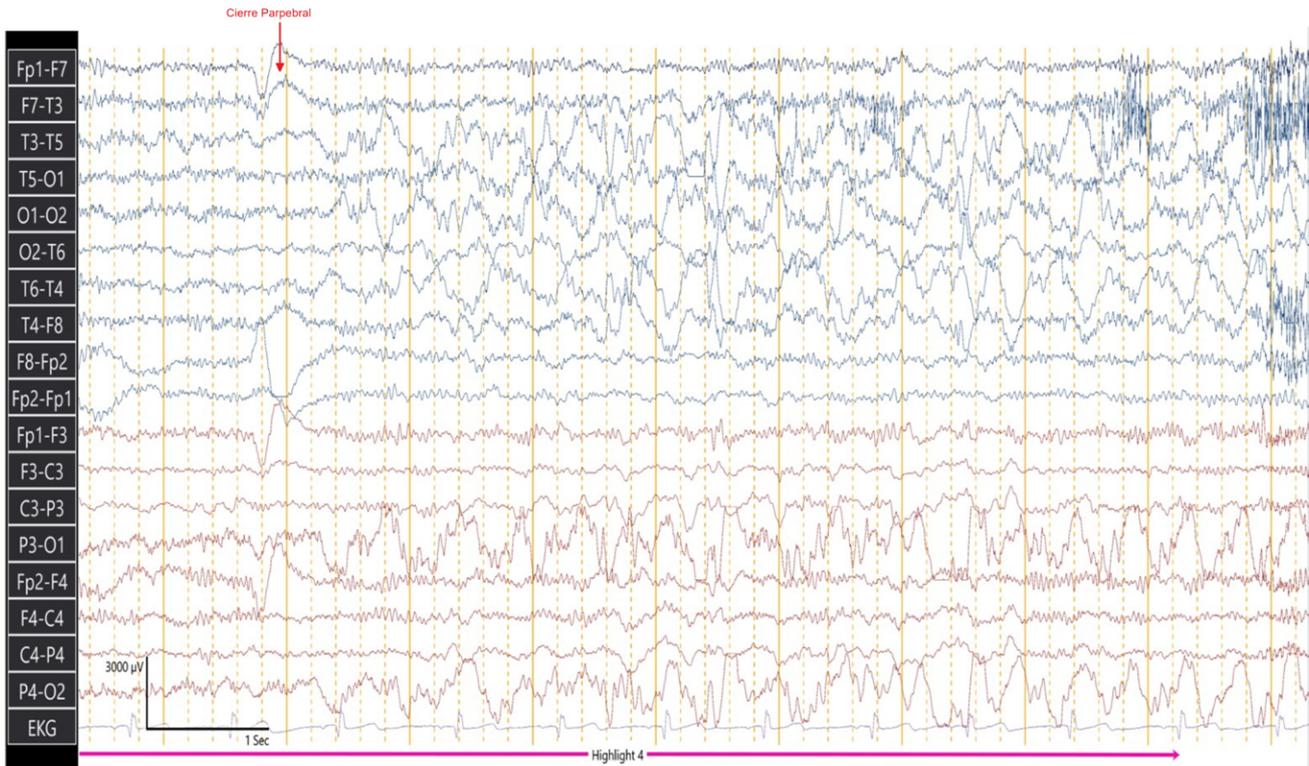


Figura 3. Posterior al artefacto por cierre palpebral, y luego de una latencia de 1-2 segundos, se observa actividad de ondas lentas irregulares con espigas sobreimpuestas.

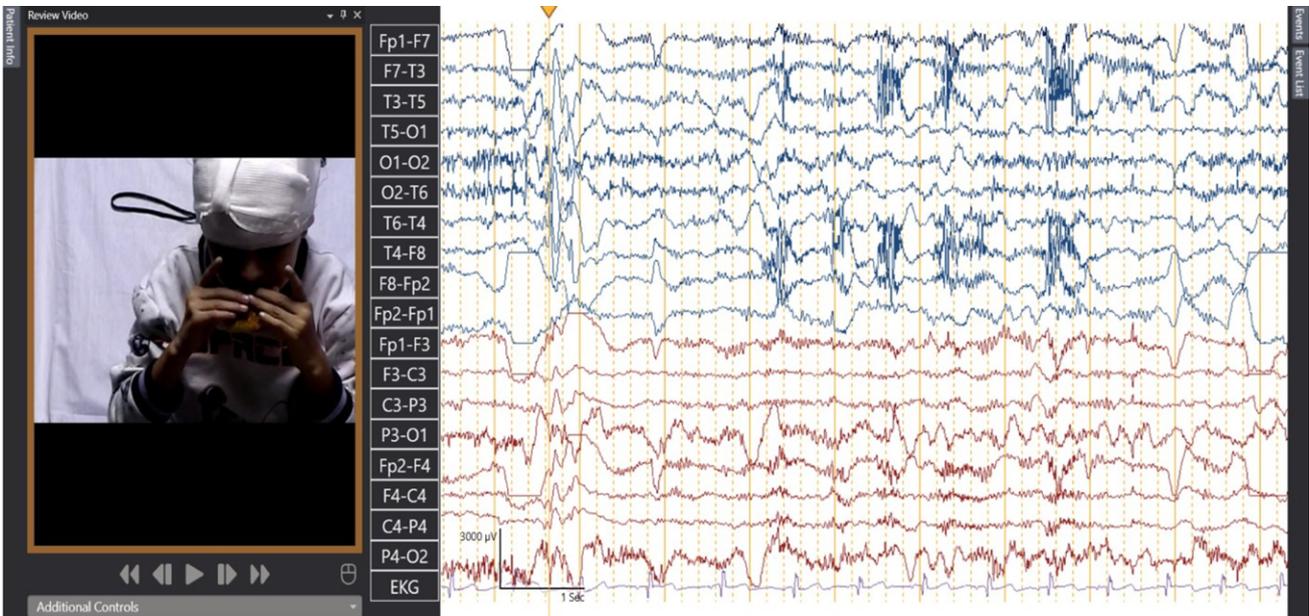


Figura 4. Se observa paroxismo generalizado de punta-onda durante la "mordida" de un trozo de pan (ver cursor), asociado a mioclonías palpebrales. Posteriormente seguido de artefactos por masticación.

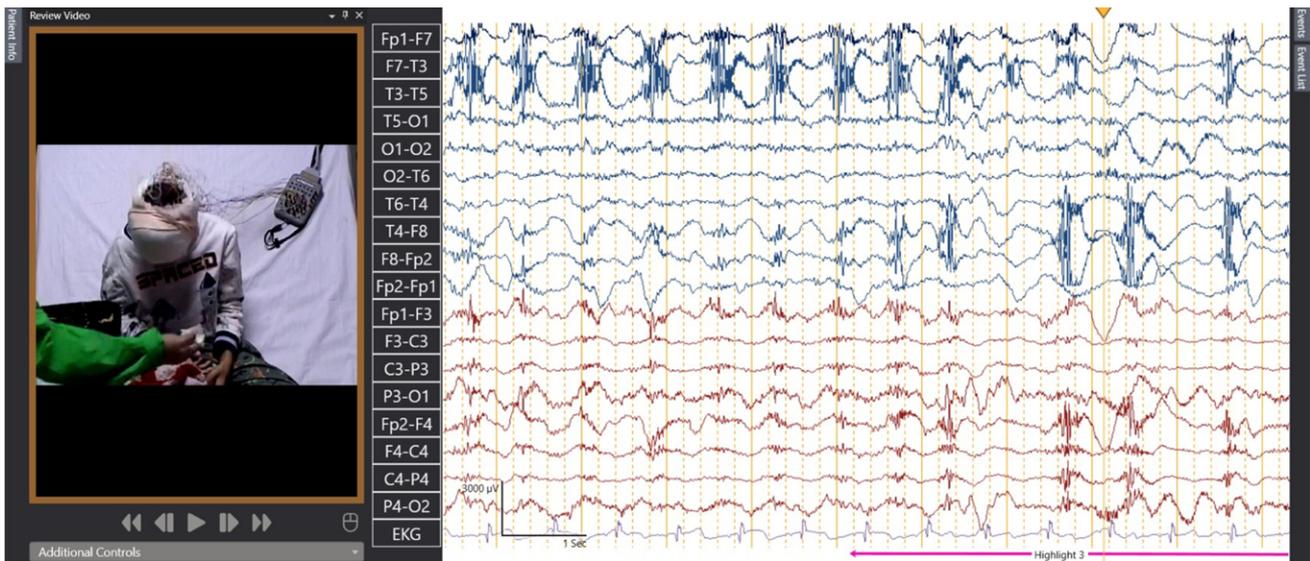


Figura 5. Episodio de caída cefálica registrado entre dos artefactos por masticación (ver cursor), y durante una onda lenta hipervoltada con mayor amplitud en regiones frontales.

En 2009, se identificaron las primeras variantes no sindrómicas de SYNGAP1 asociadas con discapacidad intelectual (DI) y trastorno del espectro autista (TEA).^{7,9} Posteriormente, un estudio en 2013 sobre genes relacionados con encefalopatía epiléptica en 500 pacientes reveló que las mutaciones en SYNGAP1 representan aproximadamente el 1% de los casos de encefalopatía epiléptica.^{10,28} Este hallazgo subraya la importancia de SYNGAP1 en el desarrollo cerebral y su implicación en las encefalopatías epilépticas.

Nuestro paciente presentó un cuadro clínico típico de EEND-SYNGAP1, caracterizado por un retraso psicomotor que precedió al inicio de la epilepsia. A los 4 años de edad, el paciente mostró un EEG con paroxismos generalizados de punta-onda y espigas en regiones posteriores, así como episodios sutiles de "caídas cefálicas." A los 5 años, las crisis mioclónico-atónicas y las mioclonías palpebrales, especialmente durante la alimentación, se hicieron más evidentes. Estos hallazgos son consistentes con los reportados en la literatura, donde se ha observado que los pacientes con mutaciones en SYNGAP1 presentan una variedad de tipos de crisis, incluyendo crisis de ausencias, mioclonías palpebrales y crisis mioclónico-atónicas.^{27,29-35}

El término "epilepsia refleja" se aplica a una condición rara en la que las crisis son desencadenadas por estímulos específicos.³⁴⁻³⁸ En nuestro caso, las crisis reflejas fueron desencadenadas por la mordida y la masticación, especialmente de alimentos sólidos. Este tipo de crisis, aunque inusual, ha sido documentado en la literatura, con una incidencia reportada de 1 en 1000 a 1 en 2000 pacientes con epilepsia.^{39,40} En nuestro paciente, estas crisis reflejas mostraron un fenómeno de habituación, desapareciendo tras los primeros momentos de la alimentación.

El EEG interictal en pacientes con mutaciones en SYNGAP1 a menudo muestra actividad multifocal de espigas de bajo voltaje en regiones posteriores o paroxismos generalizados de punta-onda y polipunta-onda.²⁷ En nuestro paciente, el EEG interictal bajo sueño reveló ondas lentas irregulares y paroxismos de punta-onda en regiones posteriores que se extendían hacia territorios anteriores (ver Figuras 1 y 2). Este patrón es consistente con los hallazgos reportados en otros estudios de pacientes con EEND-SYNGAP1.

El manejo del trastorno de conducta en nuestro paciente incluyó el uso de quetiapina, que resultó en una mejoría significativa de la conducta y el sueño. Este tratamiento fue efectivo en reducir la irritabilidad extrema y los episodios de autoagresión, mejorando también el trastorno del sueño que no había respondido a la melatonina. La quetiapina, un antipsicótico de segunda generación, ha mostrado ser útil en el manejo de trastornos conductuales asociados a EEND-SYNGAP1, aunque su uso debe ser cuidadosamente monitoreado debido a sus potenciales efectos secundarios.

El tratamiento de la EEND-SYNGAP1 incluye el uso de diversas drogas anticrisis (DAC). En nuestro paciente, el ácido valproico fue eficaz en el control de las crisis epilépticas, aunque persistieron crisis reflejas durante la alimentación. Este hecho resalta la necesidad de un enfoque terapéutico individualizado en el manejo de la EEND-SYNGAP1, considerando tanto las características específicas de las crisis como las comorbilidades conductuales. Sin embargo, el manejo de la epilepsia en pacientes con EEND-SYNGAP1 plantea desafíos significativos, ya que aunque las DAC reducen el riesgo de experimentar convulsiones, ninguna ha demostrado reducir el

riesgo de desarrollar epilepsia.⁴¹ Esto subraya la necesidad de considerar medicaciones con efecto antiepileptogénico, que puedan prevenir los cambios patológicos funcionales y estructurales que llevan al desarrollo de convulsiones espontáneas y recurrentes.⁴²

En este contexto, las estatinas han emergido como un grupo de sustancias con potencial antiepileptogénico, respaldado por evidencia en estudios clínicos y preclínicos.⁴³ En estudios clínicos, su uso ha mostrado beneficios en condiciones como glioblastoma, accidente cerebrovascular, radioterapia post-carcinoma nasofaríngeo, hemorragia intracraneal y cavernomas. La atorvastatina, en particular, ha mostrado resultados prometedores. En el contexto de la EEND-SYNGAP1, aunque el uso de estatinas es limitado, se ha observado mejoría en la conducta y cognición de algunos pacientes, posiblemente debido a una mejoría en los trazados electroencefalográficos y un mayor control de las crisis epilépticas.^{44,45} Kluger et al. reportaron que la rosuvastatina a 10 mg/día redujo la duración de las descargas en el EEG y la frecuencia de las crisis en un paciente con mutación en SYNGAP1, sin efectos secundarios significativos.⁴⁶ Estos hallazgos sugieren que las estatinas, administradas tempranamente, podrían influir positivamente en el compromiso cognitivo y la regresión autista no solo en pacientes con mutaciones en SYNGAP1, sino también en otras condiciones con disregulación de la vía RAS, como el síndrome de Noonan o Neurofibromatosis. Estos resultados promueven la necesidad de más estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de las estatinas como tratamiento antiepileptogénico.

Conclusiones

La EEND-SYNGAP1 es una condición compleja que afecta a pacientes con retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual (DI), trastorno del espectro autista (TEA) y epilepsia con crisis focales, generalizadas y reflejas. Las características electroencefalográficas y las comorbilidades conductuales, del sueño y alimentarias severas son distintivas de esta condición. Este reporte documenta el primer caso de EEND-SYNGAP1 en Ecuador, subrayando la importancia del diagnóstico genético en la identificación y manejo de esta enfermedad. Debido a sus características clínicas y electroencefalográficas únicas, sugerimos que la EEND-SYNGAP1 sea considerada como un síndrome epiléptico genético específico en las clasificaciones internacionales.

La respuesta positiva a la quetiapina observada en nuestro paciente, aunque anecdótica, indica su potencial en el manejo de los trastornos de conducta, aunque su uso debe ser monitoreado cuidadosamente debido a posibles efectos secundarios. Por otro lado, las estatinas, debido a su mecanismo de acción y efectos sobre la epileptogénesis, podrían constituir una herramienta terapéutica importante para estos pacientes, actuando como modificadores de la expresividad

clínica y ayudando a prevenir un mayor compromiso cognitivo o regresión autista. Se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad en este contexto.

Este caso resalta la necesidad de una evaluación genética temprana y exhaustiva en pacientes con epilepsia y retraso en el desarrollo, para proporcionar un diagnóstico preciso y un manejo adecuado, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Referencias

1. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T, Schubach M, Wilhelm C, Steiner I, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Aug;53(8):1387–98. Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2012.03516.X>
2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Estrategia y plan de acción sobre la epilepsia [Internet]. Washington; 2011 Sep [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/CD51-10-s.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Trastornos Neurológicos: desafíos para la salud pública. 2006.
4. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* [Internet]. 2005 [cited 2024 Apr 21];66(1–3):63–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.EPLEP-SYRES.2005.07.002>
5. Marco E, Medina T, Franz H, Sell C, Fernando GG. Las epilepsias en Centroamérica [Internet]. 1st ed. Marco Tulio Medina, Franz Chaves Sell, Nelson Chinchilla Calix, Fernando Gracia, editors. Vol. 1. Tegucigalpa: Instituto de Neurociencias; 2001 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <http://www.bvs.hn/Honduras/pdf/La%20Epilepsia%20en%20Centroamerica.pdf>
6. Scheffer IE. Epilepsy genetics revolutionizes clinical practice. *Neuropediatrics* [Internet]. 2014;45(2):70–4. Available from: <https://doi.org/10.1055/S-0034-1371508>
7. Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, Noreau A, Yang Y, Pellerin S, et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Feb 5;360(6):599–605. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0805392>
8. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* [Internet]. 2010 Jul 15;466(7304):368–72. Available from: <https://doi.org/10.1038/NATURE09146>
9. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology* [Internet]. 2019 Jan 8;92(2):E96–107. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006729>

10. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM, O’Roak BJ, Cook J, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Jul;45(7):825. Available from: <https://doi.org/10.1038/NG.2646>
11. Kim JH, Liao D, Lau LF, Huganir RL. SynGAP: a synaptic RasGAP that associates with the PSD-95/SAP90 protein family. *Neuron* [Internet]. 1998;20(4):683–91. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81008-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81008-9)
12. Jeyabalan N, Clement JP. SYNGAP1: Mind the Gap. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2016 Feb 15;10(FEB). Available from: <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2016.00032>
13. Yang Y, Tao-Cheng JH, Reese TS, Dosemeci A. SynGAP moves out of the core of the postsynaptic density upon depolarization. *Neuroscience* [Internet]. 2011 Sep 29;192:132–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.06.061>
14. Rumbaugh G, Adams JP, Kim JH, Huganir RL. SynGAP regulates synaptic strength and mitogen-activated protein kinases in cultured neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2024 May 28];103(12):4344–51. Available from: <https://doi.org/10.1073/PNAS.0600084103>
15. Clement JP, Aceti M, Creson TK, Ozkan ED, Shi Y, Reish NJ, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell* [Internet]. 2012 Nov 9;151(4):709–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.08.045>
16. Clement JP, Ozkan ED, Aceti M, Miller CA, Rumbaugh G. SYNGAP1 Links the Maturation Rate of Excitatory Synapses to the Duration of Critical-Period Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2013 Jun 6;33(25):10447. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0765-13.2013>
17. Paul A, Nawalpuri B, Shah D, Sateesh S, Muddas-hetty RS, Clement JP. Differential regulation of syngap1 translation by FMRP modulates eEF2 mediated response on NMDAR activity. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2024 Jul 6];12:430588. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00097>
18. Guo X, Hamilton PJ, Reish NJ, Sweatt JD, Miller CA, Rumbaugh G. Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 Jun;34(7):1659–72. Available from: <https://doi.org/10.1038/NPP.2008.223>
19. Nakajima R, Takao K, Hattori S, Shoji H, Komiyama NH, Grant SGN, et al. Comprehensive behavioral analysis of heterozygous Syngap1 knockout mice. *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 2019 Sep 1;39(3):223–37. Available from: <https://doi.org/10.1002/NPR2.12073>
20. Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, Møller RS, Carmant L, Schwartzenruber J, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Apr 12];34(2):385–94. Available from: <https://doi.org/10.1002/HUMU.22248>
21. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, Lin DT, Yoshizawa Y, Higashi K, et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2011 Mar 11;88(3):306–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2011.02.001>
22. Klitten LL, Møller RS, Nikanorova M, Silaharoglu A, Hjalgrim H, Tommerup N. A balanced translocation disrupts SYNGAP1 in a patient with intellectual disability, speech impairment, and epilepsy with myoclonic absences (EMA). *Epilepsia* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Apr 27];52(12). Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2011.03304.X>
23. Krepischi AC V., Rosenberg C, Costa SS, Crolla JA, Huang S, Vianna-Morgante AM. A novel de novo microdeletion spanning the SYNGAP1 gene on the short arm of chromosome 6 associated with mental retardation. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Apr 28];152A(9):2376–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.33554>
24. Zollino M, Gurrieri F, Orteschi D, Marangi G, Leuzzi V, Neri G. Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Apr 28];19(2):239–42. Available from: <https://doi.org/10.1038/EJHG.2010.172>
25. Writzl K, Knecht AC. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Apr 28];161A(7):1682–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.35930>
26. Kim JH, Lee HK, Takamiya K, Huganir RL. The role of synaptic GTPase-activating protein in neuronal development and synaptic plasticity. *J Neurosci* [Internet]. 2003 Feb 15;23(4):1119–24. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-04-01119.2003>
27. Lo Barco T, Kaminska A, Solazzi R, Cancés C, Barcia G, Chemaly N, et al. SYNGAP1-DEE: A visual sensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2021 Apr 1;132(4):841–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2021.01.014>
28. Thomas BR, Ludwig NN, Falligant JM, Kurtz PF, Smith-Hicks C. Severe behavior problems in

- SYNGAP1-related disorder: A summary of 11 consecutive patients in a tertiary care specialty clinic. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];150. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2023.109584>
29. Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Apr 21];53(8):511–22. Available from: <https://doi.org/10.1136/JMED-GENET-2015-103451>
 30. Jimenez-Gomez A, Niu S, Andujar-Perez F, McQuade EA, Balasa A, Huss D, et al. Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2024 Apr 21];11(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/S11689-019-9276-Y>
 31. Hamdan FF, Daoud H, Piton A, Gauthier J, Dobrzniecka S, Krebs MO, et al. De novo syngap1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2024 Apr 21];69(9):898–901. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.015>
 32. Parker MJ, Fryer AE, Shears DJ, Lachlan KL, Mckee SA, Magee AC, et al. De novo, heterozygous, loss-of-function mutations in SYNGAP1 cause a syndromic form of intellectual disability. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Apr 21];167(10):2231–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.37189>
 33. Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1977 [cited 2024 Apr 23];19(1):3–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.1977.TB08014.X>
 34. Wolf P, Koepp M. Reflex epilepsies. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];107:257–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00016-1>
 35. Italiano D, Striano P, Russo E, Leo A, Spina E, Zara F, et al. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Apr 21];121:47–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2016.01.010>
 36. Wolf P. Reflex epileptic mechanisms in humans: Lessons about natural ictogenesis. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Apr 21];71:118–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2015.01.009>
 37. Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: A review. *Seizure* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2024 Apr 21];23(7):512–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2014.03.014>
 38. Aguglia U, Tinuper P. Eating seizures. *Eur Neurol* [Internet]. 1983 [cited 2024 Apr 21];22(3):227–31. Available from: <https://doi.org/10.1159/000115564>
 39. Jagtap S, Menon R, Cherian A, Baheti N, Ashalatha R, Thomas S V. “Eating” epilepsy revisited- an electro-clinico-radiological study. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Apr 21];30:44–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2015.10.049>
 40. Kobayashi Y, Ishikawa N, Tani H, Fujii Y, Kobayashi M. Recurrence of epileptic spasms as reflex seizures induced by eating: A case report and literature review. *Neuropediatrics* [Internet]. 2017 Jan 23 [cited 2024 Apr 21];48(02):119–22. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598111>
 41. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 Jun 11 [cited 2024 Apr 27];365(9476):2007–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9)
 42. Thomas AX, Brooks-Kayal AR. Excitation–Inhibition Epilepsies. In: *Neural Circuit Development and Function in the Brain*. Elsevier; 2013. p. 709–30.
 43. Hufthy Y, Bharadwaj M, Gupta S, Hussain D, Joseph PJS, Khan A, et al. Statins as antiepileptogenic drugs: Analyzing the evidence and identifying the most promising statin. *Epilepsia* [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2024 May 28];63(8):1889–98. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17303>
 44. Verma V, Mandora A, Botre A, Clement JP. Identification of an individual with a SYNGAP1 pathogenic mutation in India. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 Nov 22 [cited 2024 May 28];47(11):9225–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05915-4>
 45. Cook EH, Masaki JT, Guter SJ, Najjar F. Lovastatin Treatment of a Patient with a De Novo SYNGAP1 Protein Truncating Variant. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2019 May [cited 2024 May 28];29(4):321–2. Available from: <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0159>
 46. Kluger G, von Stülpnagel-Steinbeis C, Arnold S, Eschermann K, Hartlieb T. Positive Short-Term Effect of Low-Dose Rosuvastatin in a Patient with SYNGAP1-Associated Epilepsy. *Neuropediatrics* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2024 May 28];50(04):266–7. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681066>

Conflicto de interés: ninguno.

Parenchymal brain calcified cysticercus and progression of hippocampal atrophy

Cisticercos calcificado en el parénquima cerebral y progresión de atrofia de hipocámpos

Oscar H. Del Brutto, MD

A seizure-free 74-year-old woman had a single calcified cysticercus (Figure 1), and normal hippocampi (Figure 2, upper panel). Neuroimaging exams were practiced for a study aimed to assess the association between neurocysticercosis and hippocampal atrophy (HA)! Seven years later, a control MRI showed bilateral HA (Figure 2, lower panel). The patient remained seizure-free during the observation period.

The association between calcified cysticercus and HA in seizure-free individuals has been recognized² It has been postulated that repetitive episodes of inflammation from antigens released to the brain parenchyma from calcifications are responsible for remote HA. However, HA progression in these patients has not been reported. This case underscores the need of early treatment with bisphosphonates to reverse the calcification process in the brain, reducing the risk of progressive HA.³

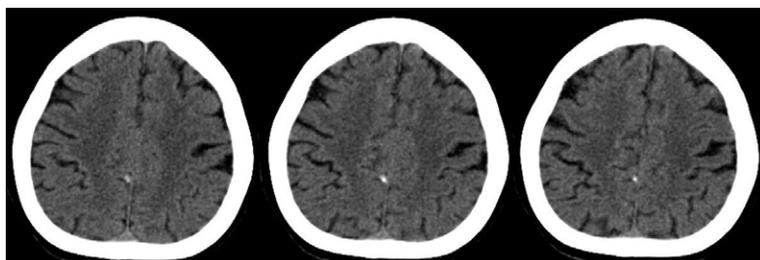


Figure 1. Unenhanced CT of the head (slice thickness 3mm; no gap between slices) showing a calcified lesion >3mm in diameter (visualized in three sequential slices) located in the right parietal lobe near the midline.

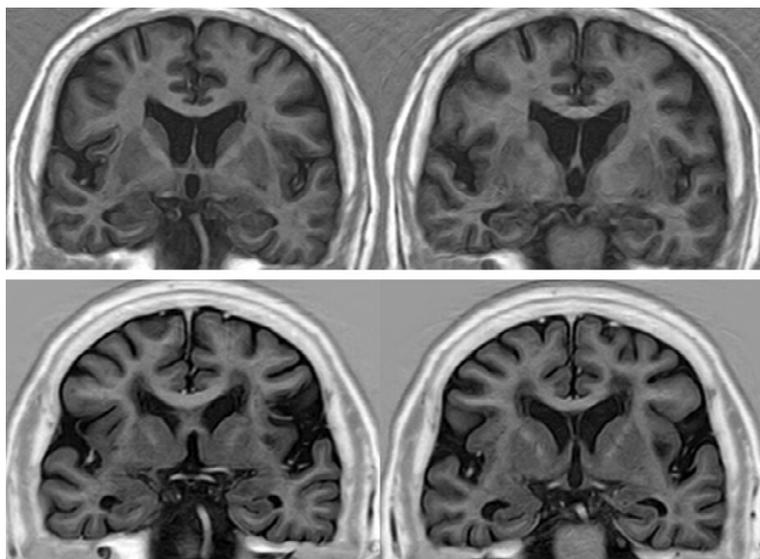


Figure 2. T1-weighted inversion recovery sequence (acquisition time 3:31 min, repetition time 2.250 msec, echo time 11 msec, and inversion time 400 msec) oriented in the coronal plane and perpendicular to the long axis of the temporal bone. At baseline (upper panel) hippocampi were normal according to the Scheltens' medial temporal atrophy scale. Seven years later (lower panel) both hippocampi were atrophic (grade 3 in the Scheltens' scale).

¹School of Medicine and Research Center, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

Correspondence:
Oscar H. Del Brutto, MD.
Centro de Investigación, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Km 2.5 vía Puntilla-Samborondón, Samborondón, Ecuador. Phone: +593-9-97476984.
Email: oscardelbrutto@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-1917-8805

Declaration: The patient signed comprehensive informed consent forms before the practice of neuroimaging studies (at baseline and follow-up). The Atahualpa Project cohort was approved by the Ethics Committee of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil (FWA 00030727). Research was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

References

1. Del Brutto OH, Salgado P, Lama J, Del Brutto VJ, Campos XA, Zambrano M, García HH. Calcified neurocysticercosis associates with hippocampal atrophy: a population-based study. *Am J Trop Med Hyg* 2015;91(1):64-68. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0453>.
2. Del Brutto OH, Rumbela DA, Arias EE, Mera RM. Large (≥ 3 -millimeter) parenchymal brain calcified cysticerci are more often associated with hip-

pocampal atrophy than smaller ones in seizure-free individuals with a single lesion. *Am J Trop Med Hyg* 2024; in press. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.24-0190>.

3. Loeb JA, Sohrab SA, Huq M, Fuerts DR. Brain calcifications induce neurological dysfunction that can be reduced by a bone drug. *J Neurol Sci* 2006;243(1-2):77-81. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.11.033>.

Keywords: *Neurocysticercosis; Cysticercosis; Calcified cysticerci; Hippocampal atrophy.*

Palabras clave: *Neurocisticercosis; Cisticercosis; cisticercos calcificado; Atrofia de hipocampo.*

Conflicts of interest: *No competing conflicts of interest to disclose.*

Funding: *Study partly supported by Universidad Espíritu Santo – Ecuador.*



Revista Ecuatoriana de Neurología