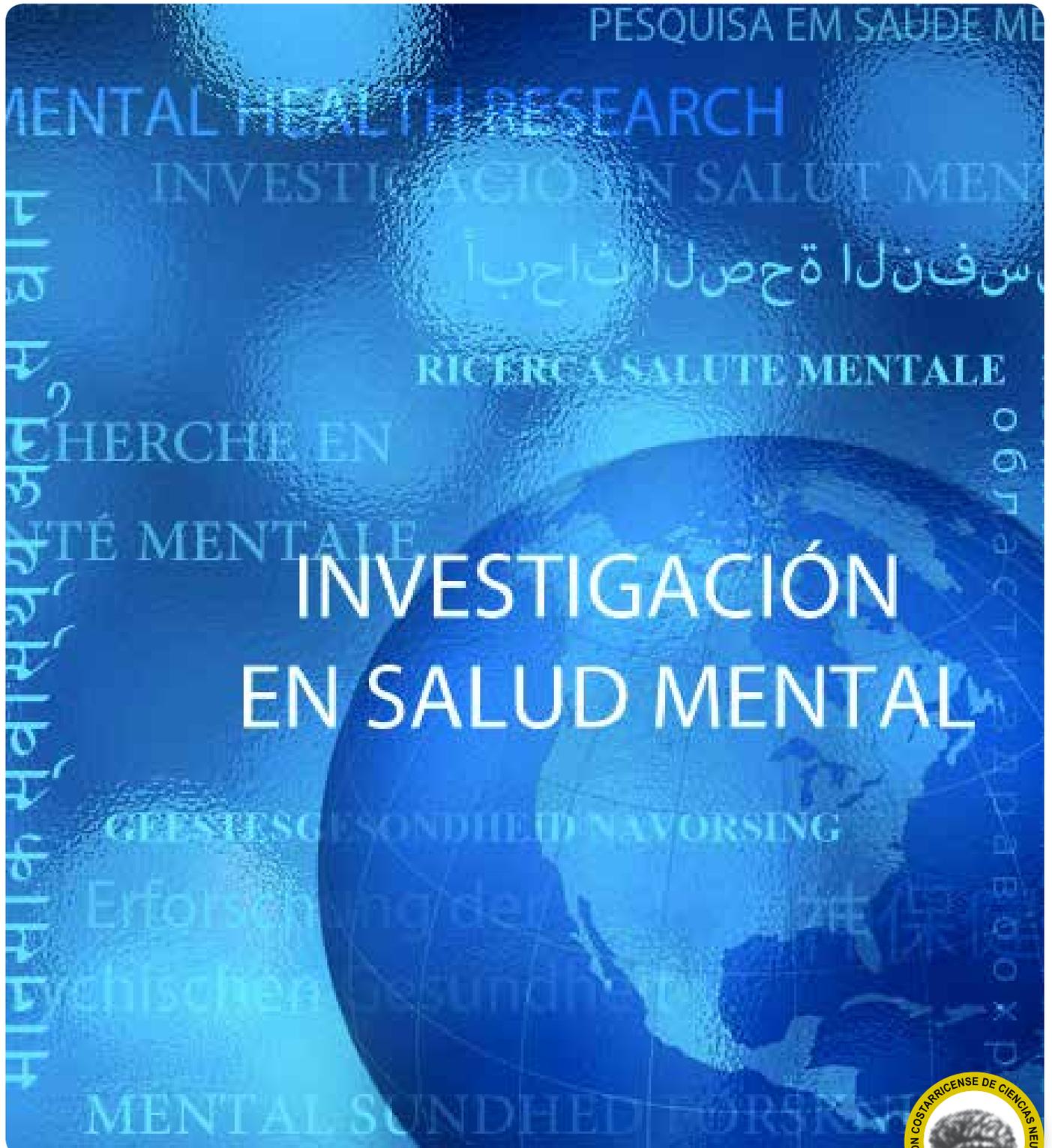


Neuroeje

Volumen 26 (1) Enero-Junio 2013 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com



ISSN-1011-5684

Publicación Semestral de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas



Neuroeje

Director y Presidente de la ACCN:	Dr. Dennis Chinchilla Weinstock Jefe de Neurología Hospital México, San José, Costa Rica
Director Honorario y Fundador:	Dr. Carlos Cabezas Campodónico Neurocirujano, Hospital México, San José, Costa Rica
Editor Ejecutivo:	Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza Neurólogo e Internista, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago, Costa Rica
Editor Médico:	Dr. Randall Pérez Rojas Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Comité Editorial

Dr. Huberth Fernández Morales Neurólogo, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica
Dr. Javier Contreras Rojas Psiquiatra Investigador, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Kenneth Carazo Céspedes Neurólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, San José, Costa Rica
Dr. Carlos Contreras Dam Neurocirujano, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica
Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra Intensivista, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Editor Digital

Dr. Hernán Fernández
Neurólogo Hospital San Vicente de Paul, Heredia

Comité Científico Nacional

Dra. Henriette Raventos Vorst Investigadora, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Jaime Fornaguera Trias Director, Programa de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dra. Patricia Cuenca Berger Directora, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Alejandro Leal Esquivel Investigador, Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Daniel Valerio Aguilar Geriatra, Hospital Dr. Raul Blanco Cervantes, San José, Costa Rica
Dr. Rodolfo Salazar Fonseca Psiquiatra, Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica
Dra. Severita Carrillo Barrantes Médico Fisiatra, Centro Nacional de Rehabilitación, San José, Costa Rica
Dr. Raúl Bonilla Montero Patólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica
Dr. Manuel Hernández Gaitan Neuroradiólogo, Centro Nacional de Resonancia Magnética Nuclear, San José, Costa Rica

Comité Científico Internacional

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz Neurólogo, Hospital Angeles Querétaro, Querétaro, México
Dr. Ernesto Herrera Magaña Neurocirujano, Clínica de Neurocirugía, San Salvador, El Salvador.
Dr. Allan Alvarez Neurologo. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Junta Directiva de la ACCN

Presidente - Dr. Dennis Chinchilla Weinstock Jefe de Neurología, Hospital México, San José, Costa Rica
Secretario - Dr. Randall Pérez Rojas. Neurólogo. Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica
Tesorero - Dr. Manuel Carvajal Lizano Neurólogo, Hospital Hotel La Católica, San José, Costa Rica
Primera Vocal - Dra. Priscilla Monterrey Alvarado Neuróloga. Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica.
Segunda Vocal - Dra. Mónica Quiroga Galindo Neurocirujana. Hospital México, San José, Costa Rica.
Fiscal - Dr. David Luna Baltodano Neuropediatra. San José, Costa Rica.

Neuroeje

Volumen 26 (1) Enero-Junio 2013 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 26 (1) Enero-Junio 2013 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.



Índice

Editorial 6

Reporte de caso

Reconstrucción de aneurisma fusiforme distal de la arteria cerebral media 10
Manuel Gadea Nieto

Estudios Clínicos

Enfermedad Carotídea Sintomática: manejo quirúrgico agudo mediante endarterectomía carotídea 13
Gerardo Quirós Meza, Ariela Gómez Pérez, Ignacio Rivera Chavarría, Miguel Barboza Elizondo
Huberth Fernández Morales, Johanna Salazar Nassar, Jacqueline Castillo Rivas

Revisión Clínica

Abordaje translaberíntico ampliado en tumores gigantes del ángulo pontocerebeloso en los servicios de Otorrinolaringología y Neurocirugía del Hospital México: Revisión anatómica y clínica 24
Emmanuelle Vargas Valenciano, Julián Chaverri Polini, Manuel Gadea Nieto

Neuregulina: un gen con múltiples funciones y gran potencial terapéutico 30
Dr. Hernán Fernández Barrantes
Médico Especialista en Neurología, Universidad de Costa Rica
Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica

¿Por que investigar en Salud Mental? 38
Dr. Randall Pérez Rojas - Neurólogo Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia

Factores condicionantes para la adherencia o no adherencia a la terapia con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) como tratamiento en pacientes con apnea obstructiva del sueño 45
Lilliana V. Estrada Chaverri

El triángulo basilar: una ruta alternativa 52
Manuel S. Gadea Nieto / Emmanuel Vargas Valenciano

Evidencia actual en el tratamiento de la esclerosis múltiple 56
Juan Antonio Valverde Espinoza
Médico Asistente especialista en Neurología y Medicina Interna
Hospital Dr. Max Peralta, Cartago, Costa Rica

Opinión

Utilidad de los rollos de algodón en cirugía de base de cráneo 76
Manuel Gadea Nieto, Ricardo Murillo Alvarez

Editorial

La investigación en salud mental en Costa Rica Mental health research in Costa Rica

Henriette Raventós Vorst¹, Javier Contreras²

1 Investigadora del Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica

2 Psiquiatra Investigador, Universidad de Costa Rica

Correspondencia: Dr.javiercontreras@gmail.com

En setiembre del 2011, la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard y el Foro Económico Mundial publicaron el reporte sobre las cargas económicas por enfermedades crónicas no-transmisibles en el mundo (1). Se calcula que las enfermedades mentales, neurológicas y por abuso de sustancia causarán el 30% de las pérdidas de años vividos por discapacidad y el 35% de las pérdidas económicas por enfermedad para los años 2011-30 (1,2). Sin embargo, la mayoría de las personas afectadas (75%) no tienen acceso a tratamiento, menos del 70% de los países en el mundo tienen una política nacional de salud mental y la inversión en salud mental para los países de bajo y mediano ingreso es menor al 1% (3). De acuerdo a Saxena et al (2006), solamente el 10% de la investigación en salud mental se dirige a las necesidades del 90% de la población que viven en los 153 países de bajo y mediano ingreso (4). Las brechas en el conocimiento son mayores en los campos de servicios, intervenciones y políticas (4,5). Se han realizado esfuerzos internacionales para escalar los servicios de salud mental y fomentar el respeto por los derechos humanos (4-6). Sin embargo, el simple escalamiento de estrategias de otros países no siempre funciona cuando se implementa en sociedades diferentes. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud lanzó el Plan de Acciones en Salud Mental (mhGAP) que busca incrementar la capacidad de investigación a nivel local para determinar el estado de la salud y enfermedad mental (7).

En Costa Rica solamente el 3% del presupuesto en salud se destina a salud mental y más del 70% de éste se consume en las unidades de internamiento (8). Aunque el Ministerio de Salud publicó el año pasado la Política Nacional de Salud Mental 2013-20, la mayoría de las acciones propuestas no se basan en evidencia local ni cuentan con instrumentos sistematizados para evaluar el impacto de las acciones. Una de las conclusiones más importantes de este documento es la necesidad urgente de contar con resultados locales que permitan el desarrollo de acciones concretas basadas en evidencia (9). La investigación en salud mental en Costa Rica se ha focalizado en esfuerzos aislados principalmente de las universidades estatales con una escasa participación de la Caja Costarricense del Seguro Social y el Ministerio de Salud. El aporte de la Universidad de Costa Rica ha sido posible gracias a un excelente financiamiento externo en proyectos de investigación y entrenamiento en los campos de la psicología comunitaria, las neurociencias y la psiquiatría genética. En este editorial no se pretende menospreciar dichos esfuerzos que han mostrado ser de importancia para el conocimiento a nivel mundial como lo muestran más de 50 publicaciones en revistas científicas internacionales. Sin embargo, han servido poco para mejorar la promoción de la salud mental y la prevención, atención y rehabilitación de las personas que sufren trastornos neuropsiquiátricos. Las áreas prioritarias pendientes son la investigación de los determinantes ambientales de la salud, epidemiología de los principales trastornos psiquiátricos, oferta y calidad de servicios e intervenciones que logren escalar la atención a nivel comunitario por personal menos especializado ("task-sharing"), entre otros. Es así como un grupo de investigadores de la Universidad de Costa Rica, con el apoyo del Ministerio de Salud, hemos desarrollado la Red de Salud Mental. El objetivo es aunar esfuerzos y experticias para corregir las brechas de conocimiento existentes mediante proyectos de investigación en estas áreas. La primera propuesta es conducir el primer estudio epidemiológico en salud mental a nivel nacional. Las entrevistas de dicho estudio se realizarían utilizando el CIDI, instrumento internacionalmente utilizado para estudiar el perfil epidemiológico de los trastornos mentales (10). Se pretende visitar a 10,000 hogares costarricenses siguiendo el procedimiento de muestreo indicado en este tipo de investigaciones. Los resultados de este estudio permitirán conocer la situación real de nuestro país en cuanto a salud mental así como el perfil epidemiológico de los trastornos psicóticos, afectivos, ansiosos, por uso de sustancias, trastornos alimentarios y psicopatología asociada a conductas impulsivas. Esta información permitirá desarrollar estrategias de intervención e implementar acciones específicas que mejoren la salud mental y la calidad de vida de las personas que sufren estos trastornos.

Referencias

1. Bloom, D.E., Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S., Feigl, A.B., Gaziano, T., Mowafi, M., Pandya, A., Prettner, K., Rosenberg, L., Seligman, B., Stein, A., & Weinstein, C. (2011). The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380(9859):2197-223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4
3. World Health Organization. 2002. The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Available at http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf
4. Saxena S, Paraje G, Sharan P, et al. 2006. The 10/90 divide in mental health research: trends over a 10-year period. *Br J Psychiatry*. 188:81-2.
5. Saxena S, Thornicroft G, Knapp M, et al. 2007. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. *Lancet*. 370:878-89.
6. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, et al. 2004. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 291:2581-90
7. World Health Organization. 2008. mhGAP Mental Health Gap Action Programme Scaling up care for mental, neurological, and substance use disorders. WHO press. Geneva, Switzerland. 37 p. ISBN: 978 92 4 159620 6. Available at http://www.who.int/mental_health/evidence/mhGAP/en/
8. PanAmerican Health Organization. 2008. Report of the Assessment of Mental Health Systems in Costa Rica using the WHO Assessment , Instrument for Mental Health Systems (WHO-AIMS). PAHO/WHO documentation. Available at http://www.who.int/mental_health/costa_rica_who_aims_report_english.pdf
9. Ministerio de Salud de Costa Rica. 2012. Política Nacional de Salud Mental 2012-2021. Editorial El Ministerio. San José, Costa Rica. 138 p. ISSN 978-9977-62-125-8
Available at http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/sobre-ministerio-marco-orientador-sevri-ms/doc_download/1558-politica-nacional-de-salud-mental
10. World. Health Organization. 1990. Composite International Diagnostic Interview (CIDI). WHO press. Geneva, Switzerland

Nuevos retos de la psiquiatría en Costa Rica en el siglo XXI: hacia un cambio de paradigma

New challenges of the Costa Rican psychiatry in the XXIst century: towards a new paradigm

Ricardo Millán González¹, Oscar Méndez Blanca²

1 Médico Psiquiatra, especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace, profesor instructor Universidad de Costa Rica (UCR) y Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Hospital Clínica Bíblica.

2 Médico Psiquiatra, especialista en Neuropsiquiatría, Hospital Dr. Maximiliano Peralta y Centro Costarricense de Investigaciones Médicas.

Correspondencia: ricardo.millangonzalez@ucr.ac.cr

Resumen

Históricamente, la psiquiatría en Costa Rica y en otras partes del mundo ha estado relegada a ámbitos de poca interacción con las restantes disciplinas médicas. Desde hace mucho tiempo, diversos expertos postulan que esta especialidad debe estar sustentada sobre tres ejes fundamentales: la práctica clínica, la educación médica continua, y la investigación académica. Consideramos que la psiquiatría en nuestro medio se encuentra en el momento propicio para regresar a un paradigma médico, sustentado entre otros elementos, en un cambio en el rol que desempeña el psiquiatra en los hospitales generales, en el enfoque

de la enseñanza de la psiquiatría a nivel de grado y posgrado, y en un énfasis en la investigación científica con exclusiva finalidad académica.

Palabras clave: psiquiatría, práctica clínica, investigación, educación médica continua

Abstract

Historically, psychiatry has been relegated to areas of minimum interaction with other medical disciplines. Many experts in the past postulated that psychiatry should be supported on three key areas: clinical practice, continual medical education and academic research. We believe that this specialty in our country is in the right moment to return to a medical paradigm, supported among other things, in a shift in the role played by the psychiatrist in the general hospital, in the teaching approach in both the undergraduate and postgraduate level, as well as an emphasis on scientific research with exclusively academic purposes.

Key words: psychiatry, clinical practice, research, continued medical education

Históricamente, la psiquiatría en Costa Rica y en otras partes del mundo ha estado relegada a ámbitos de poca interacción con las restantes disciplinas médicas. Esta práctica aislada de la especialidad, posiblemente ha intensificado una serie de mitos y estigmas que pesan sobre la patología mental.

En nuestro país por ejemplo, tanto el Hospital Nacional Psiquiátrico como el Hospital Chacón Paut son centros geográficamente aislados, y con un escaso intercambio científico con el resto de las especialidades médicas. Esto ha contribuido a que, desafortunadamente, para muchos galenos y el público general, la psiquiatría pasó a ser igual a esquizofrenia y depresión, dejando de lado su alta complejidad y valor científico.

A pesar de los intentos inicialmente exitosos del Dr. Álvaro Gallegos en la unificación de la especialidad con el quehacer médico nacional, que vino a concretarse con la creación del Servicio de Psiquiatría del Hospital Calderón Guardia, con el paso del tiempo, esta unidad se convirtió en una instancia encapsulada dentro de un nosocomio general. Otras iniciativas, como el Servicio de Psiquiatría del Hospital México y en alguna medida del Hospital San Juan De Dios, están en crecimiento y expansión, aunque todavía sin los recursos necesarios para un funcionamiento acorde con los requerimientos de su área de atracción y el tipo de pacientes de alta complejidad que reciben.

Desde hace mucho tiempo, se postuló que la psiquiatría debe estar sustentada sobre tres ejes fundamentales: la práctica clínica, la educación médica continua, y la investigación académica.¹ Todos ellos mantienen una interacción intensa, se retroalimentan y crecen a partir del conocimiento que generan.

Siguiendo esa línea es que actualmente la psiquiatría busca una integración dentro de la práctica de la medicina general y la neurología, a través de un mejor conocimiento de la interfaz cuerpo-mente-cerebro. Esto porque con frecuencia, los abordajes convencionales son insuficientes para proporcionar el marco clínico, académico y científico necesario para proporcionar un servicio médico de calidad. Por esa razón, han aparecido en diferentes partes del mundo, por citar tan solo dos ejemplos, servicios de Psiquiatría de Interconsulta y Enlace² y Neuropsiquiatría,³ especializados en la práctica psiquiátrica interconsultante, inmersa en la medicina general y la especializada.⁴

Resulta tan cierto lo anterior, que incluso existe una propuesta formal para la unificación de todos los trastornos del sistema nervioso central, psiquiátricos y neurológicos, en un mismo apartado de la próxima Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud.⁵

Considerando que durante la última década, la psiquiatría mundial ha tenido grandes avances en temas de genética, farmacología, prevención, abordajes psicoterapéuticos, entre otros, es que se plantea la necesidad de revalorar la existencia misma de la psiquiatría en nuestro país. Junto con lo anterior, en años recientes se ha gestado un resurgimiento del enfoque de trabajo a nivel nacional, en donde diversos colegas se han dedicado a profundizar su estudio y conocimiento en diversas áreas.

Concretamente, creemos que nuestra especialidad debe proponerse los siguientes retos:

1.- Regresar a la completa integración y al abordaje desde el paradigma médico, en donde el psiquiatra es un ente activo a nivel del proceso diagnóstico, de abordaje y tratamiento del paciente, independientemente de si existe o no comorbilidad física, y sin importar si el diagnóstico diferencial plantea la posibilidad de que exista una enfermedad médica en el paciente en cuestión.

2.- La educación en psiquiatría a nivel de grado debe estar enfocada en que tanto el médico general, como el especialista no psiquiatra, sean capaces de detectar, abordar, y tratar adecuadamente patologías psiquiátricas, las cuales son más frecuentes en el contexto de la atención primaria o especializada que en la población general, y generan peor evolución médica en ese grupo de usuarios. 6-8 Por ejemplo, estos profesionales deben estar en condición de detectar y tratar la depresión en personas con diabetes o cáncer (tan frecuentes en todos los EBAIS y hospitales de nuestro país), o de captar los síntomas depresivos en la mujer embarazada o en el postparto, y saber cómo proceder correctamente. El viejo paradigma que desarticula la patología mental con la enfermedad física debe ser superado.

3.- La selección de los residentes de la especialidad en psiquiatría debe considerar, además de los conocimientos en esta disciplina, las bases que se tengan en medicina general y neurología; la residencia misma debe tener fuerte formación en estos temas, y una gran orientación hacia la investigación clínica y la bioética.

4.- Los psiquiatras deben ser partícipes, como promotores y asistentes, de programas de educación médica continua a lo largo del país. En primera instancia, se deberá apoyar consistentemente el proceso de psicoeducación y de educación del público general, familiares de pacientes, y de personal de salud no dedicado a la psiquiatría. En segundo lugar, ese continuo aprendizaje del psiquiatra mismo permitiría tratar al paciente con el mejor conocimiento disponible a nivel mundial; esto último no solo a través del acceso a información de alta calidad científica, sino mediante el intercambio fuera de nuestras fronteras. Es aquí donde el apoyo a nivel de las diferentes instituciones se hace de suma importancia, tales como el (Centro de Desarrollo Estratégico e Investigación en Salud y Seguridad Social) CENDEISSS, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), y las universidades.

5.- Mantener de forma persistente, una investigación científica con exclusiva finalidad académica. Históricamente, salvo algunas excepciones, nuestro país ha adolecido de una generación de conocimientos autóctonos, y el proceder médico se basa fundamentalmente, en el trabajo extrapolado desde otras latitudes.

En resumen, creemos firmemente que la psiquiatría costarricense enfrenta múltiples retos, toda vez que se encuentra en la actualidad en un rico proceso de expansión, crecimiento y replanteamiento, que propicia el terreno fértil para llevar a cabo las metas planteadas. Manos a la obra!

Contribuciones

Ambos autores han colaborado de manera equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Lipowski ZJ. Consultation-liaison psychiatry: an overview. *Am J Psychiatry* 1974; 131(6): 623-630.
2. Leentjens AFG, Rundell JR, Diefenbacher A, et al. Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry: scope of practice, processes, and competencies for psychiatrists or psychosomatic medicine specialists. *Psychosomatics* 2011; 52: 19–25.
3. Berríos GE, Markova IS. The concept of neuropsychiatry: a historical overview. *J Psychosom Res* 2002; 53: 629-38.
4. Bermúdez R, Aguilar LC, Calero C, et al. Interfase neurología-psiquiatría en pacientes hospitalizados por patologías del sistema nervioso central. *Gac Méd Méx* 2010; 146 (2): 108-111.
5. European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics 2012. The Lakeside Lectures Theatres, Aarhus University, Denmark.
6. Kisely SR, Goldberg DP. Physical and psychiatric comorbidity in general practice. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 236–242.
7. Kroenke K. Why is symptom research in primary care important? European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics. The Lakeside Lectures Theatres, Aarhus University, Denmark, 27-30 June, 2012.
8. Katon W. Multicondition collaborative care for depression, diabetes and coronary artery disease. European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics. The Lakeside Lectures Theatres, Aarhus University, Denmark, 27-30 June, 2012.

Reconstrucción de aneurisma fusiforme distal de la arteria cerebral media

Reconstruction of a distal fusiform aneurysm of the medial cerebral artery

Manuel Gadea Nieto¹

Manuel Gadea Nieto¹
1 Médico Asistente
Especialista, Servicio de
Neurocirugía, Hospital
México

Correspondencia:
mgadean@hotmail.com

Resumen

Los aneurismas fusiformes de la porción distal de la arteria cerebral media son lesiones extremadamente raras. Se presenta un caso manejado con técnica microneuroquirúrgica, en donde se hace énfasis en el método de reconstrucción de la lesión.

Palabras clave: ángulo pontocerebeloso, tumor, cirugía translaberíntica

Abstract

The translabyrinthine approach has been an impFusiform aneurysms of the distal portion of the middle cerebral artery are extremely rare. It is presented a case managed with micro-neurosurgical techniques, with special emphasis in the method of reconstruction of the lesion.

Key words: fusiform aneurysm, neurosurgery

Introducción

Los aneurismas de la porción distal de la arteria cerebral media (ACM) son extremadamente raros, especialmente los que tienen una morfología fusiforme. Hoy en día, la mayoría de estas lesiones se manejan por vía endovascular, sobretodo con el advenimiento de nuevas tecnologías. Sin embargo,

algunos casos no tributarios para el abordaje endovascular deben intervenir con técnicas microneuroquirúrgicas. En el caso descrito en este artículo, se pretende rescatar una técnica que, si bien no es novedosa, es muy útil para casos complejos.

Descripción del caso clínico

Se trata de una paciente de 55 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, quien fue llevada al hospital por un cuadro súbito de cefalea intensa, seguido por pérdida transitoria de la conciencia. Al recuperarse se le encontró con afasia motora y hemiparesia derecha. El estudio tomográfico demostró un sangrado en la región del surco de Silvio izquierdo, con extensión al espacio subaracnoideo hemisférico ipsilateral. El estudio angiotomográfico evidenció un aneurisma distal de la ACM izquierda, de morfología fusiforme y grande, con compromiso de otros vasos arteriales en su saco. Ver figura 1 A y B



Figura 1. Estudio angiotomográfico con reconstrucción tridimensional. A y B. Se aprecia un aneurisma fusiforme (flechas amarillas) localizado en la porción distal de la arteria cerebral media y en el cual penetran tres vasos arteriales.

Abordaje quirúrgico y descripción de la técnica

Debido a la angioarquitectura de la lesión, este caso no fue considerado para manejo endovascular, por lo que se decidió la intervención quirúrgica. La paciente fue abordada a través de la vía pterional convencional. Se disecó el valle silviano en forma amplia y en dirección de proximal a distal, incluyendo la bifurcación del tronco inferior de la ACM (región temporal izquierda, sección M3). Justo acá se localizó y se disecó el aneurisma fusiforme en forma circunferencial. Se logró la exposición completa de la lesión y se corroboró el hallazgo angiográfico del involucramiento de tres vasos arteriales en el saco aneurismático (Ver figura 2).

La lesión se reconstruyó con la colocación a primera intención de dos clips fenestrados rectos de 5 mm en tándem, con una distancia de unos tres milímetros entre ambos; posteriormente se colocó un tercer clip fenestrado en ángulo recto, con una longitud de hojas de 5 mm.

Durante el seguimiento clínico postoperatorio se encontró una Paciente neurológicamente íntegra.

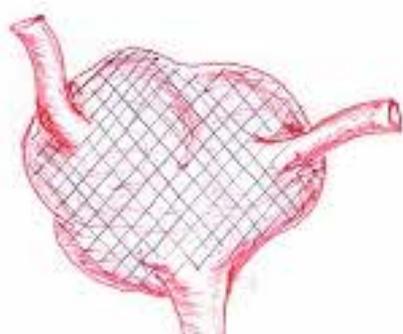


Figura 2. Esquema del aneurisma de morfología fusiforme con involucramiento de vasos arteriales en su saco.

Discusión

Este tipo de casos puede ser manejado mediante la exclusión del aneurisma fusiforme utilizando la reconstrucción directa con clips, como se ha descrito. También se pueden tratar mediante aneurismorrafia y reanastomosis, respetando el vaso principal o con sacrificio de este, pero asegurando la revascularización distal.

Hay reportes de casos tratados con técnica de recubrimiento, la cual no se practica en este centro médico, y conforme ha pasado el tiempo y mejorado las técnicas de acceso y manipulación endovascular, se puede acceder cada vez más a este tipo de intervención en aquellos pacientes que anatómicamente sean buenos candidatos.^{1,2,3}

La reconstrucción primaria con clips, si ofrece la posibilidad de rescatar los vasos arteriales involucrados en el saco aneurismático, es una técnica favorable, pues ahorra tiempo quirúrgico y procedimientos complejos, como la apertura del saco de la lesión con cierre posterior, particularmente en aquellos casos en los que el aneurisma es de tipo fusiforme, pues su anatomía es desfavorable y hay largos segmentos ateroscleróticos involucrados.

Conclusión

Los aneurismas fusiformes de la porción distal de la ACM son casos poco comunes y generalmente escapan al espectro del manejo endovascular. Estos casos deben manejarse con personal altamente entrenado y con experiencia en la microneurocirugía.

Contribuciones

El autor ha realizado la totalidad del artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Agradecimiento

Al Dr. Alejandro Vargas Román, Neurocirujano y Terapista Neuroendovascular del Hospital R. A. Calderón Guardia, por haber realizado el estudio diagnóstico del caso.

Referencias

- 1.- Kim LJ, Klopfenstein JD, Spetzler RF. Clip reconstruction and sling wrapping of a fusiform aneurysm: technical note. *Neurosurgery* 2007; 61(S3): 79-80.
- 2.- Gadea-Nieto MS. Aneurismas silvianos complejos: reconstrucción. *Neuroeje* 2011; 24(2): 47-52.
- 3.- Kimura T, Nishimura K, Fukaya S et al. Fusiform aneurysm of the anterior communicating artery treated by vascular reconstruction: case report. *Neurosurgery* 2010; 66(5): E1025-6.

Enfermedad Carotidea Sintomática: manejo quirúrgico agudo mediante endarterectomía carotídea

Symptomatic carotid disease: acute surgical management by carotid endarterectomy

Gerardo Quirós Meza¹, Ariela Gómez Pérez², Ignacio Rivera Chavarría³, Miguel Barboza Elizondo⁴, Huberth Fernández Morales⁴, Johanna Salazar Nassar⁵, Jacqueline Castillo Rivas⁶

Resumen:

Objetivos: evaluar la experiencia de pacientes con diagnóstico de enfermedad carotidea sintomática, sometidos a endarterectomía carotídea, posterior a un evento cerebrovascular, en un periodo menor a 14 días y a su vez, realizar un análisis de la morbimortalidad peri y postquirúrgica en el Hospital Rafael A. Calderón Guardia.

Antecedentes: La enfermedad carotidea se considera, ente responsable de causar al menos el 15-20% de los ictus cerebrales y ataques isquémicos transitorios. Múltiples datos de estudios randomizados apuntan que la endarterectomía versus tratamiento médico único en estenosis sintomática, reducen el riesgo de ictus en un 50-99%, sin embargo otros apuntan que el beneficio disminuye substancialmente si hay un retraso por más de dos semanas posterior al evento.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva observacional de expedientes médicos de todos los pacientes que fueron sometidos a endarterectomía aguda por enfermedad carotídea sintomática, en el período que va del 01/06/10 al 01/06/12.

Resultados: 22 pacientes fueron enrolados en este estudio, con antecedente de enfermedad carotidea sintomática aguda. El factor de riesgo con mayor prevalencia, fue hipertensión arterial, evidenciándose en un 28% de los pacientes. El promedio de tiem-

Abstract:

Objectives: The purpose of this study is to evaluate the experience in the Rafael Angel Calderon Guardia Hospital, to treat patients with symptomatic carotid disease, which were submitted after a cerebrovascular event, surgically treated by carotid endarterectomy in a period less than 14 days and in turn, the analysis of both perioperative and postoperative morbidity.

Background: carotid disease is considered, being responsible for causing at least 15-20% of cerebral stroke and transient ischemic attacks. Multiple randomized data suggest that medical treatment versus endarterectomy in symptomatic stenosis reduce the risk of stroke by 50-99%, but others suggest that the benefit decreases substantially if there is a delay of more than two weeks after the event.

Methods: A retrospective review of medical records observational of all patients who underwent endarterectomy acute (<14 days) for symptomatic carotid disease, in the period from 01/06/10 to 01/06/12, from HRACG Neurovascular Unit.

Results: 22 patients were enrolled in this study, with a history of acute symptomatic carotid disease (CVD = 72.72%, 28.28% ICT). 82% of the population was male sector. The average age was 76 years. The risk factor with the highest prevalence was hypertension, evidenced by 28% of patients. The

1Dr. Gerardo Quirós Meza
Cirujano Vascular Periférico
Jefe del Servicio de Cirugía
Vascular Periférico
Hospital Rafael Angel
Calderón Guardia

2Dra. Ariela Gómez Pérez
Médico General
Clínica Dr. Marcial Fallas R.

3Dr. Ignacio Rivera
Chavarría
Cirujano Vascular Periférico
Servicio de Cirugía Vascular
Periférico
Hospital Rafael Angel
Calderón Guardia

4Dr. Miguel Barboza
Elizondo
Neurólogo
Departamento de
Neurociencias
Hospital Rafael Angel
Calderón Guardia
Correo de contacto:
miguebarb17@hotmail.com

4Dr. Huberth Fernández
Morales
Neurólogo
Departamento de
Neurociencias
Hospital Rafael Angel
Calderón Guardia

5Dra. Johanna Salazar
Nassar
Cirujano Vascular Periférico
y Angióloga
Departamento de
Neurociencias
Hospital Rafael Angel
Calderón Guardia

6Msc. Jacqueline Castillo
Rivas
Master en Salud Pública
Caja Costarricense del
Seguro Social

po para intervención post evento fue de 6,36 días (95% IC de 4,87 a 8,39) y una mortalidad para el total de pacientes de 4,54% para el grupo. Hubo una disminución estadísticamente significativa del NIHSS en las citas control a un mes ($p=0,009$). El Hematoma y las crisis hipertensivas fueron las complicaciones presentadas en mayor porcentaje (40,9% y 13,6% respectivamente, $p = 0,06$).

Conclusiones:

La endarterectomía carotídea aguda es segura, si se realiza en pacientes seleccionados adecuadamente, con un enfoque de tratamiento quirúrgico individualizado, a cargo de un completo equipo multidisciplinario

Palabras clave: Endarterectomía carotídea aguda, Estenosis carotídea, evento cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral transitoria.

average time for post-event intervention was 6.36 days (95% CI 4.87 to 8.39) and mortality for all patients of 4.54% for the group. There was a statistically significant decrease in citations NIHSS control ($p = 0.009$). The hematoma and hypertensive crises were the complications presented higher percentage (40.9% and 13.6% respectively, $p = 0.06$).

Conclusions:

Acute Carotid endarterectomy is safe, if done properly selected patients, with an individualized surgical approach, by a multidisciplinary team complete with proper control and post-treatment in order to prevent recurrence of stroke.

Keywords: acute carotid endarterectomy, carotid stenosis, ischemic stroke, transient cerebral ischemia.

Introducción

Los eventos cerebrovasculares ocupan el segundo lugar como causa de mortalidad por enfermedad cardiovascular a nivel del mundo, precedido de la enfermedad coronaria según estimaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud¹. Y es así, como las enfermedades cardiovasculares de tipo aterosclerótico, llevan la batuta dentro de las principales causas de muerte en países industrializados, con una relación cercana al 80% de la mortalidad cardiovascular en la actualidad¹. En la reciente Guía Europea publicada en el año 2012, sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, se estima que para las próximas décadas, la pérdida total de años de vida ajustadas por discapacidad se vislumbra hacia unos 150 millones para el 2020¹, con énfasis en la consideración a la enfermedad caroti-

dea como ente responsable de causar al menos el 15-20% de los eventos cerebrovasculares (EVC) isquémicos e isquemia cerebral transitoria (ICT)²⁻⁴ y adicionalmente al encontrarse dentro de las principales causas de discapacidad no traumática en la población adulta⁵. Aunado a esto, el riesgo que presentan los pacientes con estenosis carotídea grave, de un ictus recurrente es de un 28% a dos años. Posterior a una ICT el paciente presenta un riesgo de un ECV isquémico en los primeros 7 días de un 5-10% y este riesgo se incrementa a 10-20% en los próximos 3 meses³, hasta más de un 30% a los 5 años⁶⁻⁸. La alta incidencia de dicha condición clínica ha generado altos costes en la atención en los servicios de salud por las secuelas neurológicas, y se estima que las cifras incrementen conforme progresa la población de adultos mayores, lo cual aumenta la mortalidad a causa de eventos cerebrovasculares. Es por las razones señaladas que radica la importan-

cia de prevenir dichos eventos isquémicos, en pacientes con enfermedad carotídea, haciendo mención en primer lugar al control de los factores de riesgo, prosiguiendo con el tratamiento de elección, el cual debe ser optimizado e individualizado a cada paciente y conformado por un equipo multidisciplinario.

Hoy en día se considera, que la cirugía de revascularización representa la herramienta principal en la prevención de esta enfermedad, aún cuando el manejo de la enfermedad carotídea ha ido evolucionando en los últimos 50 años, producto del advenimiento de nuevos procedimientos quirúrgicos aunado a múltiples innovaciones tecnológicas. Sin embargo, ha sido ampliamente demostrado con evidencia sustancial de múltiples estudios y a través de ensayos clínicos randomizados, que la endarterectomía carotídea continúa siendo el procedimiento estándar en pacientes con enfermedad carotídea ateromatosa con estenosis de más del 70%⁸, para prevenir el evento cerebrovascular aterotrombótico. Hoy en día, idealmente usada en pacientes sintomáticos dentro de las primeras 2 semanas de los últimos síntomas neurológicos⁹⁻¹⁴. En países europeos la recomendación actual es realizar la intervención dentro de los primeros 14 días y según las guías se recomienda en 2 días por estenosis grave sintomática en pacientes estables¹⁵. Sin embargo, este beneficio se cuestiona, debido al mayor riesgo potencial de complicaciones perioperatorias¹⁵.

Factores de riesgo

En el contexto de la EVC, la hipertensión arterial es considerada como uno de los principales factores de riesgo y el que con más frecuencia se presenta al momento del diagnóstico, casi en el 70% de los pacientes con ictus¹⁶. Se ha comprobado que la reducción de la tensión arterial disminuye considerable-

mente el riesgo de EVC¹⁷. Al analizar los valores respectivos en estudios aleatorizados se ha demostrado que una reducción de 6mmHg de la presión arterial diastólica logra una disminución en la incidencia de evento cerebrovascular en un 42% y en adultos mayores, en donde resulta más frecuente encontrar hipertensión sistólica aislada, se establece una reducción en la incidencia de EVC isquémico de un 36%¹⁷. Esta consideración entre la asociación de hipertensión arterial y enfermedad carotídea, debe mantenerse aún en estado post-endarterectomía, ya que la presión arterial elevada, debe ser tratada de forma agresiva en pacientes con sintomatología compatible con el Síndrome de hiperperfusión cerebral, ya que el riesgo de su presentación posterior a endarterectomía es de 1-7%^{5,17-19}.

Otras condiciones que se deben analizar corresponden al tabaquismo, el género masculino con una incidencia comparativa de más del 30% de sufrir un EVC isquémico¹⁶. En cuanto a la edad, la incidencia de EVC se incrementa a más del doble, a partir de los 55 años¹⁶. La dislipidemia, con un perfil de LDL anormalmente elevado de los límites permitidos por grupo de riesgo se convierte en otro factor predictor de riesgo.

Estudios diagnósticos

Estudios de tipo poblacional, han hecho hincapié en la relación que existe en cuanto a la gravedad de la aterosclerosis en un determinado territorio arterial y su trascendencia en otras arterias. De esta manera el estudio ultrasonográfico permite una evaluación rápida del territorio carotídeo e incluso mediante la medición del diámetro íntimo-medial establecer un mayor riesgo de ictus en poblaciones específicas¹.

En el periodo de evaluación diagnóstica de los pacientes con síntomas neurológicos

agudos; ya sea con EVC, ICT o amaurosis fugax, el objetivo principal recae en identificar la presencia de enfermedad carotídea ipsilateral a la lesión neurológica, con el fin de determinar la causa del evento isquémico, y posteriormente tener la base para orientar el tratamiento a seguir, tomando como punto de referencia el grado de estenosis de las arterias carótidas². La literatura hace referencia al uso de métodos diagnósticos de imagen no invasivos, Evidencia Clase I, nivel C 3. Este estudio no debe retrasarse de un periodo superior a 7-10 días, sin dejar de lado, casos determinados donde está indicada de manera inmediata. La ecografía doppler constituye el primer método diagnóstico costo-efectivo a elegir en pacientes con EVC isquémico, con el fin de descartar estenosis de la circulación carotídea extracraneal. Este estudio representa una sensibilidad del 95% siguiendo los estándares operador dependiente, sin embargo la especificidad de la técnica resulta controvertida. En caso de que el mismo no es concluyente, se recomienda el uso de angiografía por resonancia magnética o angiografía por tomografía computarizada³. La angiografía por sustracción digital continúa siendo considerada el estándar de oro en esta condición clínica².

Manejo de la enfermedad carotídea sintomática

El manejo clínico actual, plantea la disyuntiva si se trata de una estenosis carotídea sintomática o asintomática. Se debe recurrir a una adecuada anamnesis y una exploración neurológica minuciosa con el fin de determinar, si la estenosis de alto grado es sintomática, y definir de acuerdo al grado de estenosis, los criterios para la elegibilidad del paciente para endarterectomía carotídea, en el entendido de que el centro tenga una morbimortalidad asociada al procedimiento

inferior al 6% y el paciente presente un riesgo bajo a moderado de complicación postquirúrgica^{3, 20, 21}.

La revascularización quirúrgica ha sido analizada en estudios comparativos con el tratamiento médico u otras técnicas quirúrgicas de tipo endovascular. Es por esto que en la actualidad muchas directrices se han tomado, basándose en estudios multicéntricos comparativos y ensayos randomizados¹⁵. En el estudio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), se evaluaron pacientes sintomáticos aleatorizados entre endarterectomía y manejo médico único, con un patrón prospectivo de 11 años, con una muestra total de 288511. Uno de los principales resultados del estudio fue demostrar el beneficio de la cirugía con respecto al tratamiento médico, en estenosis entre el 70-79% con reducción del riesgo de ictus del 17%, con tasas de recurrencia de ictus a los 2 años de un 9% en el tratamiento quirúrgico y de un 26% en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico¹¹, y adicionalmente se evidenció, que no hubo ventaja de un tratamiento con respecto a otro, en pacientes con estenosis de menos del 50%.

En el ESCT (European Carotid Surgery Trial)³, el cual es un estudio prospectivo, randomizado, multiinstitucional con un total de 3.024 pacientes sintomáticos, controlados durante una media de 6 años. Se obtuvo evidencia del beneficio de la cirugía sobre el tratamiento médico, en pacientes con estenosis superiores al 80%, con una reducción del riesgo absoluto de 11.6% en 3 años. Además, se observó una tasa de EVC isquémico del 14.9% en el grupo sometido al tratamiento quirúrgico, con respecto a un 26.5% en el grupo control.

El estudio CREST (Carotid Revascularization endarterectomy versus stent trial) constituyó un estudio randomizado a doble ciego, el cual consistió en comparar la endarterecto-

mía versus la angioplastia con stent. Se obtuvo una tasa de cualquier complicación de un 6,8% en los pacientes sometidos a endarterectomía, así como se demostró mayor eficacia en pacientes mayores de 70 años sometidos a endarterectomía⁶. Un auge importante ha sido la comparación de la revascularización endovascular como técnica menos invasiva, para equipararse a los resultados obtenidos por revascularización abierta². Sin embargo, la endarterectomía carotídea continua siendo el estándar de oro como tratamiento en la estenosis carotídea severa, con evidencia IA²², si se le compara con el tratamiento médico y se recurre como opción el uso de stent en pacientes en los cuales la endarterectomía este contraindicada o de acuerdo a las características del centro evaluador²³.

Complicaciones postquirúrgicas

En términos generales, estudios revelan que las principales complicaciones presentadas posterior a la revascularización quirúrgica atañe a fenómenos de tipo isquémico y reestenosis.² Las principales complicaciones agudas corresponden a sepsis local o hematoma de la herida quirúrgica, lesión de pares craneales, tromboembolismo cerebral, complicaciones secundarias a la anestesia y el antes mencionado, síndrome de hiperperfusión cerebral. En cuanto a las complicaciones que surgen de forma crónica, se alude a la reestenosis, oclusión carotídea y EVC^{2,6}.

Este estudio pretende valorar la experiencia, en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, al tratar a pacientes con diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática, posterior a un evento agudo (<14 días) manejados quirúrgicamente mediante endarterectomía carotídea y a su vez, determinar la morbi-mortalidad de estos pacientes posterior al procedimiento en el período comprendido entre el 01 de junio del 2010 al 01 de junio del 2012.

Materiales y métodos

Este análisis consiste en un estudio retrospectivo, de tipo observacional, con una población total de 54 pacientes con diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática, se extrae una muestra de 22 pacientes, con diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática, con distintos grados anatómicos de obstrucción, que ingresaron al Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, entre Junio del 2010 a Junio del 2012, los cuales fueron sometidos a endarterectomía carotídea, en un periodo menor o igual a 14 días, después de ocurrido un evento neurológico agudo. El estudio tiene aval del Comité Local de Bioética del Hospital Rafael A. Calderón Guardia mediante el código CLOBI-30-2012.

Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes en cuestión, obteniendo así datos demográficos, factores de riesgo y los distintos grados anatómicos de estenosis mediante hallazgos ultrasonográficos. Se analizaron las complicaciones presentadas en el periodo peri y postoperatorio. Se aplicaron, escalas de valoración neurológica NIHSS, escalas de predicción de riesgo ABCD2, la escala ECST escala de predicción a ictus recurrente, escala de valoración funcional Rankin, aplicadas a todos los pacientes por personal especialista en neurología. Los datos obtenidos se almacenaron en el programa Microsoft® Excel y fueron analizados mediante el software estadístico SPSS, con los que conjuntamente se calculó un índice de confianza del 97% con un error máximo permitido del 10%, a través de los métodos de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Procedimiento o técnica operatoria

La totalidad del grupo fue operado con

anestesia general, sin utilización de perfusión temporal (“shunt”) carotídeo. El procedimiento quirúrgico realizado a todos los pacientes fue el mismo mediante una incisión cutánea a nivel cervical, anterior al músculo esternocleidomastoideo, disección por planos, control proximal y distal de los vasos carotídeos, oclusión total de los mismos mediante “clamps” vasculares y una arteriotomía longitudinal para la realización de la endarterectomía. Finalmente se realiza el cierre de la arteriotomía mediante una sutura continua con monofilamento 5.0. Al 100% se le colocó sistema de drenaje aspirativo por debajo del músculo platisma. Se hizo cierre por planos.

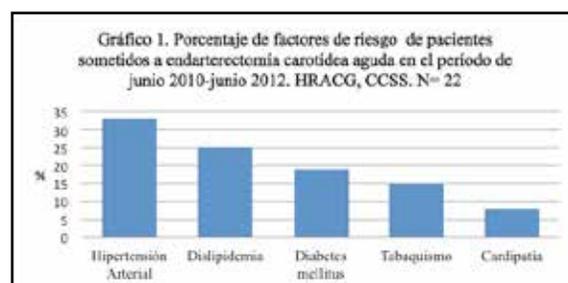
Resultados

La muestra en estudio fue sometida en su totalidad a endarterectomía carotídea temprana (< 14 días), en el período de 2 años comprendidos entre el 01 de junio de 2010 al 01 de junio del 2012, en el hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Dicha muestra conformada por 18 hombres, lo cual corresponde a un 82% con edades comprendidas entre los 70 y 89 años. Para una relación hombre-mujer de 4.5:1. El intervalo de edad para la muestra en estudio fue de 70 a 89 años, para un promedio general de 76 años. Los pacientes se sometieron a endarterectomía carotídea en un promedio de 6,36 días, de ocurrido el evento neurológico a la fecha de realización del procedimiento quirúrgico. La dominancia diestra se presentó en 95,45% del total de los pacientes. En cuanto al sitio quirúrgico se refiere, la afectación de la carótida derecha fue de un 68% en los pacientes.

Factores de riesgo

En cuanto a factores de riesgo cerebrovascular se refiere, estos se determinaron ba-

sados en fundamento probabilístico, el más frecuente corresponde a la hipertensión arterial, la cual se presentó en 16 (33%) de los pacientes estudiados, seguida por la dislipidemia presentada en el 25 y el tercer lugar se le atribuye a diabetes mellitus, la cual se constató en 9 de los pacientes. Conjuntamente se documentó 8% correspondiente a cardiopatía. Se le asigna tabaquismo a 7 de los pacientes; representado por el 15%, con un promedio paquetes/año de 29.85. El análisis numérico se resume en el Gráfico 1.



Clínica de ingreso

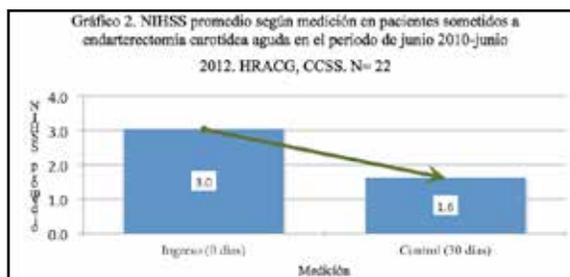
Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los síntomas neurológicos agudos en: ICT y ECV. De los pacientes con diagnóstico de ECV, los cuales representan un 72.72% se subclasificaron de acuerdo al defecto de perfusión cerebral territorial, mediante el empleo de la clasificación topográfica de Oxfordshire, obteniendo infarto cerebral parcial en el territorio de la arteria cerebral anterior o media (PACI) con mayor frecuencia, presentándose en un 9 pacientes. Ahora bien, el infarto cerebral de tipo lacunar (LACI) se encontró en 6 de los pacientes. y un evento total de la circulación anterior (TACI). No se constató ningún paciente con infarto de la circulación posterior. En cuanto a los pacientes con diagnóstico de isquemia cerebral transitoria, se vio reflejado en el 27.27% de ellos. En estos pacientes en los que se documentó ICT, se evaluaron

mediante la clasificación ABCD2, registrándose en el momento de ingreso valores entre 3 y 4 puntos; representado bajo un 42,85% y con puntuación entre 1 y 2% un 38,09%, cuyo promedio general fue 3,33 lo que sugiere en términos generales, que los pacientes en cuestión presentaron un riesgo de entre un 1.0-1.2% de sufrir un nuevo ataque cerebrovascular a corto plazo. No se documentaron pacientes con amaurosis fugax como clínica de ingreso.

Herramientas de valoración neurológica

En cuanto a la valoración realizada mediante la escala NIHSS (Clase I, nivel de evidencia B)²⁴, esta permitió valorar el deterioro neurológico de los pacientes, con respecto a su valoración de base inicial y posteriormente en sus controles. Esta se aplicó al 100% de los pacientes, tanto en la valoración de ingreso, documentándose un puntaje de 17 en un paciente, como valor más alto, lo cual en promedio fue de 3.18, como en el postquirúrgico; donde fue de 3.77. En el periodo de egreso se les realizó a 21 pacientes, así como en la cita control para el monitoreo neurológico (1 mes posterior), resultando en esta última valoración un promedio de 1.65. Al realizar un análisis comparativo de la escala NIHSS del ingreso con respecto al periodo postquirúrgico, se determinó que 10 de los pacientes mantuvieron la escala con el mismo puntaje, 5 de ellos obtuvieron un porcentaje mayor; lo que representa un 23% y 7 de los pacientes tuvieron un porcentaje menor, que constituye el 32%. En cuanto a egreso el NIHSS promedio fue de 2.27, y para la cita de control al mes, se constató un promedio de 1.65. Estos valores no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los valores del ingreso y el egreso, pero si hubo diferencia significativa estadísticamente en las citas de

control ($p=0.029$). Los valores demostrados en el gráfico 3 evidencian datos importantes en términos de seguimiento del paciente y disminución de los valores promedio de evaluación. Previo al procedimiento el 71% de los pacientes tienen valores de NIHSS inferiores a 4, mientras que posterior a la cirugía este porcentaje se incrementa a 85%. Con respecto a la clasificación Rankin, no presentó diferencia estadísticamente significativa entre los momentos de evaluación.



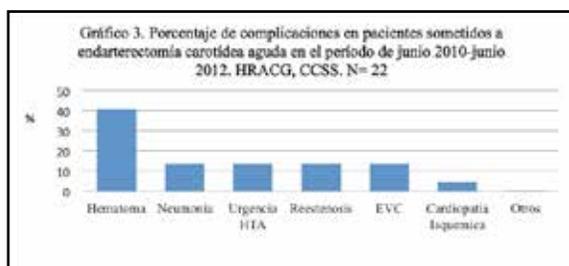
En cuanto a la severidad de la lesión de la población estudiada se refiere, en relación con el porcentaje de estenosis, se realizó de acuerdo a los criterios de evaluación de NASCET, donde se documentó mediante ultrasonido una estenosis del 50-59% en 22.72% de la población estudiada y entre 60-69% en 13.36%. Por otro lado, se evidenció estenosis entre 70-79% en un 36.36% de la muestra y con obstrucción que va desde 80 al 89% en 9%.

Complicaciones del procedimiento

En cuanto a las complicaciones posteriores a la endarterectomía carotídea, se documentó predominantemente el hematoma postquirúrgico en 9 pacientes (40.9%). Seguido de neumonía, crisis hipertensiva y reestenosis las cuales representaban cada una de ellas un 13.6%. Un 13,6% de la muestra tuvo una progresión a EVC y por último se documentó cardiopatía isquémica representada por un 4,5%. Aunado a esto se constataron otras

complicaciones tales como encefalopatía, parálisis de cuerdas vocales, edema cerebral e insuficiencia renal aguda. Se denota de importancia hacer mención, que el síndrome de hiperfusión cerebral posquirúrgico no se documentó como complicación (ver gráfico 2)

Notable resaltar, que de las complicaciones posoperatorias presentadas, el paciente cuya complicación fue edema cerebral en el contexto de un EVC extenso, el cual culminó en fallecimiento. Sin embargo, dicha complicación finalmente no se asocia al procedimiento o técnica quirúrgica en cuestión, no obstante la mortalidad fue de un 4.54% para el análisis final de este apartado. No se documentaron otros fallecimientos, en el periodo de seguimiento concerniente a este estudio.



Discusión

La endarterectomía carotídea, es un procedimiento que aporta la suficiente evidencia para convertirse en un método de utilización estandarizada, a ser aplicada en centros que cumplan con los requerimientos necesarios para su utilización, tal como lo avalan estudios de renombre, como el estudio NASCET, el cual desde su publicación se ha planteado como un parámetro en cuanto a las directrices para el uso de procedimientos quirúrgicos en pacientes previamente seleccionados, basados en la clínica del paciente y criterios de estudios diagnósticos. Basados en la tasa de mortalidad peri operatoria, presentada en la muestra de estudio, la cual si se extrapola con datos de estudios a gran escala fue menor al 6%, dato que permite determinar la segu-

ridad del procedimiento realizado, siempre y cuando se realice en pacientes con clara indicación. Para la finalidad del estudio, el resultado de la revascularización quirúrgica mediante endarterectomía carotídea aguda, se ve reflejado en la mortalidad peri operatoria, la presencia de ictus en el periodo postoperatorio y el índice de otras complicaciones presentadas.

Con respecto al grupo etario se desprende, que el mismo corresponde con la propuesta obtenida en la literatura y compatible con la demostrada en estudios de gran envergadura, tanto en edad como a sexo masculino se refiere, acordes con los presentados en la evolución de la enfermedad carotídea. De la casuística, se concluye que el rango de edad fue de 70 a 89 años, con un promedio general de 76 años y del total de la muestra un 27.27% represento pacientes mayores de 80 años, según la teoría y estudios, dicha población resulta menos beneficiada del tratamiento quirúrgico, por considerarse de alto riesgo para complicaciones quirúrgicas, y es que trabajos publicados como el SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy)^{25,26} así lo refuerzan. Cabe mencionar, que estudios también aluden a una tasa de muerte e ictus del 16 % en pacientes sometidos a tratamiento endovascular, que no eran aptos para cirugía según criterios²⁷. Sin embargo también han surgido estudios que avalan el uso de endarterectomía carotídea en esta población^{22, 28}. Estudios como el ECST y el NASCET en los que se ha determinado su seguridad y reducción del riesgo de ictus, en pacientes con estenosis carotídea ipsilateral mayor o igual al 70%, en relación con el tratamiento médico²⁹, con tasas de morbimortalidad menor al 5.5%. Un estudio publicado recientemente acerca de endarterectomía carotídea en pacientes octogenarios²², demostró ser segura si se compara con el tratamiento médico, ob-

teniendo resultados satisfactorios y apoyados con clara evidencia científica y un índice EVC-Muerte de 4.16%. En nuestra serie tuvimos un solo fallecimiento en un paciente de 75 años, para una mortalidad del 4.55%.

La literatura basada en evidencia concuerda que la endarterectomía carotídea en pacientes sintomáticos posterior a un evento cerebrovascular, demuestra ser tanto eficaz como efectiva para prevenir la recurrencia de ictus, el cual se evidenció que se reduce, junto con la muerte por todas las causas, de un 11 al 5.1% para pacientes sometidos a cirugía^{6,7,30}. Se reafirma que el riesgo de EVC disminuye si el paciente se trata de manera precoz^{10, 31}. En la actualidad se dispone de múltiples estudios que apoyan su uso, como el ensayo europeo ECST de cirugía carotídea, el cual demostró una reducción de evento cerebrovascular en pacientes tratados mediante cirugía del 21.9 % a 9.6% a los tres años de seguimiento ($p < 0,01$).²

Un estudio posterior de Rothwell y colaboradores analizó los datos en conjunto de los estudios NASCET y ESCT con un seguimiento medio de 66 meses. 5893 pacientes fueron clasificados según el tiempo entre el evento isquémico y la realización de la endarterectomía. 20% de los pacientes fueron intervenidos dentro de las 2 semanas, 18% entre 2 y 4, 39% entre 4 y 12, finalmente 23% luego de las 12 semanas. En relación con el tipo de ictus y el tiempo de realización de la cirugía no hubo diferencia significativa ($p= 0.34$). El riesgo de ictus ipsilateral, cualquier ictus o ictus discapacitante en el grupo de tratamiento médico se reduce con el paso del tiempo. Es por esto que los datos obtenidos de la población del presente estudio, concuerdan con la posibilidad de mantener con un adecuado estándar de calidad el procedimiento agudo en el centro, dado que los porcentajes de morbimortalidad están dentro de los estándares internacionales.

Conclusiones

La endarterectomía carotídea aguda resulta un procedimiento seguro, si se realiza en pacientes seleccionados adecuadamente, con un enfoque de tratamiento quirúrgico individualizado, a cargo de un completo equipo multidisciplinario y con el debido control posterior al tratamiento. Dada la vasta gama de estudios científicos con los que se cuenta en la actualidad, las directrices de manejo para tratar a cada paciente, continúa siendo un gran reto, sin embargo la importancia reside en visualizar el riesgo y determinar una baja morbi-mortalidad quirúrgica y que los pacientes sean referidos a centros con amplia experiencia en el ámbito, todo con el fin de optimizar el tratamiento e individualizarlo a cada paciente.

Conflictos de interés

Los autores del presente estudios declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución

Este artículo fue desarrollado en su totalidad por el autor.

La realización de este artículo se deriva de la tesis de grado de MBE. Los demás autores corresponden al equipo de trabajo de la unidad de ictus del HRACG y han colaborado en la atención de los pacientes estudiados, así como en el aporte de datos, revisión y recomendaciones para este artículo.

Referencias

1. Perk, J. Backer, G. Gohlke, H et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Revista Española de Cardiología. 2012; 65(10): 937.e1-e66.
2. Chambers RB, Donnan GA. Endarterectomía caro-

- tidea para la estenosis carotídea asintomática. *Cochrane*. 2008; 2: 1-17.
3. Brott, T. Halperin, J. Abbara, S et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ ACR/ ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57 (XX): 2-79.
 4. Wang, Y. Álvarez, G. Salinas, R et al. Análisis del cumplimiento de la Guía Clínica del AUGÉ en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: la utilización de tecnología sanitaria de diagnóstico para prevención secundaria en un hospital público. *Revista Médica de Chile*. 2011; 139: 697-703.
 5. Siddiqui, A. Sabareesh, N. Hopkins, N et al. Carotid Artery Stenting for Primary and Secondary Stroke Prevention. *World Neurosurgery*. 2011; 76: 540-559.
 6. Jiménez, E. Oteros, R. Delgado, F et al. Manejo actual de la estenosis de carótida: Tratamiento endovascular comparado con endarterectomía. *Revista Chilena de Radiología*. 2012; 18 (2); 49-57.
 7. Ferrero, E. Ferri, M. Viazzo, A et al. Early Carotid Surgery in Patients After Acute Ischemic Stroke: Is it Safe? A Retrospective Analysis in a Single Center between Early and Delayed/Deferred Carotid Surgery on 285 Patients. *Annals of Vascular Surgery*. 2010; 24: 890-899.
 8. Kulkarni, SR. Gohel, MS. Bulbulia, RA et al. The importance of early carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009; 91: 210-213.
 9. Tsvigoulis, G. Kerasnoudis, A. Krogias, C et al. Clopidogrel Load for Emboli Reduction in Patients With Symptomatic Carotid Stenosis Undergoing Urgent Carotid Endarterectomy. *Stroke*. 2012; 1-4.
 10. Rantner, B. Kollerits, B. Schmidauer, C et al. Carotid Endarterectomy within Seven Days after the Neurological Index Event is Safe and Effective in Stroke Prevention. *European Society for Vascular Surgery*. 2011; 42: 732-739.
 11. Fortuño, J. Perendreu, J. Falco, D et al. Estenosis carotídea: cómo se diagnostica y se trata adecuadamente. *Radiología*. 2006; 48(3): 119-36.
 12. Brinjikji, W. Rabinstein, F. Meyer, F et al Risk of Early Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2010; 41: 2186-2190.
 13. Perkins, W. Lanzino, G. Thomas, G et al. Carotid Stenting versus Endarterectomy: New Results in Perspective. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(12):1101-1108.
 14. Gladstone, D. Oh, J. Fang, J et al. Urgency of Carotid Endarterectomy for Secondary Stroke Prevention: Results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2009, 40:2776-2782.
 15. Strömberg, S. Gelin, J. Österberg, T et al. Very Urgent Carotid Endarterectomy Confers Increased Procedural Risk. *Stroke*. 2012; 43: 1331-1335.
 16. Martínez-Villa, E. Irimia, P. Factores de riesgo de ictus. *ANALES*. 2000; 23, Suplemento 3: 25-31.
 17. Biller, J. Feinberg, W. Castaldo, J et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*. 1998; 97: 501-509.
 18. Pennekamp, C. Tromp, S. Ackerstaff, R et al. Prediction of Cerebral Hyperperfusion after Carotid Endarterectomy with Transcranial Doppler. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012; 43: 371-376.
 19. Bartoli, M.A. Squarcioni, C. Nicoli, F et al. Early

- Carotid Endarterectomy after Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37: 512-518.
20. Bouziane, Z. Nourissat, G. Duprey, A et al. Carotid Artery Surgery: High-Risk Patients or High-Risk Centers? *Ann Vasc Surg.* 2012; 1-7.
 21. Bettermann, K. Toole, J. Tratamiento de la enfermedad cerebrovascular extracraneal. *Cirugía Vasculard Rutherford.* Elsevier. España. 2006: 2, 2 edic, cap 136: 1897-1916.
 22. Zaefferer, P. Pfund, G. Chikiar, D et al. Endarterectomía carotídea en pacientes octogenarios. *Revista Argentina De Cirugía Cardiovascular.* 2011; X (1): 16-20.
 23. Konstantinos, P. Economopoulos, MD. Theodoros, N et al. Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy: A Comprehensive. *Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes.* *Stroke.* 2011; 42:687-692
 24. Alonzo, C. Ameriso, S. Atallah, A et al. Consensus statement on Diagnosis and treatment of acute ischemia stroke. Stroke council. Argentine society of cardiology. *Rev Arg de cardiología.* 2012; 80 (5). 1:16.
 25. Marquardt, L et al. Carotid stenosis to revascularize, or not to revascularize: That is the question. *Neurology.* 2011; 77: 710-712
 26. Cohen, D. Stolker, J. Wang, K et al. Health-Related Quality of Life After Carotid Stenting Versus Carotid Endarterectomy. Results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial). *Journal of the American College of Cardiology.* 2011; 58 (15): 1557-1565.
 27. Riera-Vásquez, R. Lozano, E. Rimbau, J et al. Endarterectomía carotídea en pacientes de alto riesgo. *Angiología.* 2006; 58(4): 287-294.
 28. Stolker, J. Mahoney, E. Safley, D et al. Health-Related Quality of Life Following Carotid Stenting versus Endarterectomy Results from the SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) Trial. *Cardio Vascular Interventions.* 2010; 3 (5): 515-523.
 29. Duran, F. Viguera, J et al. Accidente isquémico transitorio. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(10): 505-507.
 30. Fernández, R. Ortega, J. Fernández, C et al. Indicaciones quirúrgicas en la estenosis carotídea asintomática. *Angiología.* 2004; 56 (1): 67-82.
 31. Marnane, M. Ni Chroinin, D. Callaly, E et al. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology.* 2011;(77): 738-743.

Abordaje translaberíntico ampliado en tumores gigantes del ángulo pontocerebeloso en los servicios de Otorrinolaringología y Neurocirugía del Hospital México: Revisión anatómica y clínica

Extended translabyrinthine approach to giant tumors of the cerebellopontine angle in otorhinolaryngology and neurosurgery departments of the Hospital México: Anatomical and clinical review

Emmanuelle Vargas Valenciano¹, Julián Chaverri Polini², Manuel Gadea Nieto³

¹Médico Residente, Servicio de Neurocirugía, Hospital México. Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos, Escuela de Medicina Universidad de Costa Rica-Caja Costarricense de Seguro Social.
²Médico Asistente Especialista, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital México
³Médico Asistente Especialista, Servicio de Neurocirugía, Hospital México

Correspondencia: emanuelvv14@gmail.com

Resumen

Desde mediados del siglo pasado, el abordaje translaberíntico se ha constituido en una importante vía de acceso a la patología del ángulo pontocerebeloso, especialmente la de índole tumoral. En las últimas décadas han surgido modificaciones de la técnica original que pretenden mejorar la exposición de la lesión en pacientes con tumores de gran tamaño o con extensión marcada fuera del conducto auditivo interno. Una de éstas modificaciones es el abordaje translaberíntico ampliado. En el presente artículo se revisan sus antecedentes históricos, la selección adecuada de los pacientes y la técnica quirúrgica utilizada en los abordajes conjuntos del Servicio de Otorrinolaringología y de Neurocirugía del Hospital México.

Palabras clave: ángulo pontocerebeloso, tumor, cirugía translaberíntica

Abstract

The translabyrinthine approach has been an important surgery access to the cerebellopontine angle pathology since the last half of the past century, specially for tumoral disease. In the last decades there has been proposed several modifications in the original technique, which pretends to improve the surgical exposition of large-sized tumors, or those with a marked extension outside the internal auditive meatus. One of these modifications is the extended translabyrinthine approach. In this article, it is reviewed the historical background, the patient selection and the surgery technique used in the joint approaches for giant cerebellopontine angle tumors in the otorhinolaryngology and neurosurgery departments of the Hospital México.

Keywords: pontocerebellar angle, tumor, translabyrinthine surgery

Introducción

El ángulo pontocerebeloso es la región comprendida entre la rama inferior y la superior de la fisura pontocerebelosa. Dentro de esta región existen numerosas estructuras anatómicas que son susceptibles

de presentar entidades nosológicas, siendo las de causa tumoral muy importantes debido a su alta frecuencia. Dentro de los distintos tumores del ángulo pontocerebeloso, los neurinomas acústicos son los más comunes, correspondiendo entre 75-90% de las neoplasias de esta región y entre 8-9% de la totalidad de tumores intracraneales¹⁻³. Con menor

frecuencia, en esta misma zona se presentan otras tumoraciones tales como meningiomas, neurinomas de otros nervios craneales y colesteatomas.

Desde la descripción inicial del neurinoma acústico por Eduard Sandidort, a finales del siglo XVIII, hasta principios del siglo XX, la alta mortalidad caracterizó a esta patología. En esa época, el manejo expectante y la mortalidad por complicaciones quirúrgicas, en particular vasculares e infecciosas, condicionaban tasas de mortalidad superiores a un 70%.⁴

Rudolf Panse, en el año 1904, fue el primero que describió la posibilidad de acceder a esta región mediante un abordaje translaberíntico⁵, al valorar la terrible morbilidad y mortalidad asociada con el abordaje suboccipital unilateral (único abordaje utilizado en esa época). A pesar de esto, inicialmente Panse consideró que el acceso sería muy restringido con posibilidad de abordar únicamente tumores muy pequeños y que la destrucción completa del nervio facial sería imposible de evitar.⁶

Con la llegada de Harvey Cushing y posteriormente de Walter Dandy se dio un refinamiento de la técnica quirúrgica suboccipital y la mejoría de la mortalidad a valores cercanos al 10%.⁴ El abordaje translaberíntico fue entonces muy criticado por ambos neurocirujanos norteamericanos, debido a su estrecho acceso, a la posibilidad de fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el postoperatorio y a la gran cantidad de estructuras vasculares que existen en esta zona.⁷ Estas críticas provocaron que este abordaje fuera poco utilizado por alrededor de 50 años.

Sin embargo, con el gran aporte de William House a inicios de los años sesenta, luego de la introducción del microscopio quirúrgico, se retomó el auge por este abordaje, al demostrar su utilidad con muy buena eficacia, baja mortalidad y morbilidad, marcando

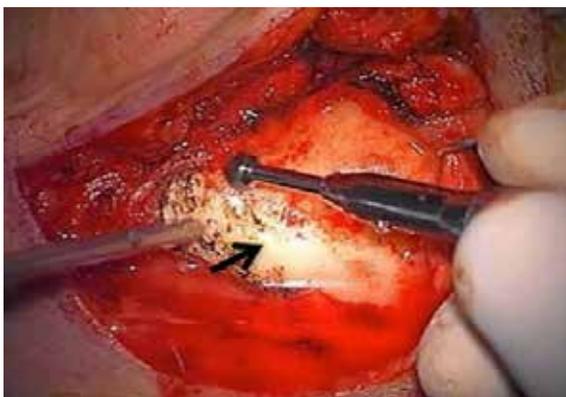


Figura 1. Fotografía de la microdissección del hueso temporal (flecha) al iniciar la mastoidectomía.

la transición a la era de la neurootología moderna, hasta llegar hoy en día a ser un abordaje sumamente frecuente a lo largo del orbe.¹

Selección de Pacientes

Actualmente existen tres abordajes principales para el acceso a la patología del ángulo pontocerebeloso: abordaje retrosigmoideo, abordaje translaberíntico y abordaje de fosa media. La escogencia del tipo particular de abordaje depende de las características del tumor (en particular el tamaño y la extensión), el grado de audición preoperatoria, las expectativas del paciente y la experiencia de cada cirujano¹. El abordaje translaberíntico presenta como candidatos principales aquellos pacientes con tumores de cualquier tamaño con hipoacusia importante (Gardner-Robertson Clase III o IV) o en ocasiones pacientes con hipoacusia leve (clases I y II) con tumores de tamaño mayor a 2,5 cm, los cuales presentan altas posibilidades de presentar una sordera completa posterior al procedimiento quirúrgico bajo cualquier modalidad.⁸

Actualmente, la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada preope-

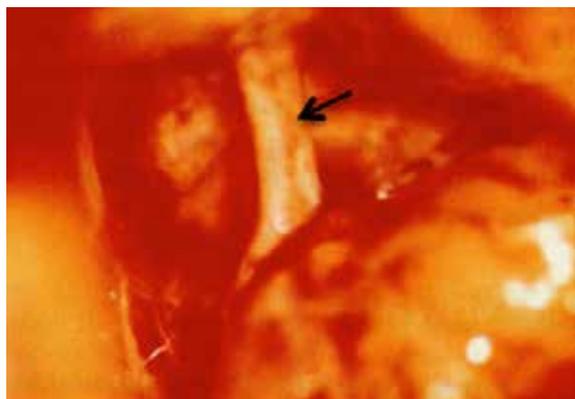


Figura 2. Fotografía de una microdissección. Se expone el contenido del conducto auditivo interno, posterior a la laberintectomía: nervio facial (flecha).

ratorias proveen la información más importante en la selección del tipo de abordaje, al identificar las características anatómicas e imagenológicas del tumor. Permite a su vez la diferenciación de tumores como por ejemplo el meningioma, su principal diagnóstico diferencial. Las dos ventajas principales del abordaje translaberíntico con respecto al de fosa media y al retrosigmoideo son: la identificación temprana del nervio facial con menores posibilidades de daño del mismo y la ausencia de retracción cerebelosa.

En el Hospital México, en la mayoría de los casos se utiliza el abordaje translaberíntico en su modalidad ampliada, debido a que los pacientes con diagnóstico de neurinoma acústico se presentan en este hospital en su mayoría con un tamaño tumoral catalogado como grande o gigante.

El abordaje translaberíntico ampliado consiste en una expansión del abordaje translaberíntico clásico, con mayor exposición del conducto auditivo interno, (aproximadamente 270 grados de su circunferencia, en comparación con los 180 grados del abordaje clásico)¹ y en ocasiones fresado en dirección

al tubérculo yugular o al canal del nervio hipogloso. Este abordaje se ha utilizado en pacientes en quienes no se pretende mantener la posibilidad de audición, quienes presenten neurinomas o meningiomas de gran tamaño con una extensión marcada por fuera del conducto auditivo interno.⁹

Técnica Quirúrgica

Inicialmente el paciente se coloca en posición supina, con la cabeza rotada hacia el lado opuesto a la lesión. No es necesaria una fijación rígida de la cabeza, aunque también se puede utilizar^{8,10}. Una vez posicionado, se procede a colocar los electrodos de monitoreo del nervio facial.¹⁰ De la misma manera se colocan los electrodos para monitoreo de potenciales evocados motores o sensitivos en los centros que cuentan con este tipo de intervención.⁸

Seguidamente, se deben localizar varios puntos anatómicos claves a nivel superficial, los cuales permitirán guiar la incisión cutánea. Uno de estos puntos lo constituye el arco cigomático, ubicado lateral a la fosa temporal, en la cara lateral del cráneo y se forma por el hueso cigomático y el temporal. El arco tiene tres raíces, la más importante para este abordaje es la raíz posterior o cresta supramastoidea.

De la misma forma, se debe localizar la apófisis mastoideas, ubicada en la región postauricular, cuyo ápex apunta hacia abajo⁸. Una vez ubicados estos puntos de referencia, se realiza una incisión que inicia en la región directamente superior a la aurícula y que se extiende en forma de semiluna en la región

postauricular sobre la apófisis mastoides hasta aproximadamente el nivel de la punta de la apófisis mastoides.

Posteriormente, se separan los tejidos blandos en capas, tanto en dirección anterior, hasta lograr observar el reborde posterior del conducto auditivo externo, como en dirección posterior, para visualizar la porción mastoidea del hueso temporal. Ver figura 1.

Una vez descubierto el hueso, se procede a desperiostizar y documentar la posición de los accidentes óseos: la espina de Henle en el borde posterosuperior del conducto auditivo externo, la apófisis mastoides y la cresta supramastoidea⁸.

Seguidamente se realiza la mastoidectomía, tomando como límites la cresta supramastoidea en el extremo superior, el borde posterior de la apófisis mastoides hacia posterior y el margen posterior del conducto auditivo externo hacia anterior. En esta etapa se debe remover la cortical del hueso y las celdillas mastoideas en su totalidad, esqueletonizando el tegmen, seno sigmoides y el borde posterior del conducto auditivo externo¹⁰. Posteriormente se expone el antro mastoideo ubicado aproximadamente 15 mm en dirección inferomedial con respecto a la espina de Henle. Una vez realizado este paso, se puede visualizar el canal semicircular lateral y el yunque^{8,10}.

Al continuar con el fresado, se realiza la esqueletonización del seno sigmoides y se expone 1-2 cm de la duramadre de la fosa craneal posterior. Asimismo, se expone la duramadre presigmoidea mediante la remoción del conducto endolinfático¹⁰ y la duramadre de la fosa craneal media mediante la remo-

ción del tegmen. Hacia la parte anterior se esqueletoniza el trayecto del segmento vertical del nervio facial en la mastoides proximal, manteniendo de 2 a 3 mm de hueso desde la pared posterior del conducto auditivo externo y el trayecto del nervio facial. Seguidamente se realiza la laberintectomía posterior (reseción de los conductos semicirculares) identificando posteriormente el vestíbulo, al igual que la segunda porción del nervio facial. Ver figura 2.

El paso siguiente es continuar la esqueletonización del seno sigmoides y el bulbo yugular. Una vez que se ha realizado todo lo anterior, se procede a exponer la duramadre del conducto auditivo interno. La modalidad ampliada del abordaje translaberíntico implica que se realiza un mayor fresado en los alrededores del conducto auditivo interno, donde se realiza una remoción de aproximadamente 270 grados alrededor, y en ocasiones se realiza fresado en dirección al tubérculo yugular o al canal del hipogloso (ubicados en la profundidad del bulbo yugular, en especial en tumores de extensión inferior).

Al realizar la modalidad ampliada de la técnica, se logra una mayor exposición de las estructuras que se encuentran dentro del conducto auditivo interno. Así se logra identificar más fácilmente la porción superior de la cresta vertical o barra de Bill, como también la cresta transversal u horizontal, lo cual permite localizar el nervio facial en la porción anterosuperior del fondo del conducto auditivo interno. De esta manera, se facilita la separación de la cápsula tumoral. El borde inferior del canal también debe ser removido, donde el acueducto coclear es el borde

medial de la exposición, y la salida de LCR identifica la remoción de una cantidad adecuada de hueso.

Una vez expuestas adecuadamente las estructuras que atraviesan el conducto auditivo interno, se procede a realizar la microdiseción de la cápsula tumoral hasta lograr la separación completa del tumor de las estructuras circundantes y su remoción, utilizando el monitoreo del nervio facial para garantizar la integridad del mismo.

Luego de la remoción de la lesión tumoral, se realiza el cierre del abordaje, teniendo en consideración que la complicación más común de la técnica es la fístula de LCR. Se realiza el cierre del orificio de la trompa de Eustaquio en el oído medio, mediante la remoción del yunque y la colocación de grasa abdominal. Posteriormente se realiza la reproximación de los pliegues duros y se coloca material hemostático (Surgicel® o Hemitene®) así como un sustituto de duramadre (Duragen®). Finalmente se cierran las capas de tejido subcutáneo y piel, con lo cual se obtiene un resultado cosméticamente favorable. Por último, se aplica un apósito mastoideo compresivo, posterior a la limpieza de la herida cutánea.

Conclusiones

El abordaje translaberíntico se ha utilizado con gran efectividad en la remoción de la patología tumoral del ángulo pontocerebeloso. En las últimas décadas, la técnica ha presentado una gran cantidad de modificaciones con respecto a la original, para abordar tumores con mayor extensión. La modalidad

translaberíntica ampliada se utiliza frecuentemente en el Hospital México, debido a la gran cantidad de lesiones tumorales de gran tamaño que se documentan en este centro. La mayor exposición obtenida con este abordaje permite una mejor visualización y una separación más sencilla de la lesión tumoral de las estructuras anatómicas circundantes, con mejores resultados postoperatorios en caso de las lesiones de gran tamaño.

Contribuciones

Los autores han participado de manera conjunta en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés:

Nada por declarar.

Referencias

1. Ammar B, Piccirillo E, Topsakal V, et al. Surgical results and technical refinements in translabyrinthine excision of vestibular schwannomas: The Gruppo Otologico Experience. *Neurosurgery* 2002; 70: 1481-1491.
2. Chaverri J, Cabezas C, Evans T. Diagnóstico y tratamiento de 40 pacientes con patología tumoral del ángulo ponto-cerebeloso. *Neuroeje* 2000; 14 (1): 4-7.
3. Moore A, Newell D. *Neurosurgery 2005*. Springer Specialist Surgery Series, editorial Springer. Londres, Inglaterra. pp 1-687.
4. Meyer S, Post K. *Youmans Neurological Surgery* 2011. Cap 133: Acoustic Neuroma Saunders Publishing Group. pp. 1667-76.
5. Panse R. Klinische und pathologische Mitteilungen. IV. Ein Gliom des Akustikus. *Archiv Ohrenh* 1904; 61: 251-5.
6. Ramsden R. The bloody angle: 100 years of acous-

- tic neuroma surgery. *J R Soc Med.* 1995; 88(8): 464-68.
7. Nguyen H, Jacker R, Pfister, M et al. The aborted early history of the translabyrinthine approach: a victim of suppression or technical prematurity? *Otol Neurotol* 2007; 28(2): 269-79.
 8. Díaz J, Chen D, Arriaga, M. Translabyrinthine approach for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2004; 54: 391-396.
 9. Sanna, M. et al. Atlas of microsurgery of the Lateral Skull Base 2008. Thieme publishing group. 2nd ed. Stuttgart, Alemania.
 10. Nickele, C. et al. A stepwise illustration of the translabyrinthine approach to a large cystic vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus* 2012; 33(3): 11-15.

Neuregulina: un gen con múltiples funciones y gran potencial terapéutico

Neuregulin: a gene with multiple functions and a great therapeutic potential

Dr. Hernán Fernández Barrantes hernan169@gmail.com
Médico Especialista en Neurología, Universidad de Costa Rica
Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica

Resumen

El gen de Neuregulina codifica para una familia de proteínas con un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico y actúa en receptores ErbB tirosinquinasa. Este gen se ha ligado con múltiples enfermedades en el ser humano entre ellas el cáncer, la insuficiencia cardiaca, la esquizofrenia, la epilepsia y neuropatías periféricas. El entendimiento cada vez mayor sobre su rol ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de mama y ya existen estudios en fase 2 usando Neuregulina recombinante como tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Todo esto además de contar con múltiples potenciales aplicaciones en el campo de la neurología y la psiquiatría.

Palabras clave: Neuregulina, gen, esquizofrenia, insuficiencia cardiaca, cáncer, epilepsia

Abstract

The Neuregulin gene encodes for a protein family with an epidermal growth factor like domain and acts on ErbB tyrosine kinase receptors. This gene has been linked with multiple diseases in the human being, among them cancer, cardiac failure, schizophrenia, epilepsy and peripheral neuropathies. The ever-growing understanding about its role has allowed us to develop new treatments for breast cancer and there are currently phase II studies using recombinant Neuregulin for the treatment of heart failure. All these advances along with many potential applications in neurology and psychiatry.

Key words: Neuregulin, gene, schizophrenia, heart failure, cancer, epilepsy

Introducción

Actualmente nos encontramos a las puertas de una nueva revolución en el campo de la medicina, la cual se está dando gracias a las técnicas que se están desarrollando para entender el funcionamiento del cuerpo humano a nivel genético y molecular.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos y genéticos siendo estudiados en la actualidad, un gen en particular y su respectiva

proteína han ido cobrando cada vez mayor atención: la neuregulina (NRG). Las funciones descritas de este abarcan varios sistemas del cuerpo entre ellos el sistema nervioso y cardiaco, así como un rol en el desarrollo del cáncer. En el caso del sistema nervioso sus funciones son varias e incluyen mielinización y regeneración de nervios periféricos^{1,2}, maduración y plasticidad de la sinapsis glutamatergica³, migración neuronal⁴, modulación de sinapsis GABAérgicas y potenciación a largo

plazo.⁵ Asimismo, se ha encontrado que esta molécula podría jugar un rol importante en la fisiopatología del cáncer, insuficiencia cardiaca, trastornos psiquiátricos, neuropatías periféricas y epilepsia.^{6,7}

La familia de las neuregulinas (NRG) es una familia de 4 genes (NRG 1 a 4), los cuales codifican proteínas que comparten un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico; estas a su vez activan una serie de receptores ErbB tirosinquinasa. 8 Estas moléculas activan vías de señalización intracelular que llevan a respuestas celulares, las cuales incluyen estimulación o inhibición de la proliferación celular, apoptosis, migración, diferenciación y adhesión.⁹ La NRG fue descrita por primera vez en 1992 por 4 grupos diferentes de investigadores, dos de estos grupos buscaban un ligando para el oncogen ErbB2 (también conocido como HER2)^{10,11}. El tercero buscaba un factor de estimulación de la proliferación de células de Schwann¹² y el último buscaba un factor para la estimulación de la síntesis de receptores musculares de acetilcolina.¹³ La proteína descrita por estos investigadores es codificada por un gen que más tarde sería conocido como Neuregulina 1 (NRG1). El gen de NRG1 es uno de los de mayor tamaño en los mamíferos, siendo reconocidas hasta el momento 26 isoformas en las proteínas que produce, 10 de ellas en humanos, esto gracias a la presencia de múltiples promotores y a variedad de splicing¹⁴, lo cual explica la variedad de tejidos en los que se expresa y su variedad de funciones.

Su expresión es indispensable para la vida, esto ha sido comprobado con la creación de ratones knock out para NRG1, los cuales fallecen durante la embriogénesis debido a malformaciones cardiacas y desarrollo anormal de células neuronales.¹⁵

Más tarde fueron descritos además los genes NRG2, NRG3 y NRG4, sin embargo

la función e importancia de estos últimos aún no es clara⁶, por tanto, esta revisión se enfoca en las funciones de NRG¹.

Neuregulina y cáncer

Uno de los primeros trabajos en describir a la NRG1 fue como ligando del receptor HER2 (ErbB2)^{10,11}, de ahí que también sea conocida como heregulina. La sobreexpresión del gen de este receptor ya previamente había sido relacionado con la aparición de cáncer de mama¹⁶ y es catalogado como un oncogen. De manera posterior también fue ligado a tumores de colon, endometrio, estómago, meduloblastoma, pulmón, tiroides, entre otros.¹⁷

En el caso del tumor de mama, se ha encontrado una sobreexpresión del gen de ErbB2 hasta en un 30% de los casos¹⁸ y en estudios en ratones se ha observado que el sobrestímulo combinado de los receptores ErbB2 y ErbB3 lleva a transformación maligna de células mamarias epiteliales.¹⁹ Hasta hace poco tiempo, los pacientes HER2 positivos se consideraban de mal pronóstico²⁰. Esta situación se mantuvo hasta el desarrollo del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra ErbB2, el cual mejoró drásticamente el pronóstico de estos pacientes al combinarlo con quimioterapia y actualmente se considera como una pieza esencial en el tratamiento de los mismos.^{21,22} A pesar su importante utilidad clínica, pronto se distinguió que en un porcentaje de los pacientes tratados con este medicamento se desarrollaron datos de cardiotoxicidad²³, lo cual a su vez abrió un nuevo campo de investigación de la NRG1 y sus efectos en el corazón.

Neuregulina e insuficiencia cardiaca

A pesar de que el trastuzumab es en general un medicamento bien tolerado, ines-

peradamente un porcentaje pequeño de los pacientes tratados desarrollaron de manera reversible diferentes grados de insuficiencia cardíaca (ICC).²⁴ Esta observación, junto con la presencia de malformaciones cardíacas en embriones de ratones knock out para el gen de NRG125 llevó a la investigación del papel de este gen en el corazón.

A nivel embrionario, estudios en ratones han encontrado que se requiere tanto la expresión de NRG1 como de sus receptores ErbB2 y ErbB4 para un adecuado desarrollo cardíaco, especialmente para una correcta trabeculación ventricular^{25,26}. La expresión de ErbB3, por su parte, es necesaria para el acojinamiento cardíaco, un proceso necesario para la formación de las válvulas cardíacas.²⁷

La actividad de NRG1 media en la proliferación y diferenciación de miocitos, regulando la progresión desde una capa unicelular de miocardio ventricular hasta la formación de trabéculas²⁸. Asimismo se ha observado que es crítica para la diferenciación de cardiomiocitos embrionarios a células marcapaso-like²⁹, permitiendo así la formación del sistema de conducción cardíaco.

En el caso del corazón adulto, estudios en ratones deficientes en ErbB2 y ErbB4 han demostrado una predisposición a la insuficiencia cardíaca.^{30,31} Desde el punto de vista de la evolución de la enfermedad, en etapas iniciales se observa un aumento en la expresión de NRG1/ErbB lo cual lleva a una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. A medida que la enfermedad progresa se produce una inactivación de este eje lo que se asocia a una hipertrofia excéntrica y fallo de bomba.³² Se piensa que esta última fase se debe a una inhibición en la síntesis de mRNA de NRG1 por estímulo de la angiotensina II y epinefrina.³³ Estos hallazgos, le otorgan a la NRG1 potencial como un posible tratamiento de la ICC. Esta idea ya se ha logrado comprobar con éxito en ratones³⁴ y actualmente

existen estudios en humanos con NRG1 recombinante que muestran resultados prometedores^{35,36}. No obstante, la potencial relación con cáncer, en especial de mama, plantea interrogantes sobre su uso futuro.

Neuregulina y esquizofrenia

Desde hace muchos años, se propone una base genética en la fisiopatología de la esquizofrenia. Estudios en gemelos y familias han demostrado una mayor concordancia en gemelos idénticos que en dicigóticos al igual que agregación familiar.³⁷ Aunque en general existe consenso en el hecho de que la esquizofrenia es una enfermedad poligénica, con un complejo patrón de herencia y una importante interacción con el ambiente para su desarrollo, en la última década múltiples estudios de asociación y ligamiento genético han llevado a la luz un gran número de genes como posibles candidatos como genes de susceptibilidad a la esquizofrenia.

Entre los posibles genes candidatos, la NRG1 constituye uno de los más prometedores. Su relación con poblaciones esquizofrénicas fue descrita por primera vez en Islandia³⁸ y posteriormente ha sido confirmado en poblaciones inglesas³⁹, escocesas⁴⁰ y chinas⁴¹ aunque otros estudios han fallado en reproducir estos resultados.

Aunque en Costa Rica no se encontró asociación para 6 de los 7 marcadores originalmente descritos en Islandia en la región aguas arriba del promotor del gen de la NRG1,⁴² al secuenciar la región codificante del gen, se identificó una nueva mutación de cambio de sentido (Val a Leu) en el exón 11, la cual codifica para la región transmembrana de la NRG1,⁴³ donde un análisis de asociación a través de la "Prueba de asociación basada en familia" reveló que esta mutación está asociada a psicosis y esquizofrenia en esta población.

Una de las hipótesis más comúnmente citadas para la etiología de la esquizofrenia es la teoría glutamatérgica. Esta teoría se basa en la observación de que medicamentos antagonistas de glutamato reproducen o empeoran los síntomas de la esquizofrenia y de que esta, a su vez, mejora con el tratamiento con agonistas como la clozapina. Esto llevó inicialmente a pensar que la relación entre esquizofrenia y NRG1 se producía principalmente a través de su interacción con neuronas glutamatérgicas, sin embargo, evidencia reciente sugiere que el principal mecanismo de acción de la NRG1, y de su receptor más importante en el sistema nervioso central ErbB4, se produce por la modulación de la actividad y de la migración fetal de interneuronas GABAérgicas parvalbúmina positivas de espigas rápidas (IPPER), las principales interneuronas inhibitorias en el SNC.^{44,45}

Las IPPER tienen un rol vital en el control de la actividad y sincronía de las neuronas piramidales⁷ así como en la generación del ritmo Gama.⁴⁶ Se ha observado que el ritmo Gama, onda electroencefelográfica de 30 Hz a 100 Hz, es producida directamente por la actividad de las IPPER.⁴⁷ Este ritmo cumple una función importante en la atención y formación de memoria, así como en la sincronía de las neuronas piramidales, función que se sospecha podría estar relacionada con funciones de unión de características, integración polisensorial, coordinación sensorimotora, selección de señales atención-dependientes, asociación dinámica de la memoria de trabajo y formación de memoria a largo plazo.⁴⁸

Existe una aparente contradicción en la cual la NRG1 juega un rol más importante en interneuronas GABAérgica inhibitorias en vez de neuronas glutamatérgicas excitatorias. Esto es explicado gracias a trabajos recientes sobre los mecanismos de regulación de la activación de las IPPER corticales

a través de receptores de glutamato NMDA (RNMDA) en la membrana de estas células.

Se ha encontrado una presencia abundante de receptores ErbB4 en 2 secciones de las IPPER corticales: a nivel somatodendrítico y a nivel axonal. En las dendritas de estas interneuronas, estos receptores se integran en densidades postsinápticas que a su vez reciben sinapsis glutamatérgicas⁴⁹, de este modo un aumento en la actividad glutamatérgica lleva a un aumento de la actividad de las IPPER, lo que finalmente se traduce en una inhibición de las neuronas piramidales corticales.

La actividad NRG1/ErbB4 además parece influir en la cantidad de sinapsis de glutamato que las IPPER reciben. Estudios en ratones knock out para el receptor ErbB4 han logrado mostrar una disminución en la cantidad de sinapsis glutamatérgicas, y por lo tanto en la activación, que las IPPER reciben.⁴⁵ Asimismo, la disfunción de NRG1/ErbB4 consistentemente lleva a desinhibición e hiperactividad de neuronas piramidales corticales y reducción de la sincronía neuronal.⁴⁷

Existen trabajos recientes en los mecanismos de regulación de la actividad de las IPPER corticales a través de receptores de NMDA (RNMDA). Estos han mostrado que una delección condicional de la subunidad para NRG1 del RNMDA específico para estas interneuronas causa desinhibición de neuronas excitatorias corticales y reducción de la sincronía neuronal. Esto ha llevado a la aparición de síntomas relacionados a la esquizofrenia en ratones knock out para este gen, similares a los producidos por antagonistas de NMDA.⁵⁰ Todas estas observaciones logran teóricamente correlacionar la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia con los hallazgos en la función de la NRG1, sin embargo aún queda por definir el mecanismo fisiopatológico exacto.

Neuregulina y epilepsia

El hallazgo observado sobre el papel de la NRG1 en el funcionamiento de las IPPER, así como la influencia de estas en la inhibición de las neuronas corticales piramidales, pronto llevó a los investigadores a plantear que la disfunción de este gen podría tener una relación en la aparición de crisis convulsivas. Ya previamente se había correlacionado a la disfunción de las IPPER con la producción de epilepsia;⁵¹⁻⁵³ sin embargo, no es hasta el elegante trabajo publicado por Li y colaboradores que se logra describir, a través de modelos en ratones, el mecanismo fisiopatológico a través del cual la NRG¹ estimula a las IPPER para que estas a su vez produzcan un estímulo inhibitorio GABA en las neuronas piramidales (Fig. 1). En este estudio demuestran como el estímulo de NRG1 activa al receptor ErbB⁴ de las IPPER, con esto se produce una inhibición de canales de potasio voltaje dependiente Kv1.1 a través de fosforilación. Con esto se provoca una disminución en el umbral del potencial de acción de estas neuronas, lo que provoca un aumento en la frecuencia de disparo de las IPPER.⁷

Para demostrar la relación de estos hallazgos con la epilepsia, estos investigadores observaron como ratones con delección específica del receptor ErbB⁴ de las IPPER fueron más susceptibles a la epilepsia inducida por fármacos respecto a ratones control. Además, la aplicación de NRG1 recombinante retrasó el inicio de las convulsiones y disminuyó su incidencia y severidad, con una menor tasa de estatus convulsivo. Incluso encontraron una expresión 40% menor de ErbB4 en tejido epileptogénico de lóbulo temporal humano respecto a tejido sano. Esta evidencia postula al gen de NRG¹ como un posible gen de susceptibilidad a la epilepsia y abre las puertas para un posible nuevo mecanismo en el tratamiento de la misma.

Los receptores ErbB⁴ de las IPPER son estimulados por NRG¹, esto lleva a una fosforilación de los canales de potasio voltaje dependientes Kv1.1. Esta fosforilación provoca una inhibición en la actividad de estos receptores y con ello una disminución en el umbral del potencial de acción de la neurona. De esta manera, estas neuronas son más fácilmente excitables lo que provoca un aumento en la frecuencia de disparo de las mismas y con ello aumenta la inhibición de las neuronas piramidales a través de estímulo GABA, esto finalmente lleva a una disminución de la actividad total de estas últimas y de su sincronía.

Neuregulina y el sistema nervioso periférico

Dentro de las funciones descritas de la NRG1, esta se ha relacionado con el desarrollo de las células de Schwann embrionarias y con el proceso de mielinización del sistema nervioso periférico.¹ Análisis genéticos e información obtenida a través de cultivos celulares indican que durante el desarrollo de nervios periféricos, NRG¹ es presentado por los axones a la células de Schwann acompañantes. Esta señal promueve la expansión y sobrevivencia de células precursoras de Schwann así como la mielinización.⁵⁴ De esta manera, una reducción en la expresión de NRG1 causa hipomielinización y disminución en la velocidad de conducción nerviosa, en tanto que una sobreexpresión neuronal de esta induce hipermielinización.⁵⁵

En el caso de nervios adultos, se ha observado en ratones maduros mutados para el gen de NRG1 que, aunque las fibras axonales eran normales, después de un daño axonal los axones regenerados de estas neuronas presentaban desde hipomielinización hasta ausencia total de mielina, una tasa más lenta de regeneración y un exceso de sinapsis en la unión

neuromuscular². Esto lleva a pensar que la NRG1 cumple una función indispensable para la reparación axonal luego de una noxa.

Conclusiones

El campo de la investigación en genética está dando sus primeros pasos, pero su potencial en la medicina es enorme. El caso de la neuregulina es tan sólo uno entre muchos pero es uno con múltiples implicaciones en varias especialidades médicas y su verdadero rol en la fisiología del ser humano apenas empieza a ser vislumbrado. Es muy probable que en los próximos años veamos como su entendimiento se traduzca en nuevos tratamientos de pacientes con insuficiencia cardíaca, esquizofrenia, epilepsia y neuropatías periféricas, de la misma manera que ya se observa para el caso de cáncer de mama.

Conflictos de interés:

Ninguno

Contribución

El autor desarrolló la totalidad del artículo.

Referencias

1. Chen S. et al. Neuregulin 1– erbB Signaling Is Necessary for Normal Myelination and Sensory Function. *The Journal of Neuroscience* 2006; 26(12): 3079–3086
2. Fricker, F. Axonally Derived Neuregulin-1 Is Required for Remyelination and Regeneration after Nerve Injury in Adulthood. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31(9): 3225–3233
3. Li B, Woo R, Mei L, Malinow R. ErbB4, a receptor of the schizophrenia linked protein neuregulin1, controls glutamatergic synapse maturation and plasticity. *Neuron* 2007; 54(4): 583-597
4. Rio C, Rieff H, Peimin Q, Corfas G. Neuregulin and erbB receptors play a critical role in neuronal migration. *Neuron* 1997; 19: 39-50
5. Chen Y, et al. ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons is critical for neuregulin 1 regulation of long-term potentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107 (50): 21818-21823
6. Falls D. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Experimental Cell Research* 2003; 284: 14–30
7. Li K, et al. Neuregulin 1 regulates excitability of fast-spiking neurons through Kv1.1 and acts in epilepsy. *Nature neuroscience* 2012; 15 (2): 267-275
8. Harrison P., Law A. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene, expression and neurobiology. *Biol psychiatry* 2006; 60: 132-140
9. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signaling network. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001; 2: 127–137
10. Holmes W.E., et al. Identification of heregulin, a specific activator of p185erbB2. *Science* 1992; 256: 1205–1210
11. Peles E., et al. Isolation of the neu/HER-2 stimulatory ligand: a 44 kd glycoprotein that induces differentiation of mammary tumor cells, *Cell* 1992; 69: 205–216.
12. Goodearl A.D.J., et al. Purification of multiple forms of glial growth factor. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 18095–18102.
13. Falls D.L., K.M. Rosen, G. Corfas, et al. ARIA, a protein that stimulates acetylcholine receptor synthesis, is a member of the neu ligand family, *Cell* 1993; 72: 801–815
14. Talmage D. Mechanisms of neuregulin action. *Novartis Found Symp.* 2008; 289: 74–93
15. Meyer, D, Birchmeier, C. Multiple essential functions of neuregulin in development. *Nature* 1995; 378: 386–390
16. Slamon D. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 9: 177-182
17. Stove C., Bracke M. Roles for neuregulins in human cancer. *Clinical & Experimental Metastasis* 2004; 21: 665–684
18. Breuleux M. Role of heregulin in human cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007; 64: 2358 – 2377
19. Schmitt, M., et al. Expression of heregulin by

- mouse mammary tumor cells: role in activation of ErbB receptors. *Mol. Carcinog.* 2006; 45: 490 – 505
20. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers -- a review. *Gene* 1995; 159: 19-27
 21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783-792
 22. Valachis A., et al. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2011; 20(6): 485-490
 23. Hysing J., Wist E. Cardiotoxic effects of trastuzumab. *Tidsskr Nor Lægeforen nr.* 2011; 22: 131
 24. Sutler T. et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007; 1(25): 3859-3865
 25. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature.* 1995; 378: 394 –398
 26. Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, et al. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature.* 1995; 378: 390 –394
 27. Erickson S, O'Shea KS, Ghaboosi N, et al. ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with ErbB2- and heregulin-deficient mice. *Development* 1997; 124: 4999–5011
 28. Odiote O. Et al. Neuregulin in Cardiovascular Development and Disease. *Circ Res.* 2012; 111: 1376-1385
 29. Rentschler S, et al. Neuregulin-1 promotes formation of the murine cardiac conduction system. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 10464–10469
 30. Crone SA. et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002; 8(5): 459-465
 31. García-Rivello H et al. Dilated cardiomyopathy in Erb-b4-deficient ventricular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289(3): H1153-60
 32. Lemmens K., Doggen K., De Keulenaer G. Role of Neuregulin-1/ErbB Signaling in Cardiovascular Physiology and Disease. *Circulation.* 2007; 116: 954-960
 33. Lemmens K, Segers VF, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ERBB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem.* 2006; 28: 19469 –19477
 34. Liu X, Gu X, Li Z, Li X, Li H, Chang J, et al. Neuregulin-1/erbB activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1438-47
 35. Zensun Sci. & Tech. Co. L. Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Neuregulin-1 for Subcutaneous Administration in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Clinical Trials Gov* 2010; 55(18): 1907-1914
 36. Gao R, Zhang J, Cheng L, et al. A Phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1907-14
 37. Tienari P, et al. Genetic and Psychosocial Factors in Schizophrenia: The Finnish Adoptive Family Study. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13 (3): 477-484
 38. Stefansson H, Sigurdsson E, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877– 892
 39. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, et al. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 485– 487
 40. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83– 87
 41. Li T, Stefansson H, Gudfinnsson E, Cai G, Liu X, Murray RM, et al. Identification of a novel neuregulin 1 at-risk haplotype in Han schizophrenia Chinese patients, but no association with the Icelandic/Scottish risk haplotype. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 698 –704

42. Walss-Bass C, Raventos H, Escamilla M, et al. Association analyses of the neuregulin 1 gene with schizophrenia and manic psychosis in a Hispanic population. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 314–321,
43. Walss-Bass C, Raventos H, Escamilla M, et al. A Novel Missense Mutation in the Transmembrane Domain of Neuregulin 1 is Associated with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 548–553
44. Vullhorst D, Neddens J, Karavanova I, et al. Selective expression of ErbB4 in interneurons, but not pyramidal cells, of the rodent hippocampus. *J Neurosci* 2009; 29: 12255-12264
45. Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, et al. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature* 2010; 464:1376-1380
46. Jensen O, Kaiser K, Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *TRENDS in Neurosciences* 2007; 30 (7)
47. Wen L, Lu YS, Zhu XH, et al. Neuregulin 1 regulates pyramidal neuron activity via ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107(3): 1211-1216
48. Fries P, Nikolic D, Singer W. The gamma cycle. *TRENDS in Neurosciences* 2007; 30 (7)
49. Rico B, Marín O. Nrg1/ErbB4 in cortical development and schizophrenia. *Current Opinion in Genetics & Development* 2011; 21: 262–270
50. Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, et al. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci* 2010; 13: 76-83
51. Backx L, Ceulemans B, Vermeesch JR, Devriendt K, Van Esch H. Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor ErbB4. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(3): 378-82
52. Lau, D. et al. Impaired fast-spiking, suppressed cortical inhibition, and increased susceptibility to seizures in mice lacking Kv3.2 K+ channel proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20: 9071–9085
53. Ogiwara, I. et al. Na(v)1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *J. Neurosci.* 2007; 27: 5903–5914
54. Birchmeier C. et al. Neuregulin-1, a Key Axonal Signal that Drives Schwann Cell Growth and Differentiation. *GLIA* 2008; 56: 1491–1497
55. Michailov G. et al. Axonal Neuregulin-1 Regulates myelin sheath thickness. *Science* 2004; 304: 700-703

Por que investigar en Salud Mental?

Dr. Randall Pérez Rojas - Neurólogo Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia

Correspondencia. Dr.
Randall Pérez – Rojas
Hospital Dr. R.A.
Calderón Guardia.
San José, Costa Rica.
Teléfono (506) 2212-
1000 ext. 4293.
Correo Electrónico:
ranper7@yahoo.com

Resumen:

Existe un nexo, cuyo reconocimiento ha venido creciendo en años recientes, que liga la salud con el desarrollo. Desde inicios de los noventa organizaciones mundiales han enfatizado que una buena salud es un elemento clave para el desarrollo y que la inversión en salud se traduce en crecimiento de múltiples sectores. Por ende, la responsabilidad de cuidar por la buena salud no solamente recae en aquellos quienes trabajan en el sector salud, sino también en autoridades gubernamentales de diversos sectores y en agencias internacionales que influyen en políticas globales. Dos de los puntos claves que ligan salud y desarrollo son la mejora en la brechas de conocimiento-práctica y la 90/10. La mejor manera de mejorar ambas ha demostrado ser la inversión en investigación en salud.

Palabras clave: salud mental, investigación en salud, brecha conocimiento-practica, brecha 90/10.

Abstract:

There is a nexus, whose recognition has been growing in recent years, that binds health with development. Since the beginning of the nineties various world organizations have emphasized that good health is a crucial element towards development and that investment in health policies traduces in growth of multiple sectors. Thus, the responsibility to care for the good health of the population not only falls upon those who work in the health sector but also upon international agencies that influence in global politics. Two of the key points that bind health and development are the improvement of the knowledge-practice and the 90/10 gaps. The best way to improve both of them has been demonstrated to be the investment in health research.

Key words: mental health, health research, knowledge-practice gap, 90/10 gap

Por qué invertir en investigación?

Cuál es la importancia de la salud y en quien recae la responsabilidad para cuidarla? Con la anterior pregunta inicia el documento titulado “Por qué Investigar en Salud?” del Consejo de Investigación en Salud para el Desarrollo, del año 20061.

La pregunta anterior se formula a la luz de la afirmación dual de que la importancia de la

salud atañe no solamente al plano individual humano, aportando bienestar físico, mental y social, sino que también atañe al plano colectivo social1. Existe un nexo, cuyo reconocimiento ha venido creciendo en años recientes, que liga la salud con el desarrollo. Por muchos años se vio a las mejoras en salud como un logro del desarrollo. En los años pasados se decía que las mejoras en la economía, en la educación y en las condiciones de vida se traducían en mayor bienestar

para el individuo. Sin embargo, desde el año de 1993 se viene tratando de redefinir este concepto, o más bien se trata de virarlo. Para ese mismo año, el Banco Mundial en su reporte anual, enfatizó que una buena salud es más bien un elemento clave para el desarrollo y que la inversión en salud se traduce en crecimiento económico^{1,2}. A partir de 1993, comités y comisiones de la Organización Mundial de la Salud han venido apoyando esta idea¹.

En su informe del 2001, la Comisión de la OMS advierte que la inversión en salud sobrepasa en retribución a la inversión en cualquier otro sector, incluyendo educación, servicios públicos, infraestructura y seguridad^{1,3}. Además, la inversión en salud es parte fundamental del engranaje para la mejora de la pobreza y el fomento de la equidad¹.

En este contexto, la equidad de la salud es central sea cual sea la perspectiva desde la cual se aborda, incluyendo la de los derechos humanos, política de salud o económica¹. La promoción de la equidad en la salud debe asegurar que todas las personas tengan acceso a protección contra los factores que causan enfermedad, acceso a información, productos y servicios que reduzcan los factores de riesgo y aseguren un adecuado tratamiento en caso de padecimiento¹.

Por todas las anteriores características, la responsabilidad de cuidar por la salud no solamente recae en aquellos quienes trabajan en el sector salud, sino también en autoridades gubernamentales de diversos sectores y en agencias internacionales que influyen en políticas globales¹.

Sabiendo la complejidad del concepto y del proceso de salud y conociendo los responsables de la misma, cabe preguntar, cuál es el rol de la investigación en salud en todo este engranaje? Al desglosar los Objetivos de Desarrollo del Milenio de la Organización de las Naciones Unidas, en especial aquellos re-

lacionados con salud, uno de los puntos claves que ligan salud y desarrollo es la mejora en la brecha de conocimiento-práctica⁴. Esta brecha se refiere a la distancia que muchas veces separa el conocimiento que se tiene en relación con algún tema de salud y su aplicación en la práctica. En muchos países en vías de desarrollo esta brecha es amplia. La manera más factible para cerrar esta brecha es mediante la inversión en investigación para conocer los determinante que la mantienen abierta¹. Si se toma en consideración los puntos básicos que se deben investigar en países en vías de desarrollo se incluyen los siguientes: investigación en la causa y extensión de los problemas de salud, examinación de la relevancia del conocimiento obtenido, examinación de la transferencia del conocimiento y de las herramientas obtenidas, experimentación con la adaptación de la población al contexto local, evaluación de las intervenciones y de su sostenibilidad, medición del costo y la eficiencia de los procesos de salud y examinación de los obstáculos que incrementan la brecha^{1,4}.

No es algo novedoso la afirmación de que en muchos de los países en vías de desarrollo, aparte de la gran brecha existente entre conocimiento y práctica, el conocimiento que se ha llegado a obtener a través de los años es incorrecto o no es aplicable. Se genera de esta manera una constante necesidad no solamente de evaluar el conocimiento ya obtenido sino también para renovarlo. Durante años se ha creado un dilema para las autoridades relacionadas con salud para determinar cual camino a seguir; acaso se invierte en buscar la renovación del conocimiento establecido o se invierte en la aplicación del conocimiento ya obtenido para solventar los problemas de salud apremiantes? Las autoridades de muchos países, incluyendo Costa Rica, han optado por la segunda opción, y no solamente han invertido en esto sino que

han tratado de fortalecer conocimiento que no es aplicable. Se ha visto de esta manera como los países en vías de desarrollo llevan décadas con políticas de salud no renovadas, con programas de salud que no logran cumplir con los objetivos, con inversiones en tratamientos y equipo desactualizado, con compra de opciones terapéutica de baja efectividad, con no inversión en la actualización del personal de salud, con la no renovación de los espacios de atención de los paciente, estos entre muchos otros¹. La inversión en conocimiento que no es aplicable llevara a gastos enormes a largo plazo¹.

Por la razón antes expuesta se debe el hecho de que en países en vías de desarrollo ni siquiera se tiene claro que se debe hacer para mantener a la población saludable, cuales factores influyen en la salud, como afecta la salud el resto de los ámbitos nacionales, como se optimiza la actuación del sistema de salud y lo más importante, por qué no se tiene clara la importancia de la investigación en salud. Además del mal manejo del conocimiento, hay otro factor que influye en el estancamiento de los países en materia de salud. Este viene a ser la desigual distribución del conocimiento y de las herramientas entre países desarrollados y países en vías de desarrollo^{1,5}. Esta misma comisión apuntó a tres problemas bien establecidos en relación con la pobre distribución del conocimiento. En primer lugar, la mayoría de las investigaciones y del conocimiento obtenido con ella viene de países desarrollados para abastecer sus propios problemas de salud. En segundo lugar solamente el 10% de los beneficios de las investigaciones llegan a países en vías de desarrollo (la llamada brecha 90/10). En tercer lugar los países en vías de desarrollo no invierten en investigación^{1,5}. La misma comisión, por ende, insta a los países como Costa Rica a buscar sus propias soluciones, a determinar sus propias estadísticas y a inver-

tir al menos el 2% del presupuesto de salud en investigación^{1,5}.

Qué es salud mental?

Los anteriores párrafos atañen a la salud en general. Sin embargo existe un sector de la salud que aparte de ser castigado con las malas políticas antes mencionadas tampoco ha sido reconocido como un integrante vital del engranaje de la salud. Esta vienen a ser la salud mental.

La salud mental es un concepto multifacético⁶. La Organización Mundial de la Salud la define como un estado de bienestar en donde cada individuo reconoce su propio potencial, puede conllevar el estrés normal de la vida cotidiana, puede trabajar fructífera y productivamente y es capaz de contribuir a su comunidad⁷. Esto debido a que la construcción del concepto no solamente atañe al individuo sino también a todo el entorno social. Como la misma OMS lo dice, la salud mental es la fundación del bienestar individual y el efectivo funcionamiento de la comunidad⁶.

Hoy en día múltiples disciplinas se relacionan directamente con la salud mental, entre ellas psiquiatría, psicología, neurología, genética, bioquímica, biología y sociología⁶. Es por esta razón que la salud mental debe ser respaldado por un amplio abanico de actividades directa o indirectamente realizadas por dichas disciplinas⁷. Estas ciencias se deben relacionar con la promoción del bienestar, la prevención de desordenes mentales, y el tratamiento y rehabilitación de personas con los mismos.

Por qué investigar en salud mental?

La anterior pregunta en parte se contesta al responder qué tanto impacto tiene la falta de salud mental a nivel mundial? Solo para

mencionar algunas estadísticas.

Los desordenes mentales corresponden hasta un tercio de la carga de enfermedades y hasta un 40% de la discapacidad, solamente por mencionar los números en los países desarrollados^{9,10}. Cerca de la mitad de todos los desórdenes mentales comienzan antes de los 14 años y hasta un 20% de todos los niños y adolescentes sufren de los mismos⁷⁻¹¹⁻¹². La depresión constituye la principal causa de discapacidad a nivel mundial⁷. Ochocientas mil personas cometen suicidio –siendo los desordenes mentales la principal causa de los mismos- cada año a nivel mundial y de todos estos, el 86% se comenten en países en vías de desarrollo^{7,8}.

Según las estadísticas mundiales el evento cerebrovascular es la segunda causa de muerte a nivel mundial, por encima del cáncer y los accidentes de tránsito y las infecciones¹³. De la prevalencia de las primeras veinte enfermedades que causan incapacidad moderada a severa las enfermedades neuropsiquiátricas ocupan el 31.7% de todos los casos, y en el orden del listado, el etilismo ocupa el sétimo, la enfermedad bipolar el duodécimo, la esquizofrenia el decimocuarto, las demencias el decimosexto y la enfermedad cerebrovascular el decimoctavo¹³. El 90% de los desenlaces no fatales ocurren en países en vías de desarrollo y de estos el principal es la depresión, el segundo el alcoholismo, el quinto la esquizofrenia y el sétimo el trastorno afectivo bipolar¹³.

Es evidente que la frecuencia de las enfermedades neuropsiquiátricas y su impacto en la salud de las personas es alto. Sin embargo su diagnóstico y tratamiento son ignorados. A pesar de tan desalentadoras estadísticas el problema se vuelve mas serio al existir tanto estigma para las mismas; las encuestas realizadas por la OMS demuestran que las enfermedades mentales en muchos países se les atribuye al estrés o a la falta

de voluntad^{7,14}. Además las disciplinas que se relacionan con la promoción de la salud mental se concentran a nivel urbano, descuidando las zonas rurales y en muchos casos solamente cubriendo como máximo al 20% de los individuos afectados¹⁵.

Asimismo, las enfermedades mentales no solamente han pasado desatendidas por el personal de salud o la población misma, sino por las autoridades gubernamentales. En un movimiento dedicado para la Salud Mental Global y con una serie de publicaciones que se realizaron en el 2007-2008 la revista medica “The Lancet”, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, realizo una llamada de atención para fortalecer la atención en temas de Salud Mental y Neurología¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹. Se pretende con ello brindar soporte a las organizaciones de salud internacionales, brindar estrategia para el desarrollo de los servicios dedicados a la atención de los problemas mentales y priorizar acciones recomendadas por los paneles de expertos¹⁷. Se ha tratado con este arranque de crear conciencia del impacto de la salud mental y neurológica, tanto así que la misma revista señala no hay salud sin salud mental¹⁸.

Qué hacer para mejorar la investigación en salud mental?

El 85% de la población mundial se concentra en países en vías de desarrollo. Por ende la carga de las condiciones de salud mental recaen pesadamente en estos países²². Sin embargo los recursos para la atención de los mismos son escasos y las políticas no son las mejores.

Cómo comenzar el largo trayecto para mejorar la salud mental de la población? La OMS es clara en el punto mas importante, la investigación en salud mental debe ser el principal esfuerzo para cambiar la visión. La información que es obtenida a través de la

investigación es esencial para determinar las necesidades, proponer nuevas intervenciones costo efectivas, para monitorear su implementación y para evaluar su efectividad²². Tal información le proporcionaría a los países en vías de desarrollo las herramientas para utilizar los recursos limitados. Estos puntos se contemplan desde el año de 1990 en el Informe de la Comisión para la Investigación en Salud para el Desarrollo²³. En este informe se plantea que la investigación es vital en países en vías de desarrollo ya que muchos de los avances que alcanzaban países ricos no están al alcance del resto.

Para tales efectos se creó en 1993 el Consejo para la Investigación en Salud para el Desarrollo y en 1996 un Comité de Investigación en Salud para Intervenciones Futuras. Posteriormente vino el Foro Mundial para la Investigación en Salud y en el 2000 la Alianza para Políticas en Salud e Investigación en Sistemas²³. Durante el 2000 también se creó el Proyecto Atlas para determinar la capacidad de recursos para investigación a nivel mundial²⁴ y tras el Foro Ministerial Mundial de Investigaciones Sanitarias en el 2008, sobrevino el documento de Seguimiento de los Flujos Económicos en la Investigación en Salud 2009²⁵. Todas estas iniciativas lo que plantean es fortalecer las estrategias para la capacidad de investigación en países en vías de desarrollo.

El proceso mediante el cual la investigación se demanda, se produce y se usa –llamado el ciclo de investigación hacia política y práctica– incluye cuatro pasos a seguir. El primero es la administración de la agenda de investigación; incluye determinar las prioridades de investigación y precisar recursos. El segundo es el de producir evidencia mediante la investigación original y la síntesis de información existente. El tercero es promover la utilización de la evidencia buscando el enlace entre productores y usuarios.

El cuarto es usar la evidencia para toma de decisiones²³.

Concomitantemente debe haber un fortalecimiento de la capacidad de investigación mediante la estimulación individual, institucional, nacional e internacional. Si no existe este fortalecimiento nunca existirá un nexo que una todos los pasos que van desde la identificación de los problemas de inequidades en salud hasta el diseño de programas de intervención²⁶. En los países Latinoamericanos Chile ha sido un ejemplo en el ámbito de reformas a las políticas de investigación en salud mental²⁷.

Para que producción literaria?

Por todas las anteriores razones se debe fortalecer la investigación en temas de salud mental y neurológica. Se debe evaluar qué tan amplia es la brecha entre conocimiento y práctica. Se debe determinar cuáles son las estadísticas para cada país en vías de desarrollo. Se debe determinar la eficacia de las opciones terapéuticas ofrecidas y se debe hacer un llamado a las autoridades para que realicen un nuevo enfoque al plan de inversiones en salud²⁸. La mejor forma para determinar el aporte a la investigación realizada en los diversos países es mediante la medición de la producción de publicaciones científicas. Estas últimas dan el mejor indicador del esfuerzo realizado para contestar las preguntas antes expuestas y para guiar el futuro de las neurociencias en países como el nuestro^{29,30}. Una pregunta obligatoria viene a ser, ¿cuál ha sido hasta el día de hoy el aporte a la investigación realizada por la comunidad científica costarricense en el área de las neurociencias?

La principal fuente de producción literaria nacional a nivel de neurociencias se lleva a cabo por la comunidad de ciencias básicas. Algunos de los centros de investigación incluyen el Centro de Investigación en Biolo-

gía Celular y Molecular (CIBCM), el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), el Centro de Investigación en Neurociencias, Biología, Ingeniería Eléctrica y el Centro de Investigaciones Psicológicas, todos ellos parte de la Universidad de Costa Rica (UCR). Sin embargo en su mayoría los trabajos de investigación son publicados en revistas internacionales con alto factor de impacto. Por el contrario, la producción literaria en la parte clínica ha sido baja y principalmente se han utilizado dos portales, la Revista Cúpula para las publicaciones en psiquiatría y la revista Neuroeje en el área de Neurología y Neurocirugía.

Sin embargo, la revistas Cúpula y Neuroeje tuvieron una enorme desventaja en el mercado de la investigación por largos años. Ninguna de las dos revistas estaba indizada. Para explicar el concepto de indización este consiste en un proceso de selección de calidad y análisis por parte de instituciones documentarias que realizan catálogos para facilitar la búsqueda y difusión de información científica a nivel internacional³¹. En sencillas palabras, ninguna de las dos revistas cumplían el mínimo criterio de calidad para ser proyectadas a nivel internacional ni para otorgarles un índice de impacto. Por ende, todo artículo publicado en cualquiera de las dos revistas no tenía impacto sobre la investigación realizada en el país y mucho menos en la brecha conocimiento – práctica antes mencionada. No fue sino hasta mediados del 2012 que la revista Neuroeje fue indizada.

Queda largo camino por recorrer. Se debe reconocer el impacto de la epidemiología de las enfermedades mentales sobre la población y los sectores costarricenses. Se deben adoptar políticas renovadas en relación con el concepto de salud mental. Pero ante todo se debe tratar de mejorar la brecha conocimiento – práctica y mejorar los números de la brecha 90/10; sin embargo todo esto se lo-

grará únicamente en el momento en que el país decida invertir en investigación en salud mental.

Conflictos de interés:

Nada por declarar.

Contribución

El autor desarrolló la totalidad del artículo.

Referencias:

1. Ijsselmuiden, C; Matlin S. Why Health Research? Geneva: Council on Health Research for Development and Global Forum for Health Research, 2006.
2. The World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health. Oxford University Press, New York, 1993.
3. World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental Health, New Understandings, New Hope. France, World Health Organization, 2001.
4. World Health Organization. Health and the Millennium Development Goals. France, World Health Organization, 2005.
5. Evans, J; Castillo, G; Hasan Abed, F; et al. Health Research: Essential Link to Equity in development. Oxford University Press, New York, 1990.
6. Aneshensel, Carol; Phelan, J; Bierman, A. Handbook of Sociology and Social Research: Handbook of the sociology of mental health 2nd Edition. Springer, London, 2013.
7. http://www.who.int/mental_health/en/
8. The Lancet Editorial. Mental Health: WHO minds the GAP. The Lancet 2010; 376: 1274.
9. The Lancet Editorial. Movement for global mental health gains momentum. The Lancet 2009; 374: 587
10. Kleinman, A. The Art of Medicine: Global Mental Health: a failure of humanity. The Lancet 2009; 374: 603-604.
11. The Lancet. Focusing on children's mental health. The Lancet 2010; 375: 2052.
12. McGorry, P; Purcell, R; Hickie, I; et al. Inves-

- ting in youth mental health is a best buy. *Medical Journal of Australia* 2007; 187: S5-S7.
13. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update. Switzerland, World Health Organization 2008.
 14. Nayanah, S. New horizons for mental health in the UK. *The Lancet* 2009; 374: 1230.
 15. Harris, C. Improving mental-health care in Costa Rica. *The Lancet* 2005; 366: 112.
 16. Patel, V; Garrison, P; Mari, J; et al. The Lancet Series of Global Mental health: 1 year on. *The Lancet* 2008; 372: 1354 – 1357.
 17. Prince, M; Patel, V; Saxena, S, et al. Global Mental Health 1: no health without mental health. *The Lancet* 2007; 370: 859 – 877.
 18. Saxena, S; Thornicroft, G; Knaap, M. Global Mental Health 2: resources for mental health: scarcity, inequity and inefficiency. *The Lancet* 2007; 370: 878 – 889.
 19. Vicram, P; Araya, R; Chatterjee, S; et al. Global Mental Health 3: treatment and prevention of mental disorders in low-income and middle-income countries. *The Lancet* 2007; 370:44-58.
 20. Jacob, K; Sharan, P; Mirza, I; et al. Global Mental Health 4: mental health systems in countries: where are we now?. *The Lancet* 2007; 370 1061-77.
 21. Saraceno, B; Ommeren, M; Batniji, R; et al. Global Mental Health 5: barriers to improvement of mental health services in low-income and middle-income countries. *The Lancet* 2007; 370: 1164-74.
 22. Sharan, P; Levav, I; Olifson, S; et al. Research capacity for mental health in low - and middle – income countries: results of a mapping project. China, Global Forum for Health Research and World Health Organization, 2007.
 23. Ghaffar, A; IJsselmunden, C; Zicker, F. Changing mindsets: Research capacity strengthening in low- and middle – income countries. Switzerland, Council on Health Research for Development, Global Forum for Health Research and UNICEF, 2008.
 24. World Health Organization. Mental Health Atlas 2011. Italy, World Health Organization, 2011.
 25. Landriaut, E; Matlin, S. Seguimiento de los flujos económicos en la investigación en salud 2009. Francia, Global Forum for Health Research, 2009.
 26. Global Forum for Health Research. Global forum update on Research for Health Volume 4. London, Global Forum for Health Reseach, 2007.
 27. Araya, R; Alvarado, R; Minoletti, A. Chile: an ongoing mental health revolution. *The Lancet* 2009; 374: 597-598.
 28. The Lancet. No mental health without physical health. *The Lancet* 2011; 377: 611.
 29. Patel, V. The future of psychiatry in low- and middle-income countries. *Psychological Medicine* 2009; 39: 1759-1762.
 30. McIntyre, D. Learning from experience: Health care financing in low- and middle-income countries. Switzerland, The Global Forum for Health Research, 2007.
 31. <http://www.vinv.ucr.ac.cr/girasol-ediciones/archivo/girasol26/indexada.htm>

Factores condicionantes para la adherencia o no adherencia a la terapia con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) como tratamiento en pacientes con apnea obstructiva del sueño

Conditioning factors for adherence or non-adherence to the therapy with continuous positive airway pressure (CPAP) as treatment for patients with obstructive sleep apnea

Lilliana V. Estrada Chaverri¹

Resumen

El tema de la adherencia al tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) es un problema mundialmente conocido, debido a sus bajos porcentajes de adherencia, los cuales se encuentran entre un 30% - 60%. Esta pobre adherencia al CPAP genera una limitación muy importante para el tratamiento de los pacientes con síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAOS), ya que mientras no se cumpla con la terapia adecuada, continúa incrementándose el riesgo de presentación de ciertas condiciones comórbidas, así como los diferentes niveles de disfunción cognitiva y de la mala calidad de vida que presentan los pacientes que padecen esta condición. Existe literatura que evidencia los factores que pueden predisponer o predecir la poca adherencia a este tipo de terapia, así como de su causalidad multifactorial, y las prácticas o intervenciones que pueden ser consideradas estrategias válidas para lograr una mejoría en el cumplimiento del tratamiento con CPAP. En este artículo de revisión se pretende, en primera instancia, revisar y sintetizar los factores que están relacionados a la adherencia al CPAP según la literatura existente, así como revisar estudios publicados que hayan tenido alguna intervención en cuanto al aspecto edu-

cacional o de soporte que potencien la adherencia al CPAP.

Palabras clave: adherencia, CPAP, presión positiva continua de la vía aérea, apnea del sueño, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño

Abstract

Continuous positive airway pressure (CPAP) treatment has a worldwide known problem due to the low percentages of adherence, which are in the range from 30 to 60%. This poor adherence to CPAP provides a very important limitation for the treatment of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS), because if the therapy is not adequately followed, the risk of ongoing comorbid conditions keeps increasing, and levels of cognitive impairment and poor quality of life typically seen in these patients as well. There is evidence in literature, which identify the predisposing factors to predict a poor adherence to this type of treatment and also its multifactorial causes. Evidence is also available for practices and interventions considered as valid strategies to achieve an improvement in the accomplishment of the treatment with CPAP. In this review article it is intended, in first place, to show and synthesize the related factors regarding CPAP adherence, according to the current literature, and in second lieu, to review the published studies related to education and support for CPAP adherence.

Key words: treatment adherence, CPAP, continuous positive airway pressure, sleep apnea, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.

¹Directora del Instituto Costarricense del Sueño. Máster en Medicina y Fisiología del Sueño. Especialista en Medicina Familiar en la Caja Costarricense del Seguro Social, Unidad de Trastornos del Sueño, Hospital Dr. R.A. Calderon Guardia.

Correspondencia
estrada.chaverri@gmail.com

Introducción

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), es un trastorno respiratorio que, como su nombre lo indica, se presenta durante el dormir. Se ha convertido en un padecimiento muy común, con una prevalencia del 2% al 5%, lo que genera un problema de salud pública. El término “síndrome” ha tenido cada vez más cabida, debido a que el SAOS está relacionado con ciertas condiciones que, al presentarse juntas, le dan una definición sindrómica: hipoxemia durante el sueño, alertamientos que generan alteración en la estructura y arquitectura del sueño, hipersomnolencia diurna, disminución en la respuesta cognitiva en diferentes niveles, así como trastornos del ánimo asociados al resto de síntomas, que se asocian a la apnea obstructiva del sueño y que suelen presentar los pacientes que la padecen.

La presión positiva continua de la vía aérea o CPAP, cuyas siglas corresponden a su nombre en inglés continuous positive airway pressure, es una terapia efectiva en el tratamiento de los pacientes con SAOS, que corrige, en gran medida, los eventos obstructivos tanto parciales como totales de la vía aérea superior, la hipoxemia nocturna, y los alertamientos de origen respiratorio durante el sueño. De la misma forma, su uso está relacionado con un mejoramiento en la calidad de vida, disminución de la somnolencia diurna y disminución del riesgo cardiovascular. Sin embargo, pese a la gran cantidad de beneficios conocidos asociados al uso de la CPAP, aún existe una pobre adherencia, ya que solo de un 46% a un 83% de los pacientes la utilizan por más de 4 horas cada noche.¹

Desde la primera semana de tratamiento con CPAP se genera un comportamiento por parte del paciente respecto a la terapia que

deriva en uso diario consistente o uso intermitente, el cual generalmente persiste a lo largo del tiempo.²

Los factores que pueden estar asociados con la adherencia a la terapia con CPAP aún no están bien dilucidados, debido a que los resultados de estudios relacionados con este tema presentan resultados poco concluyentes. Se ha descrito además que los pacientes que no son adherentes a sus tratamientos farmacológicos tampoco muestran adecuada adherencia al CPAP. Algunos aspectos tales como factores demográficos, género, etnia, medicación, nivel socioeconómico y escolaridad, equipo utilizado, presión o la interfase utilizada, pueden ser, entre otros, factores relacionados con la adherencia o no adherencia de la terapia CPAP.

Formas de cuantificar o medir la adherencia al CPAP

La adherencia al CPAP ha sido evaluada tanto de forma subjetiva como objetiva, según una serie de estudios publicados. Los métodos de recolección de información incluyen desde llamadas telefónicas diarias para verificar horas de uso durante la noche anterior hasta la medida objetiva por medio de microprocesadores incluidos en la unidad CPAP,² la cual reporta un promedio de uso en los pacientes de 4.9 ± 0.3 h/noche, en relación con la estimación subjetiva del paciente de 6.1 ± 0.3 h/noche.³

Diferencias étnicas y socioeconómicas asociadas a la adherencia a la CPAP

Durante los últimos años, a razón del aumento en la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño, se han realizado una serie de estudios en diferentes países relaciona-

dos con la prevalencia, sintomatología, tratamiento y complicaciones, entre otros, y se ha demostrado que el SAOS es una patología razonablemente frecuente.

Los diferentes estudios realizados con el fin de comparar factores étnicos con respecto a la severidad o la prevalencia de SAOS no han evidenciado diferencias significativas en estos aspectos.^{4,5} Con respecto a la adherencia a la presión positiva como tratamiento de primera línea para el SAOS, se ha reportado tanto en pacientes estadounidenses como israelíes, que a mayor estatus socioeconómico, mayor aceptación de la CPAP, mientras que pacientes cuya terapia con CPAP ha sido indicada a nivel de un servicio público de salud presentan menor tolerancia y aceptación de la CPAP. Por otro lado, diferentes estudios han señalado que los pacientes de raza negra han demostrado ser menos tolerantes y, por ende, menos adherentes al CPAP; por ejemplo, un estudio de cohorte realizado en Chicago encontró una asociación importante entre la raza negra y la no adherencia.⁶ De igual forma, la baja escolaridad está relacionada con la no adherencia a la terapia con presión positiva.⁷

Un aspecto importante a considerar, y que sido motivo de estudio, es el papel que tiene la pareja o familiares cercanos en cuanto a la adherencia al CPAP del paciente con SAOS. Se ha concluido que el apoyo positivo y optimista por parte de la pareja o familiares, la retroalimentación positiva en cuanto al uso del CPAP que puede aportar la pareja, así como el dormir acompañado por la pareja,⁸ tiene una influencia positiva muy importante en cuanto a la adherencia,⁹ y que, por el contrario, los pacientes que viven solos utilizan mucho menos sus equipos.¹⁰

Un estudio reciente realizado en Welling-

ton, Nueva Zelanda, en el cual se tomaron como muestra 127 pacientes de diferentes etnias, europeos, maorís, del pacífico, asiáticos y representantes de otros grupos étnicos, no encontró que existieran diferencias significativas con respecto a la adherencia a la terapia CPAP y el origen étnico. No obstante, existen algunos factores que sí presentan cierta relación con la adherencia al tratamiento, tales como el ingreso económico y el estrato social, los cuales son directamente proporcionales al nivel de adherencia. Otro estudio cohorte realizado en 266 veteranos estadounidenses, que utilizaron CPAP durante la primera semana de tratamiento por más de 4 horas por noche, demostró que la mejor adherencia correspondió a aquellos con un ingreso económico elevado. Por otro lado, se menciona también de un factor ambiental que puede estar asociado con la pobre adherencia, el cual determina que los lugares ruidosos e iluminados se encuentran relacionados también a una menor tolerancia a la CPAP. No se puede dejar de lado que la educación y el apoyo, con un monitoreo frecuente en los pacientes que tienen indicación de terapia con presión positiva, es vital para lograr una mejor adherencia.¹¹

Sexo y su relación con la adherencia a la CPAP

Durante muchos años, se consideró la apnea obstructiva del sueño como una condición que se presentaba prácticamente solo en el sexo masculino, sin embargo estudios recientes han demostrado que esta condición no es rara en las mujeres, afectándolas en un 2% sobre todo al alcanzar la edad madura.¹²

Existen diferencias significativas entre ambos sexos en cuanto al modo de presentación del SAOS, las cuales contemplan el calibre y función de la vía aérea superior, ha-

llazgos polisomnográficos, síntomas y utilización de los centros de salud.¹³⁻¹⁵

En un estudio realizado en Filadelfia, Estados Unidos, en el año 2009, se evaluó la adherencia a la CPAP en ambos sexos. El resultado evidenció que las mujeres que padecen SAOS presentan síntomas más importantes como: menor funcionalidad, menor rendimiento cognitivo, mayor somnolencia diurna subjetiva, trastornos del ánimo, síntomas específicos de apnea durante el sueño y sintomatología somática, en comparación con los hombres que presentan la misma patología; sin embargo, luego de tres meses de uso, estos síntomas se revierten de manera similar en ambos sexos.¹⁶

Con respecto a la cantidad de tiempo de uso de la CPAP, el 46% de los pacientes, en general, lo utilizan por más de 5 horas por noche sin que exista una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos. En cuanto a lo que a respuesta o adherencia a la CPAP se refiere, aún no se conocen diferencias significativas entre hombre y mujer.¹⁷ Es probable que así como existen diferencias significativas entre hombre y mujer en cuanto a la fisiopatología, anatomía y funcionalidad de la vía aérea, y del estado cognitivo, somnolencia, y otros síntomas de apnea del sueño, también puedan encontrarse diferencias con respecto a la adherencia a la CPAP, y de esta forma, ser la base para nuevos lineamientos en cuanto a la terapia CPAP.

Interfase y fuga en su asociación con la pobre adherencia a la CPAP

El uso de AutoPAP (PAP del inglés positive airway pressure, o presión positiva de la vía aérea) en la titulación de la presión aérea positiva ha ganado popularidad. Los resulta-

dos preliminares sugieren que no son inferiores con respecto a la titulación de terapia PAP bajo estudio polisomnográfico.¹⁸ Se deben tomar en cuenta los costos altos y los tiempos de espera, los cuales ocasionan que muchas veces se deba buscar otras opciones para apresurar el proceso de diagnóstico y tratamiento; por otro lado, existe un punto aún en discusión: el hecho de utilizar la presión positiva continua o AutoPAP como tratamiento.

Según reporta un estudio retrospectivo de cohorte realizado en Arizona en el año 2010, con 96 pacientes, en el cual se demuestra que la adherencia al equipo AutoPAP es muy similar a la adherencia con CPAP. En este estudio, se encontró que los pacientes no adherentes presentaban niveles de fuga de aire ajustada a la presión entre los 7.0 ± 3.5 L/min/cm H₂O de fuga, mientras que los pacientes con mejor adherencia presentaban fugas inferiores entre 4.9 ± 1.7 L/min/cm H₂O. El tiempo que se tarde con esas fugas de aire elevadas, así como el porcentaje de eventos respiratorios obstructivos residuales que quedan sin corregir, están asociados a la no adherencia a la terapia AutoPAP de forma muy significativa.¹⁹

Existe una gran variedad de mascarillas utilizadas en la terapia CPAP y AutoPAP, las cuales se clasifican en dos grandes categorías: nasales y oronasales. Aunque aún no existe una relación clara entre tipos de interfase y adherencia al CPAP, es claro que el mantener la boca abierta genera más fuga, y las mascarillas tienden a generar resequead de la mucosa orofaríngea o nasal, así como irritación ocular y dermatitis, e incluso ulceraciones en la piel, lo que puede generar una pobre adherencia a la terapia.

En un estudio publicado por el departamento de Medicina del Sueño en la Univer-

sidad de Sidney, Australia, se demostró que la mascarilla oronasal es menos confortable para el paciente, presenta más fugas, incrementa la resistencia al flujo de la vía aérea superior y afecta de forma importante la arquitectura del sueño, ya que disminuye el porcentaje de sueño de ondas lentas, el tiempo total de sueño y aumenta el índice de despertamientos. Con respecto a la equivalencia de presiones cuando se utiliza interfase nasal u oronasal, se determina en dicho estudio que la diferencia no es significativa y no sobrepasa los 2 cm de H₂O, y que también puede asociarse, no al uso de la mascarilla, sino a la variabilidad que puede presentar un paciente en cuanto a la colapsabilidad de la vía aérea en diferentes noches.²⁰

Por esta razón, es de suma importancia que el paciente no solo tenga una titulación adecuada de la presión que requiere, en caso de tener una presión fija, sino que la interfase debe ser adecuada en muchos sentidos: tamaño y fijación adecuada a través del arnés para evitar una fuga elevada.

CPAP y características de la enfermedad

Ciertos estudios han tratado de evidenciar la existencia de una relación entre adherencia y enfermedad, sin encontrar una relación predictiva entre severidad, índice de apnea-hipopnea o hipoxemia nocturna, en relación a la adherencia al CPAP; sin embargo, sí existe una relación evidente entre la percepción de beneficio que tiene el paciente en cuanto a somnolencia diurna, mejoría en los aspectos cognitivos y del comportamiento implicados en el SAOS y el uso incrementado del equipo CPAP.²¹

Por otro lado, se han dado reportes por parte de algunos pacientes, quienes han presentado una tendencia claustrofóbica hasta en

un 15% durante el uso de la CPAP y la mascarilla.²²

Intervenciones de soporte, estrategias educativas y manejo cognitivo conductual como mecanismo para promover la adherencia a la terapia CPAP

Como se mencionó anteriormente, muchas de las intervenciones dirigidas a lograr un aumento en la adherencia a la terapia CPAP han contemplado medidas de soporte tales como: llamadas telefónicas, información escrita, telecomunicaciones inalámbricas de monitoreo y retroalimentación de la mejoría objetiva al paciente. A pesar de estos esfuerzos, no se ha evidenciado que exista un cambio real en la adherencia al CPAP tras brindar medidas de soporte a los pacientes. Sin embargo, la combinación de soporte a través de telecomunicación e intervención en la solución de problemas asociados al uso del equipo CPAP genera más confianza en el paciente en cuanto a la aplicación de su propia terapia, en especial en pacientes con poco apoyo social o familiar.²³

Por otra parte, se han puesto en práctica diferentes modalidades de educación, con el fin de aumentar adherencia a la terapia CPAP, pero no se han logrado grandes cambios, que van desde la interacción con el proveedor y con los equipos de seguimiento al hogar, hasta un programa educacional simplista basado en un video sobre la definición de la apnea obstructiva del sueño, sus síntomas, información acerca del equipo CPAP, la sensación de temor y desconfianza y de los beneficios del tratamiento.²⁴

Según algunos investigadores, brindarle al paciente una educación individualizada, el uso de la música durante la intervención, así como un contenido de reforzamiento, influye directamente sobre la eficacia en la adherencia

al CPAP.²⁵ En un estudio piloto realizado con adultos mayores con SAOS, se les dio a los participantes dos sesiones de cuarenta y cinco minutos cada una, en las que se incluyeron explicaciones sobre apnea obstructiva del sueño, síntomas asociados y objetivo del tratamiento. Posteriormente, los resultados fueron comparados con los de un grupo control al cual, en esas mismas sesiones, se les habló sobre generalidades y arquitectura del sueño. En las conclusiones de este estudio, se puede observar que, 12 semanas después, los pacientes del grupo al cual se le realizó la intervención, usaron el CPAP 3.2 horas más que los del grupo control. Por esta razón, se cree que la intervención cognitiva conductual puede influir potencialmente en el mantenimiento de la adherencia al CPAP con el tiempo.²⁶

Conclusiones

El SAOS es una condición que afecta de muchas formas a quien lo padece, tanto desde el punto de vista orgánico como a nivel cognitivo y social, por lo que su tratamiento es de suma importancia para lograr revertir, de forma parcial o total, muchos de los síntomas de la enfermedad, lo cual brinda al paciente una mejor calidad de vida.

Está ampliamente demostrado que un gran porcentaje de los pacientes a los que se les indica la CPAP como tratamiento para el SAOS tienen baja adherencia al equipo, lo cual genera que, por el corto tiempo de uso, no se logren los objetivos primordiales de la terapia con presión positiva. Es importante continuar con estudios que permitan conocer la mejor metodología para lograr una mayor adherencia al tratamiento.

Existen en la actualidad una serie de condiciones claramente dilucidadas que se consideran factores que predicen la posibilidad

de la adherencia o la no adherencia al CPAP. Es importante que las personas que practican la Medicina del Sueño tengan el adecuado entrenamiento y conocimiento para poder brindarle al paciente con trastornos del sueño una atención integral y un buen manejo de su condición.

Contribuciones

Artículo elaborado en su totalidad por el autor

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Reconocimientos

La autora agradece a Amimedsalud S.A., representante de RESMED en Costa Rica, por suplir equipo VPAP tx de titulación, CPAP, interfases y demás implementos requeridos para el manejo de los pacientes con SAOS, sin que medien fondos económicos para la realización de esta revisión de artículo.

Se brinda un agradecimiento especial a la Clínica de Trastornos del Sueño de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como a su equipo, dirigido por el Dr. Reyes Haro Valencia, donde la autora realizó parte de su entrenamiento en Medicina del Sueño y Polisomnografía.

Referencias

1. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997; 20: 278-83.
2. Krieger J. Long-term compliance with nasal positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and non-apneic snorers. *Sleep* 1992; 15: S42-46.
3. Rauscher H, Formanek D, Popp W et al. Self-re-

- ported measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109:1470-1476.
4. Scharf SM, Seiden L, DeMore J, et al. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2004; 4:173-83.
 5. Genta PR, Marcondes BF, Danzi NJ, et al. Ethnicity as a risk factor for obstructive sleep apnea: comparison of Japanese descendants and white males in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2008; 8: 728-33.
 6. Herdegen J. Sleep apnea in an urban public hospital: assessment of severity and treatment adherence. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 285-8.
 7. Billings M, Auckley D, Foldvary-Schaefer N, et al. Race and residential socioeconomic predictors of CPAP adherence. *Sleep*; 34: 1653-58.
 8. Cartwright R. Sleeping together: a pilot study of the effects of shared sleeping on adherence to CPAP treatment in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008, 4:123-127.
 9. Baron KG, Smith T, Berg C, et al. Spousal involvement in CPAP adherence among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2010; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s11325-010-0374-z.
 10. Lewis KE, Seale L, Bartle I, et al. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27:134-138.
 11. Bakker JP, O'Keefe Karyn, Neil Alister, et al. Ethnic disparities in CPAP adherence in New Zealand: Effects of socioeconomic status, health literacy and self-efficacy. *Sleep* 2011; 34-11: 1595-03.
 12. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
 13. Mohsenin V. Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003; 4: 523-9.
 14. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1465-72.
 15. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984-9.
 16. Ye, L, Pien G, Ratcliffe S, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment response to continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2009; 5: 512-18.
 17. Anttalainen U, Saaresranta T, Kalleinen N, et al. CPAP adherence and partial upper airway obstruction during sleep. *Sleep Breath* 2007; 11: 171-6.
 18. Meurice JC, Cornette A, Phillip-Joet F, et al. Evaluation of Auto CPAP devices in home treatment of sleep/hypopnea syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 695-703.
 19. Valentin A, Subramaniam S, Quan S, et al. Air leak is associated with poor adherence to AutoPAP therapy. *Sleep* 2011; 6: 801-806.
 20. Teo M, Amis T, Lee S, et al. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*; 7: 951-955.
 21. Janson C, Noges E, Svedberg-Randt S, et al. What characterizes patients who are unable to tolerate continuous positive airway pressure (CPAP) treatment? *Respir Med* 2000; 94:145-149.
 22. Chasens E, Pack A, Maislin G, et al. Claustrophobia and adherence to CPAP treatment. *West J Nurs Cres* 2005; 27: 307-321.
 23. Smith CE, Dauz ER, Clements F, et al. Telehealth services to improve non-adherence: A placebo-controlled study. *Telemed J E Health* 2007; 12: 280-296.
 24. Wiese H, Boethel C, Phillips B, et al. CPAP compliance: Video education may help! *Sleep Medicine* 2005; 6: 171-174.
 25. Smith C, Dauz E, Clements F, et al. Patient education combined in a music and habit-forming intervention for adherence to continuous positive airway (CPAP) prescribed for sleep apnea. *NIH* 2009; 74(2): 184-190.
 26. Aloia MS, Di Dio L, Illiczky N, et al. Improving compliance with nasal CPAP and vigilance in older adults with OAHS. *Sleep Breath* 2001; 5(1): 13-21.

El triángulo basilar: una ruta alternativa

The basilar triangle: an alternative route

Manuel S. Gadea Nieto¹
Emmanuel Vargas Valenciano²

¹Médico Asistente Especialista, Servicio de Neurocirugía, Hospital México
² Médico Residente, Servicio de Neurocirugía, Hospital

Correspondencia
mgadean@hotmail.com
MéxicoCorrespondencia
mgadean@hotmail.com

Resumen

El objetivo del presente reporte es la introducción en el abordaje de los aneurismas de la bifurcación basilar, a través de una estructura anatómica que forma una ruta alternativa para el clipaje de los mismos. El triángulo basilar está compuesto por la arteria carótida interna, la arteria comunicante posterior y la arteria cerebral posterior, las cuales delimitan una estructura tridimensional.

Palabras clave: triángulo basilar, espacio óptico carotideo

Abstract

The objective of this report is the introduction of an anatomical structure, which forms an alternative route for clipping aneurysms of the basilar bifurcation. The basilar triangle is composed of the internal carotid artery, the posterior communicating artery and the posterior cerebral artery, which delimitate a tridimensional structure.

Key words: basilar triangle, opticocarotid space

Introducción

Los aneurismas de la bifurcación basilar, junto con los del complejo de las arterias basilar y cerebelosa superior, son quizás las lesiones más difíciles de clipar. En las series iniciales de Drake y Jamieson, durante los

años 60 del siglo anterior, la mortalidad era alrededor del 55 %. Con la introducción del microscopio quirúrgico, la morbimortalidad de estos casos mejoró considerablemente. Hoy en día, con la introducción de las técnicas endovasculares, son cada vez menos los casos en los que se decide intervenir con técnicas exovasculares.¹

La razón por la cual estas lesiones son de tan difícil abordaje estriba en lo profundo de su localización, el espacio reducido para llegar a ellas y la presencia de estructuras neurovasculares importantes en el campo quirúrgico.

Básicamente existen tres abordajes para los aneurismas localizados en el tercio distal de la arteria basilar: pterional, subtemporal y ténporopolar.

Las técnicas de cirugía de base de cráneo han sumado al arsenal quirúrgico disponible algunas extensiones a los abordajes convencionales, de manera que dependiendo de la proyección del saco aneurismático, se podrá utilizar una de cuatro rutas. En los sacos de proyección superior se usa la ruta la órbitoci-gomática, en los inferiores, la transcavernosa; en los de proyección lateral el pterional ampliado y en los mediales, el órbito-pterional.²

Independientemente del abordaje escogido, existen cuatro espacios anatómicos mayores que deben ser considerados para acceder a la bifurcación basilar: el óptico carotideo, el retrocarotideo medial, el retrocarotideo lateral y el suprabifurcación (el menos utilizado).³

Basado en los estudios de imagen, al ha-

berse escogido la ruta a través del espacio óptico carotideo, el cirujano encontrará una ruta alternativa, el triángulo basilar.

Anatomía

El espacio óptico carotideo está delimitado por el nervio óptico (NO), la arteria carótida interna (ACI) y el segmento proximal de la arteria cerebral anterior (A1). A través de este espacio, la dirección para llegar al cuello del aneurisma de la bifurcación basilar es más anterior en el plano axial, aunque el campo quirúrgico es mucho menor que el obtenido a través del espacio retrocarotideo, tanto por vía lateral como medial. Ver figura 1.

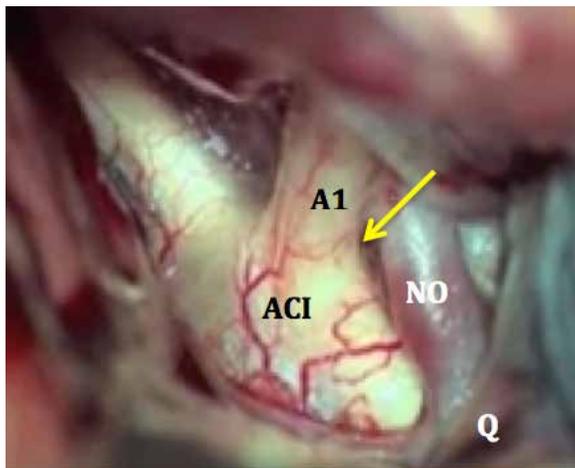


Figura 1. Visión panorámica en un abordaje pterional. Se aprecia la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna (ACI), incluyendo su bifurcación, el segmento inicial de la arteria cerebral anterior (A1); se observan además ambos nervios ópticos (NO) y el quiasma (Q). Se puede apreciar que en este caso el espacio óptico-carotideo es muy reducido (flecha).

Si el segmento A1 es el límite superior del espacio óptico carotideo, una arteria cerebral anterior redundante ayuda a ampliar más dicho espacio, lo cual facilita las maniobras en el procedimiento de clipaje de la lesión aneurismática basilar. El límite inferior del espacio óptico carotideo es la clinoides posterior. En ocasiones, es necesario ampliar el

espacio quirúrgico, por lo que se hace necesario el fresado de la clinoides posterior. Sin embargo, es poco el espacio que se gana. Ver figura 2.

Con el fin de extender el espacio, es necesario realizar durante el abordaje dos maniobras, fresado de la clinoides anterior y disección y apertura del ligamento falciforme, lo que facilita la movilización de la arteria carótida interna y del nervio óptico.

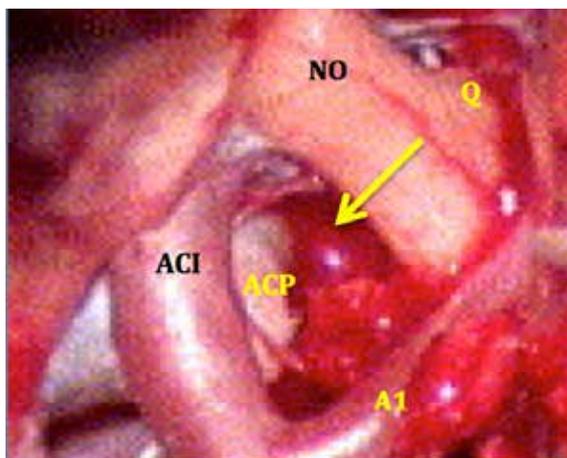


Figura 2. Aspecto del campo quirúrgico en el cual se aprecia un espacio óptico carotideo amplio (flecha), adecuado para el abordaje a través de esta ruta. Se observa la ACI en su porción supraclinoidea, el segmento A1 de la arteria cerebral anterior, el nervio óptico (NO) y parte del quiasma óptico (Q); en el fondo del espacio se aprecia la porción medial de la apófisis clinoides posterior (ACP).

Generalmente, la distancia entre la arteria carótida interna y el nervio óptico es de 10 mm, pero puede variar entre 5 y 15 mm.

Cuando se ha disecado y expuesto el espacio ópticocarotideo puede apreciarse un triángulo, el triángulo basilar. Esta es una estructura compuesta exclusivamente por elementos vasculares, la arteria carótida interna (borde medial), la arteria comunicante posterior (borde anteroinferior) y la arteria cerebral posterior (borde posterolateral). Ver figura 3.

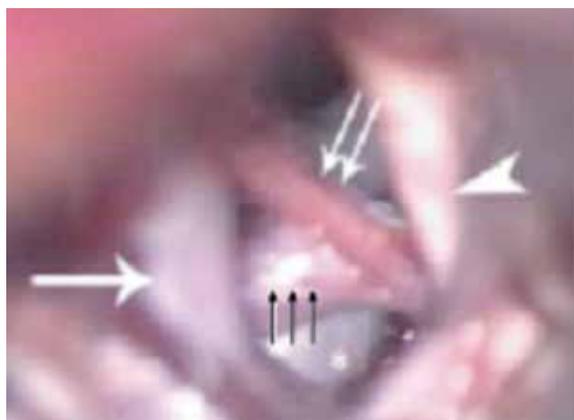


Figura 3. Campo microquirúrgico en el cual se identifica plenamente el triángulo basilar, compuesto por la arteria carótida interna (flecha sola), arteria comunicante posterior (flechas negras) y la arteria cerebral posterior (flechas blancas); también se observa el nervio óptico (punta de flecha).

En aneurismas de la bifurcación basilar, principalmente en aquellos con saco de proyección superior, en los cuales el espacio óptico carotideo tiene una distancia entre 10 y 15 mm, esta ruta es la más apropiada para el clipaje de la lesión aneurismática de la bifurcación basilar, pues el cuello del aneurisma se sitúa, por lo general, inmediatamente por debajo del borde posterolateral de la arteria cerebral posterior, el cual es límite posterolateral del triángulo basilar.

Discusión

Existen dos parámetros angiográficos relevantes en la escogencia de la ruta de abordaje hacia la bifurcación basilar: el primero, en la proyección anteroposterior, es la distancia entre el final de la porción supraclinoidea (bifurcación carotidea) y la línea media; el segundo es la altura entre la bifurcación carotidea y la línea biclinoidea, esto en la proyección lateral.

Cuando se ha decidido que el abordaje de la lesión ha de ser con técnicas microquirúrgicas, las medidas de las referencias mencionadas deberán de ser incluidas en el estudio.

A pesar de los grandes avances y perfeccionamiento en la terapia endovascular, existen casos en los cuales la microcirugía sigue siendo el estándar de oro.

Al momento del abordaje a través del espacio óptico carotideo, debe de entenderse que el triángulo basilar es una estructura que deberá de apreciarse en forma tridimensional, teniendo en mente que muchas veces, una de las limitantes de esta ruta es el no poder tener control del tronco de la arteria basilar.

Los avances en las técnicas de cirugía de base de cráneo han contribuido a que estos espacios y estas estructuras sean apreciadas con el microscopio quirúrgico.

Conclusión

Los aneurismas del tercio distal de la arteria basilar son lesiones muy complejas, las cuales siguen teniendo alta tasa de morbimortalidad. Estas deben ser abordadas después de haber estado expuesto a casos más frecuentes y sencillos, teniendo siempre en mente que el conocimiento anatómico exhaustivo es indispensable, lo mismo que la práctica continua en el laboratorio de microcirugía.

Contribuciones

Ambos autores han colaborado de manera conjunta en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Sekhar LN, Tariq F, Morton RP, et al. Basilar tip aneurysms: A microsurgical and endovascular contemporary series of 100 pa-

tients. *Neurosurgery* 2013; 72: 284-289.

2. Ikeda K, Yamashita J, Hashimoto M, et al. Orbitozygomatic temporopolar approach for a high basilar tip aneurysm associated with a short intracranial internal carotid artery: A new surgical approach. *Neurosurgery* 1991; 28: 105-110.

3. Gadea NM, Quesada GJA. Espacio retrocarotídeo lateral. Espacio retr-carotídeo medial: hacia la bifurcación basilar. *Neuroeje* 2010; 23: 6-9.

Evidencia actual en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Current evidence in the treatment of multiple sclerosis

Juan Antonio Valverde Espinoza¹

¹ Médico Asistente especialista en Neurología y Medicina Interna
Hospital Dr. Max Peralta, Cartago, Costa Rica

Correspondencia
antvales@yahoo.com

RESUMEN

Durante los últimos 30 años, la esclerosis múltiple (EM) ha tenido una amplia variación en criterios diagnósticos, métodos de estudio y opciones terapéuticas. Los brotes desmielinizantes se siguen tratando con esteroides, cuando estos representan discapacidad, mientras que en casos severos se puede considerar la plasmaféresis.

Con el advenimiento de nuevas moléculas y sus estudios clínicos pivote en EM, se han determinado diferentes opciones de tratamiento según el estadio de la enfermedad. Los interferones beta (1a intramuscular y subcutáneo, así como el 1b) y el acetato de glatiramer (AG) tienen nicho terapéutico en el síndrome desmielinizante clínico aislado (CIS), así como en las formas de EM en brote y remisión (RR). Se consideran por tanto medicamentos de primera línea de tratamiento, tomando en cuenta además su buen perfil de riesgo.

Para los casos severos y rápidamente progresivos de EMRR se seleccionan los medicamentos de segunda línea, cuya eficacia es mayor pero también su perfil de efectos adversos. La mitoxantrona, el fingolimod y el natalizumab tienen su indicación en este tipo de evolución de la EM.

En la forma secundariamente progresiva (EMSP), los interferones beta 1b, beta 1a subcutáneo y la mitoxantrona tienen estudios que apoyan su eficacia. La forma primariamente progresiva de la enfermedad (EMPP) no tiene hasta la fecha un fármaco modula-

dor de la enfermedad (FME) que modifique su curso.

Las opciones de tratamiento de EM siguen siendo limitadas y poco variadas en Costa Rica. Se debe conocer mejor la población de pacientes con EM en el país, homogenizar su seguimiento y clasificación, así como ampliar el acceso al arsenal moderno de tratamiento basado en evidencia de la enfermedad.

Palabras Clave: esclerosis múltiple, tratamiento de esclerosis múltiple, tratamiento modificador de la enfermedad, estudios pivote de esclerosis múltiple

ABSTRACT

In the last 30 years, multiple sclerosis (MS) has had a wide variation in diagnostic criteria, assessment methods and therapeutic options. Demyelinating relapses are still treated with parenteral steroids, mainly if they represent any disability to the patient, meanwhile severe cases are eligible for plasma exchange.

Different treatment options have been elucidated with the arrival of new molecules and pivotal clinical trials in MS, depending on the state of the disease. Beta interferons (1a intramuscular/subcutaneous, and 1b) and glatiramer acetate are accepted for treatment in clinically isolated demyelinating syndrome (CIS). They are eligible for relapsing-remitting (RR) form of MS as well. These

agents are considered first line treatment of MS, regarding their efficacy and low risk profile.

For severe and rapidly progressive RRMS cases, second line treatments are warranted. They are more efficacious drugs, but with a high risk of adverse effects. Mitoxantrone, fingolimod and natalizumab are indicated in this type of evolution of MS.

In secondary progressive (SP) MS, mitoxantrone, interferon beta-1b and 1a subcutaneous have all pivotal trials that support their efficacy. Primary progressive (PP) MS does not have, to date, any disease-modifying treatment able to modulate its course.

Treatment options for MS are quite limited in Costa Rica. It is highly recommended to improve the knowledge of the MS population characteristics in the country, to update and homogenize its classification and follow-up and to enlarge the access to the modern evidence-based treatment of the disease.

Key Words: multiple sclerosis, treatment of multiple sclerosis, disease-modifying therapy, pivotal studies in multiple sclerosis

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que afecta el sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por inflamación, desmielinización y destrucción de los oligodendrocitos, la mielina, los axones y las neuronas. Ataca a individuos genéticamente susceptibles, en los cuales la enfermedad es activada probablemente por elementos ambientales o endógenos aún no bien identificados, que activan la cascada autoinmune y producen las lesiones. Estas lesiones se manifiestan típicamente como brotes de déficits neurológicos diseminados en espacio (diferente localización anatómica) y en tiempo (diferentes momentos de aparición).¹

Durante las últimas tres décadas, los criterios de diagnóstico clínico y radiológico han sufrido modificaciones²⁻⁷. En la actualidad, se utilizan los criterios de McDonald revisados en 2010⁸. Aproximadamente el 85% de los casos de EM evolucionan en forma de brote y remisión (RR, del inglés relapsing-remitting). El primer brote en la historia de un paciente, en el que no se puede demostrar diseminación en el tiempo, es conocido como síndrome clínico aislado (CIS, del inglés clinically-isolated syndrome). La forma RR de la enfermedad tiene una evolución natural hacia una forma secundaria progresiva (SP) en la gran mayoría de los casos, en un tiempo variable, generalmente después de 10 a 15 años de padecimiento. Finalmente, alrededor de un 10% de los casos tienen una forma primaria progresiva (PP), en la cual se acumula discapacidad de forma continua desde la aparición de la enfermedad.¹

El abordaje terapéutico de la EM se puede dividir en: tratamiento agudo de los brotes, tratamiento modificador de la enfermedad (con inmunomodulación o inmunosupresión) y tratamiento de los síntomas. El objetivo de este artículo es hacer una revisión del tratamiento actual y las opciones por venir en esta enfermedad, específicamente en los brotes agudos, el CIS y la forma RR. Dado que a la fecha no se ha descrito un tratamiento en algún grado efectivo para la forma PP, no se hará más mención de la misma. Por otra parte, el tratamiento sintomático de la enfermedad puede revisarse en otras excelentes publicaciones al respecto.⁹⁻¹⁰

Tratamiento agudo de los brotes

Se considera un brote de EM la aparición, reaparición o el empeoramiento de un síntoma atribuible un déficit funcional del SNC, con evidencia objetiva del mismo en el examen clínico, cuya duración es mayor a

las 24 horas. Se deben excluir la existencia de fiebre o infecciones, pues frecuentemente exacerban síntomas o signos existentes de previo (secuelas). Además, se define que debe haber pasado al menos un tiempo de 4 semanas entre dos manifestaciones clínicas para considerarlas brotes diferentes. En general, en las formas de EM RR, las recaídas de los brotes se dan en una tasa menor de una al año, aunque varía individualmente de forma importante.¹

Un brote de EM requiere de tratamiento agudo cuando produce un trastorno funcional o una discapacidad evidente en el paciente. Por ejemplo, la aparición de una ataxia de la marcha, un síndrome de lesión de motoneurona superior, una disfunción del tallo cerebral, una neuritis óptica con pérdida visual o un síndrome medular. Algunos brotes, principalmente los sensitivos, pueden no requerir de uso de tratamiento agudo, pero pueden precisar de tratamiento sintomático para alivio de los síntomas.¹⁰

El tratamiento más utilizado en un brote de EM es la metilprednisolona, en dosis de 500 a 1000 mg intravenosos (IV), durante 3 a 7 días, con o sin titulación descendente de prednisona oral al término de la aplicación IV. La dosis, duración y uso de reducción oral dependen de la severidad del síntoma de presentación. Se recomienda descartar un proceso infeccioso concomitante cuando se aplican los pulsos de esteroides IV.¹¹⁻¹⁷

Cuando se producen brotes cuyo impacto en discapacidad es catastrófico para el paciente, con una presentación aguda y con pobre respuesta a los corticoides intravenosos, se recomienda la aplicación de plasmaféresis.¹⁸⁻¹⁹

Tratamiento Modificador de la Enfermedad (TME).

Medicamentos de primera línea Interferón beta

En 1993, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer interferón beta para el tratamiento de la EM, el interferón beta 1b de aplicación subcutánea (Betaferon®). En 1997 fue admitido el interferón beta 1a de aplicación intramuscular (Avonex®) y en 2002 se incluyó el interferón beta 1a de aplicación subcutánea (Rebif®).^{21, 23} Las tres opciones terapéuticas están disponibles en Costa Rica, aunque la casa representante de la última retiró su representación en el país por el escaso aprovechamiento del producto en el mercado nacional.

Más similitudes que diferencias existen entre estos medicamentos, y todos reducen la tasa de recaídas en alrededor de un 30% (un poco menor para el interferón beta 1a IM en el análisis de intención de tratamiento del estudio pivote correspondiente).²³ Tanto el interferón beta 1a IM como SC tienen evidencia de reducir la discapacidad sostenida a los 2 años de aplicación.^{24,25} Otro efecto benéfico es la disminución de la carga de lesiones desmielinizantes encontradas en imágenes de resonancia magnética (RM).¹⁰

Por otra parte, es incierto el impacto que tienen los interferones en el desarrollo de atrofia cerebral durante el curso de la enfermedad. Hay estudios que demuestran disminución de la atrofia y otros que no.²⁶⁻²⁹ Otro aspecto importante por destacar, es que los estudios clínicos iniciales, demostraron una ligera superioridad en los efectos terapéuticos de los interferones de alta dosis y alta frecuencia con respecto a los de aplicación de baja dosis o baja frecuencia.³⁰⁻³¹

El mecanismo de acción de estos agentes no está claramente determinado, sin embargo, se describe para el interferón beta 1a, tanto intramuscular (IM) como subcutáneo (SC), la capacidad de promover un cambio

en respuesta inmunológica de tipo TH2 en lugar de TH1; es decir, favorece el paso de una respuesta proinflamatoria a una antiinflamatoria. Para el interferón beta 1b, se ha documentado también actividad antiinflamatoria y antiviral.²³

En general, los interferones son medicamentos seguros y bien tolerados. No obstante, como efectos secundarios frecuentes, se observan reacciones pseudogripales posterior a la aplicación de los mismos, que remiten con antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno. Estos síntomas suelen remitir con el tiempo. También se describe dolor en el sitio de la aplicación, especialmente en las preparaciones subcutáneas. El grado más grave es necrosis cutánea local.¹⁰

Ese recomienda además un control, al menos semestral, de hemograma y pruebas de función hepática, pues hay tendencia a desarrollar leucopenia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas. Hasta dos terceras partes de los pacientes pueden tener elevación asintomática de las transaminasas, principalmente durante los primeros 6 meses de uso; sin embargo, esto suele remitir espontáneamente o con una reducción de la dosis usada. Sólo de un 1-2% de los casos pueden tener alteraciones hepáticas graves. En raras ocasiones se han documentado también alteraciones de la función tiroidea y una polineuropatía reversible.^{10, 23}

Todos los interferones son capaces de producir anticuerpos neutralizantes (Nabs), los cuales reducen la biodisponibilidad del medicamento y pueden afectar su efectividad clínica y radiológica. La tasa de aparición de los Nabs depende del tipo de interferón, la

dosis, la vía de administración y el tiempo de uso. La probabilidad acumulada de ser positivo para Nabs pueden ser tan alta como un 60% para las presentaciones subcutáneas de interferón beta 1a y 1b, y sólo de un 20% para el interferón beta 1a IM. Sin embargo la mitad de los seropositivos en las presentaciones subcutáneas negativizan con el paso de los años. También se ha establecido que es muy poco probable que un paciente seronegativo para Nabs a los dos años de uso del interferón produzca los anticuerpos contra este.^{10, 33-41.}

De acuerdo con la Academia Americana de Neurología (AAN), no existe suficiente información acerca de la utilidad de la determinación clínica rutinaria de los Nabs, cuándo realizarla, cuál es el título valorable o cuántas veces se deben medir. Por otra parte, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda la determinación de Nabs a los 12 y 24 meses de uso, e incluso interrumpir o cambiar de tratamiento en aquellos casos que por más de 6 meses mantengan niveles elevados de Nabs. Esto genera controversia en cuanto a la aplicación clínica de estos anticuerpos.^{10, 37, 41} En Costa Rica no está disponible la medición de los Nabs, ni ha tenido importancia clínica la determinación de los mismos. En caso de requerirlos, se debe coordinar con algún laboratorio privado que disponga de contacto para determinación en otros países.

A continuación se revisan algunas características individuales importantes de los interferones, su aplicación en la enfermedad y sus estudios pivote principales, que dan la evidencia clase A para su uso en diferentes escenarios clínicos. (Ver tablas 1, 2, 3, 4).

Tabla 1. Dosificación de los interferones y categoría en embarazo

Interferón beta	Dosis	Categoría en embarazo
1a IM (Avonex®)	30 µg IM c/ semana	C
1a SC (Rebif®)	22 a 44 µg SC 3 veces por semana	C
1b SC (Betaferon®)	250 µg SC c/2 días	C

IM: Intramuscular, SC: Subcutáneo

Tabla 2. Uso de interferones en Síndrome Clínico Aislado

Estudio pivote	Interferón	Población	Grupos	Resultados	Referencia
ETOMS (2001)	Rebif®	308 casos de CIS + RM sugestiva	154 con Rebif® 22 µg SC/sem 154 placebo	Tasa conversión a EM en 2 años Placebo: 45% Rebif®: 34%	42
CHAMPS (2001)	Avonex®	383 CIS y ≥ 2 lesiones en RM	93 con Avonex® 30 µg IM c/sem 190 placebo	Tasa de conversión a EM en 2 años Placebo: 39% Avonex®: 21%	43
BENEFIT(2006)	Betaferon®	468 CIS y ≥ 2 lesiones en RM	92 Betaferon® 250 µg SC / 2 d 176 placebo 250 µg SC / 2 d	Tasa de conversión a EM en 2 años Placebo: 45% Betaferon®: 28%	44

Tabla 3. Uso de interferones en EM RR

Estudio pivote	Población	Grupos de tratamiento	Recaídas por año	Tiempo de 1ª recaída	Referencia
IFNB MSSG 1993	238 EM RR	115 Betaferon en dosis 250 µg c/2 d	0.84	10 meses	45
		111 Betaferon en dosis 50 µg c/2 d	1.17	6 meses	
		112 placebo	1.27	5 meses	
MSCRG 1996	251 EM RR	158 Avonex en dosis 30 µg/sem	0.61	22%*	46
		143 placebo	0.90	35%*	
PRISMS 1998	560 EM RR	184 Rebif en dosis 44 µg 3xsem	0.87	9.6 meses	47
		189 Rebif en dosis 22 µg 3xsemana	0.91	7.6 meses	
		187 placebo	1.28	4.5 meses	

IM: Intramuscular, SC: Subcutáneo

Tabla 4. Uso de interferones en EM SP

Estudio	Población	Grupos	Recaídas por año	Referencia
Eur Group 1998	718 EM SP EDSS 3.0 - 6.5	60 Betaferon en dosis 250 µg/2 días 358 placebo	Probabilidad de no progresión: 1 año / 2 años Betaferon 0.71 / 0.81 Placebo 0.53 / 0.65 Recaídas por año Betaferon 0.44 Placebo 0.64	48
SPECTRIMS 2001	618 EM SP EDSS 3.0 - 6.5	204 Rebif en dosis de 44 µg 3xsem 209 Rebif en dosis de 22 µg 3xsem 205 placebo	Progresión según razón de riesgo (Hazard ratio) en pacientes con recaídas: Rebif 44 vrs Placebo = 0.74 Recaídas por año Rebif 44 y 22 = 0.50 Placebo = 0.71	49

Comparación entre interferones

Como se ha mencionado, el impacto general de los interferones en la evolución de la enfermedad, específicamente en la tasa de recaídas, es muy similar y ronda en una reducción de alrededor del 30%, comparando con la evolución natural de la EM.²³ La comparación directa entre los diferentes interferones es difícil, pues las dosificaciones no son equivalentes y las rutas de administración también varían. Además, el comportamiento de la enfermedad y el estadio en que se presentan los pacientes, así como el momento en que se inicia el tratamiento también es muy variable.

Por otra parte, hay pocos de estudios bien diseñados de comparación directa entre interferones, que permitan comparar la efectividad relativa de cada uno sobre la enfermedad. El estudio EVIDENCE comparó un grupo de pacientes con Rebif® 44 µg SC tres veces por semana y otro grupo de con Avonex® 30 µg IM por semana, para un total de 677 pacientes estudiados. La proporción de pacientes libres de brotes clínicos y de actividad de la enfermedad por RM fue superior en el primer grupo de pacientes, aunque estos presentaron mayor nivel de anticuerpos neutralizantes (sin una clara traducción clínica).⁵⁰

No obstante, al estudio EVIDENCE se le critica que no fue completamente ciego, estudió medicamentos por diferente ruta, dosis y frecuencia de administración, tuvo una corta duración (sólo seis meses) y no utilizó la discapacidad como punto final de evaluación.¹⁰

El estudio INCOMIN, que comparó directamente la eficacia clínica del Betaferon® con la del Avonex® en 188 pacientes con EM, demostró mayor eficacia clínica (disminución en tasa de brotes) y radiológica (carga lesional en RM) con el medicamento de dosis alta y frecuencia alta.⁵¹ Las críticas hechas a este estudio es que no fue del todo ciego en

la intervención clínica, aunque sí en la radiológica.¹⁰

Finalmente, una comparación directa entre Betaferon® y Rebif® no demostró diferencia en la tasa anual de recaídas entre ambos productos.⁵²

Monitoreo de la respuesta a los interferones y falla terapéutica

Los criterios de respuesta terapéutica más utilizados son: dos variables que atañen la actividad clínica de la enfermedad (tasa de recaídas de brotes, aumento de la discapacidad) y uno que indica la actividad en RM (lesiones nuevas o activas en imágenes de control). Estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos.^{21, 53-58}

Durante un período de 12 meses de tratamiento con FME, la presencia de uno o más brotes nuevos, el aumento en uno o más puntos en la escala de discapacidad (EDSS) o la presencia de lesiones nuevas en la secuencia T2 de RM (o lesiones activas que refuerzan con gadolinio en T1), son las señales con mayor valor pronóstico de mala respuesta al tratamiento. El hallazgo de estos elementos obligan a plantear un cambio en el tratamiento utilizado.^{21, 59}

Por lo descrito anteriormente, se recomienda fuertemente la evaluación clínica, medición de la discapacidad y revisión de RM basal (en el momento del diagnóstico) y luego en el término de los siguientes 6 a 12 meses como mínimo, para comparar la evolución y la respuesta al tratamiento. En los pacientes con actividad clínica y lesiones nuevas en la resonancia, se recomienda el cambio de tratamiento. Si no hay actividad clínica pero existen nuevas lesiones en RM, se recomienda seguimiento clínico cercano y frecuente: si recae en brote clínico o aumenta

la discapacidad, se indica un cambio de tratamiento. En los pacientes sin actividad clínica ni radiológica, se mantiene un seguimiento más pausado con el tratamiento usado.²¹

Cambio de tratamiento entre interferones

El paradigma actual de tratamiento de la EM es iniciar con FME de primera línea (interferones, acetato de glatiramer o fingolimod) y luego se avanza en la pirámide terapéutica si se identifica una respuesta inadecuada al agente seleccionado.²¹

Ante la presencia de falla terapéutica, la primer opción de cambio puede ser entre agentes de primera línea (entre interferones, de interferón a acetato de glatiramer o viceversa). Si no se obtiene la respuesta esperada, se escala entonces a medicamentos de segunda línea de tratamiento, los cuales son por lo general más efectivos, pero con mayor potencial tóxico o de riesgo. La idea de esta escalada terapéutica es evitar la acumulación de lesión neurológica irreversible y el aumento de la discapacidad, con todas sus secuelas.²¹

La primer razón para cambiar un interferón es la intolerancia a la ruta de administración o la frecuencia de la misma. Hay pacientes que toleran mejor la ruta SC mientras que otros la IM; algunos sólo toleran una inyección semanal comparando con las opciones de mayor frecuencia de aplicación. Este es un elemento que siempre se debe discutir con el paciente al seleccionar el interferón para cada caso y se debe tomar en cuenta la preferencia del paciente, tomando en cuenta la posibilidad de falta de apego al tratamiento, sobre todo cuando se trata de inyecciones frecuentes.

Cuando se utiliza un interferón de dosis baja o frecuencia baja (IM semanal) y se detecta falla terapéutica, es frecuente reemplazarlo por uno de mayor dosis o frecuencia. Este abordaje tiene nivel de evidencia B,

pues se ha descrito mayor eficacia clínica al aumentar dosis en pacientes que no respondieron a terapias con dosis bajas.^{50, 51}

Otra opción es cambiar el interferón por otro agente de primera línea, como el acetato de glatiramer (AG) o el fingolimod. Esto se desarrollará más ampliamente en las siguientes secciones. Ambas opciones terapéuticas mencionadas no están disponibles en Costa Rica a la fecha de realización de este artículo. Finalmente, si se agotan las opciones de primera línea, se accede a la segunda línea de tratamiento.

Acetato de glatiramer (Copaxone®)

El AG es un péptido de cuatro aminoácidos con una estructura antigénica similar a la proteína básica de la mielina, por lo cual puede interactuar con el complejo mayor de histocompatibilidad y el receptor de la célula T, funcionando como modulador de la respuesta inmune. Induce la producción de linfocitos TH2, que facilitan la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Es un fármaco categoría B en embarazo, pero al igual que los interferones, se recomienda su suspensión durante este período. La dosis recomendada es de 20 mg SC diariamente.¹⁰

Los efectos secundarios del AG incluyen dolor local en el sitio de aplicación, ocasionalmente con lipoatrofia en el mismo sitio. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar una reacción idiosincrática posterior a la aplicación, caracterizada por dolor torácico, flushing, disnea, palpitaciones y ansiedad. Generalmente no se correlaciona con alteraciones en laboratorio. Se han detectado anticuerpos cuyo significado es incierto.^{10, 23} Este medicamento no está disponible en el país. A continuación, se resume la evidencia existente para su aplicación clínica. (Ver tabla 5).

Tabla 5. Estudios con evidencia clase A para uso de AG en EM

Uso clínico	Estudio	Población	Grupos	Resultados	Referencia
CIS	PRECISE (2009)	481 pacientes CIS MRI sugestiva	243 AG 20 mg/d 238 placebo	Riesgo conversión a EM a los 2 años: AG 25% Placebo 43%	60
EM RR	COP 1 MSSG (1995)	251 pacientes con EM RR	125 AG 20 mg/d 126 placebo	Recaídas por año AG 0.59 Placebo 0.84 Tiempo para 1ª recaída AG 287 días Placebo 198 días	61

Cambio de interferón a AG o viceversa

Debido a un mecanismo de acción diferente, existe una base teórica para poder intercambiar entre estos FME de primera línea, en caso de respuesta terapéutica insuficiente, problemas de tolerancia o efectos adversos.²¹

La eficacia de AG en el control de la enfermedad es similar a los interferones. La tolerabilidad también es similar. La comparación directa entre estos agentes es limitada, pero se ha visto que el intercambio entre AG e interferones (en ambas direcciones) es una opción razonable y en ocasiones muy funcional, como lo demuestran algunos estudios con nivel de evidencia B o C.⁶²⁻⁶⁴

Fingolimod (Gilenya®)

Es el primer medicamento oral aprobado para el tratamiento de la EM RR. Durante la etapa de los estudios clínicos pivote se conoció como FTY-720 y es un derivado sintético de la miriocina, un compuesto inmunosupresor producido por el hongo *Isaria sinclairii*. Es considerado por la FDA de los Estados Unidos como medicamento de primera línea, mientras que para la EMA (European Medicines Agency) es medicamento de segunda línea.^{10, 21}

El fingolimod es un análogo de la esfingosina, la cual, cuando está fosforilada, constituye un importante fosfolípido señalizador en diferentes procesos celulares en todo el cuerpo. Por tanto, el fingolimod puede interactuar con el receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Esta unión retiene a los linfocitos en los ganglios linfáticos, produciendo una regulación de la respuesta inflamatoria y una linfopenia circulante.^{65, 66} La dosis recomendada de Gilenya® es de 0,5 mg por día vía oral (VO).

Como los receptores S1P se encuentran distribuidos en muchos tejidos, el fingolimod puede conllevar a varios efectos adversos no serios. El más conocido es la bradicardia de la primera dosis, que puede llegar incluso a bloqueo atrioventricular (AV). También se han descrito una leve disminución del volumen espiratorio forzado (VEF), edema macular subclínico, aumento de la presión arterial predominantemente durante los primeros dos meses de tratamiento, linfopenia y en los estudios pivote hubo dos casos de infecciones virales fatales, uno por varicela y el otro por encefalitis herpética.^{10, 21}

De acuerdo con EMA, durante el uso de fingolimod, se recomienda el monitoreo de la frecuencia cardíaca por al menos 6 horas después de la primera dosis, o cuando la última dosis se aplicó hace más de dos semanas. Además, se deben evitar fármacos antiarrítmicos cronotrópico negativos, hay que mo-

nitorizar la presión arterial y revisar el fondo de ojo entre el tercer y cuarto mes de uso para detectar posibles cambios en la mácula. Es importante revisar las enzimas hepáticas en forma trimestral los primeros seis meses, y luego semestralmente. El recuento linfocitario debe revisarse también semestralmente.⁶⁷

El fingolimod aún no está disponible en Costa Rica, sin embargo se espera su introducción al país entre 2013 y 2014, depen-

diendo de las regulaciones usuales para este efecto por parte del Ministerio de Salud. Cabe resaltar que aún se encuentran en marcha las extensiones de los estudios FREEDOMS Y TRANSFORMS para la recolección de datos de seguridad. También está en marcha el estudio INFORMS, en el cual se aplica fingolimod en pacientes con EM PP, con el objetivo de establecer datos de eficacia en esta variante de la enfermedad.⁶⁷ (Ver tabla 6).

Tabla 6. Estudios pivote para uso de Fingolimod en EM

Estudio	Diseño	Resultados	Riesgos	Observaciones	Referencias
FTY720 en MS 2006	Fase II x 6 m 281 pacientes EMRR y EMSP Placebo vrs Fingo 1,25 mg vrs Fingo 5 mg	Lesiones activas en RM (Gado +) Placebo: 14,8 Fingo 1,25: 8,4 Fingo 5: 5,7 Tasa de brotes/año* Placebo: 0,77 Fingo 1,25: 0,35 Fingo 5: 0,36	Nasofaringitis Disnea Diarrea Cefalea Náusea 10 % Aumento transaminasas Bradicardia Caída de VEF PRES***	Estudio pionero exploratorio de aplicación de FTY720 en EM en seres humanos.	45
TRANSFORMS 2010	Fase III x 12 m 1292 pacientes EMRR Avonex® vrs Fingo 0,5 vrs Fingo 1,25	Tasa de brotes/año Avonex®: 0,33 Fingo 0,5: 0,16 Fingo 1,25: 0,20 Lesiones nuevas T2 Avonex®: 2,60 Fingo 0,5: 1,70 Fingo 1,25: 1,50 % no progresión de EDSS** Avonex®: 92,1 Fingo 0,5: 94,1 Fingo 1,25: 93,3	2 casos fatales (Fingo 1,25): - Varicela diseminada - Encefalitis herpética Infecciones herpéticas no fatales Bradicardia Bloqueo AV HTA Edema macular Aumento transaminasas Cáncer piel	Ambos brazos de fingolimod demostró superioridad respecto al Avonex® en tasa anual de brotes, lesiones activas en RM, atrofia cerebral y discapacidad medida por MSFC (no diferencia por EDSS). Aprobada por FDA y EMA	46
FREEDOMS 2010	Fase III x 24 m 1272 pacientes EMRR Placebo vrs Fingo 0,5 vrs Fingo 1,25	Tasa de brotes/año Placebo: 0,40 Fingo 0,5: 0,18 Fingo 1,25: 0,16 Lesiones nuevas T2 Placebo: 9,8 Fingo 0,5: 2,5 Fingo 1,25: 2,5	Bradicardia Bloqueo AV Edema macular Aumento de enzimas hepáticas HTA leve	Franca ventaja sobre placebo en tasa de brotes anuales, progresión de la discapacidad y medidas de actividad por RM, así como atrofia cerebral.	47
		% Progresión de discapacidad Placebo: 24,1 Fingo 0,5: 17,7 Fingo 1,25: 16,6		Sopesar riesgos cuando se usa clínicamente.	

* El estudio no tenía suficiente poder estadístico para este parámetro, así que sólo mostró la tendencia. ** No hubo diferencia estadística

***Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

HTA: Hipertensión Arterial

Terapias de segunda línea

Son medicamentos aprobados para el uso en formas de EM RR y SP con alta actividad, rápidamente progresivas, muy agresivas o con falla terapéutica a los agentes de primera línea. Se revisan a continuación, tomando en cuenta que el fingolimod, recién descrito, se considera de segunda línea en Europa y de primera línea en Norteamérica.

Mitoxantrona (Novantrone®)

Fue el primer medicamento aprobado como terapia de segunda línea en pacientes con EM que no respondieron satisfactoriamente a medicamentos de primera línea, o bien, con enfermedad rápidamente progresiva.^{71,72} Es un fármaco antineoplásico que se intercala entre las bases de la doble cadena de ADN (ácido desoxirribonucleico) y altera principalmente su síntesis. Ha sido utilizado en cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, leucemias mieloides, cáncer de próstata y de hígado. En esclerosis múltiple la dosis es de 12 mg/m² de superficie corporal en infusión intravenosa de 15 minutos, cada 3 meses. La dosis total acumulada no debe exceder 140 mg/m².

El estudio MIMS, en 2002, enroló 194 pacientes con EM RR y SP y los colocó en tres brazos: uno con 63 pacientes en dosis de 12 mg/m² cada 3 meses, el segundo con 66 pacientes en dosis de 5 mg/m² y el último con 65 pacientes con placebo. Se demostró para la dosis mayor una franca reducción de la tasa anual de brotes y la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo. Esto conllevó a una aprobación del medicamento para su uso en las formas EM SP que no han respondido a otras terapias y en las formas RR agresivas y rápidamente progresivas.⁷³

La cardiotoxicidad del medicamento ha

hecho que se relegue a casos en donde no hay otra posibilidad de intervención terapéutica. Se recomienda usar mitoxantrona sólo en pacientes con una fracción de eyección de más del 50%. Es obligatorio el monitoreo ecocardiográfico antes y durante el tratamiento. También existe el riesgo de desarrollar leucemia aguda, por lo que el seguimiento con hemograma durante el tratamiento e incluso por años posteriores es necesario. En pacientes mayores de 50 años, con discapacidad avanzada o sin evidencia de actividad de la enfermedad, no parece haber un beneficio del uso de la mitoxantrona.¹⁰

Aunque hay evidencia de eficacia de este agente en la disminución de la tasa anual de brotes y la disminución en la progresión de la discapacidad, no se ha encontrado el mismo efecto en la disminución de lesiones activas en RM.^{71,73} La mitoxantrona no está disponible en Costa Rica, aunque existe una amplia experiencia con el uso de este medicamento en otros países de la región Latinoamericana.

Natalizumab (Tysabri®)

El natalizumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el uso en EM RR que no ha respondido adecuadamente a medicamentos de primera línea, o a formas agresivas y rápidamente progresivas de EM.^{10,21} Este anticuerpo monoclonal se une a la unidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$, una proteína de la superficie linfocitaria. Esta interacción inhibe la unión de los linfocitos a su receptor vascular, el VCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule 1) y por ende, su posterior diapédesis hacia el parénquima cerebral, reduciendo así la inflamación en el sistema nervioso central.^{10,21,74-75,77}

La dosis recomendada es de 300 mg IV cada 4 semanas. Los principales estudios que apoyan el uso de natalizumab en EM se detallan en la tabla 7. Estos estudios se detu-

vieron cuando empezaron a aparecer varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en las poblaciones en estudio. Posteriormente se autorizó su uso sólo para casos muy agresivos de las formas recurrentes de EM.^{21,77-79}

El riesgo de desarrollar LMP aumenta con la duración del tratamiento, principalmente después de dos años de uso, en donde el riesgo es aproximadamente 1 caso por 1000 pacientes tratados, si no se han expuesto anteriormente a medicamentos inmunosupresores. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP son los expuestos a inmunosupresores de previo, más de dos años de tratamiento y serología positiva por virus JC.^{10,21,79,80}

Las guías de uso clínico recomiendan realizar una RM previo al inicio del tratamiento. Alteraciones en la conducta, estado de la conciencia, focalizaciones motoras, trastornos visuales corticales, ataxia, convulsiones y otras alteraciones neurológicas de aparición reciente en un paciente con natalizumab deben garantizar una evaluación extensa por virus JC y desarrollo de LMP.¹⁰ El medicamento no debe utilizarse en pacientes con alteraciones de la inmunidad (inmunosupresión primaria o adquirida de cualquier causa), ni tampoco en combinación con interferones por el mayor riesgo de desarrollo de LMP. Cuando el paciente ha utilizado otros inmunosupresores, debe dejarse un período de “lavado” de 3 a 6 meses antes de iniciar natalizumab.⁷⁹⁻⁸¹

Para las otras reacciones adversas frecuentes, como hipersensibilidad o alergia se recomienda la suspensión del tratamiento y tratamiento sintomático. En los estudios AFFIRM y SENTINEL, hasta un 9% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab, los cuales se correlacionaron con menor eficacia. Por tanto, se recomienda la determinación de estos anticuerpos tras 6

meses de tratamiento y si son positivos, retirar el medicamento y medir nuevos anticuerpos, 3 meses después, para evaluar la reintroducción de la terapia.^{10,79} (Ver tabla 7).

El natalizumab está disponible en la región centroamericana, incluyendo Costa Rica. En este país, ha habido casos esporádicos de uso del fármaco en los hospitales privados, de los cuales se conoce del deceso temprano de una paciente por una neoplasia hematológica no relacionada con el medicamento. Algunos otros son pacientes extranjeros que usan el natalizumab en su país de origen, pero ocasionalmente por trabajo o turismo se hacen control en Costa Rica. De ellos no se conoce mayor detalle pues no se han reportado en la literatura nacional.

Para los pacientes con EM manejados a nivel del sistema social de salud, por cierto la vasta mayoría en el país, el acceso al natalizumab en casos severos o rápidamente progresivo a sido totalmente restringido por parte del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social. mente después de dos años de uso, en donde el riesgo es aproximadamente 1 caso por 1000 pacientes tratados, si no se han expuesto anteriormente a medicamentos inmunosupresores. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP son los expuestos a inmunosupresores de previo, más de dos años de tratamiento y serología positiva por virus JC.^{10,21,79,80}

Las guías de uso clínico recomiendan realizar una RM previo al inicio del tratamiento. Alteraciones en la conducta, estado de la conciencia, focalizaciones motoras, trastornos visuales corticales, ataxia, convulsiones y otras alteraciones neurológicas de aparición reciente en un paciente con natalizumab deben garantizar una evaluación extensa por virus JC y desarrollo de LMP.¹⁰ El medicamento no debe utilizarse en pacientes con alteraciones de la inmunidad (inmuno-

supresión primaria o adquirida de cualquier causa), ni tampoco en combinación con interferones por el mayor riesgo de desarrollo de LMP. Cuando el paciente ha utilizado otros inmunosupresores, debe dejarse un período de “lavado” de 3 a 6 meses antes de iniciar natalizumab.⁷⁹⁻⁸¹

Para las otras reacciones adversas frecuentes, como hipersensibilidad o alergia se recomienda la suspensión del tratamiento y tratamiento sintomático. En los estudios

AFFIRM y SENTINEL, hasta un 9% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab, los cuales se correlacionaron con menor eficacia. Por tanto, se recomienda la determinación de estos anticuerpos tras 6 meses de tratamiento y si son positivos, retirar el medicamento y medir nuevos anticuerpos, 3 meses después, para evaluar la reintroducción de la terapia.^{10, 79} (Ver tabla 7).

El natalizumab está disponible en la región centroamericana, incluyendo Costa

Tabla 7. Estudios pivote de natalizumab en EM

Estudio	Diseño	Resultados	Riesgos	Observaciones	Referencias
INMSTG 2003	213 pacientes EMRR y EM SP x 6 m 68 en Placebo vrs 74 NTZ 3 mg/kg 71 NTZ 6 mg/kg	Lesiones activas en RM (Gado +) Placebo: 9,6 NTZ 3: 0,7 NTZ 6: 1,1 % recaídas durante tratamiento Placebo: 50,1 NTZ 3: 26,5 NTZ 6: 20,3	Cefalea Rash Prurito Infecciones Diarrea Dolor lumbar Parestesias	Menor cantidad de brotes y actividad radiológica comparado con placebo. Período corto de estudio.	76
AFFIRM 2006	942 pacientes EMRR 2 años 3 meses (116 semanas) 315 Placebo vrs 627 NTZ 300 mg IV cada 4 sem	Tasa de brotes/año* Placebo: 0,81 NTZ: 0,26 % de progresión sostenida de discapacidad Placebo: 29 NTZ: 17 Lesiones nuevas en T2 RM Placebo: 11,0 NTZ: 1,9	Fatiga Reacciones alérgicas Cefalea Vértigo Depresión Infecciones respiratorias, digestivas o urinarias Artralgias	Reducción de un 68% de la tasa anual de brotes respecto al placebo. Reducción de 83% en el número de lesiones nuevas en T2 comparado a placebo. Mejoría en mediciones de calidad de vida	77
SENTINEL 2006	1171 pacientes 2 años 3 meses (116 semanas) EMRR con Avonex® y un brote en últimos 12 meses Avonex® + Placebo (582) Vrs Avonex® + NTZ (589)	Tasa de brotes/año Avonex® + Placebo: 0,75 Avonex® + NTZ: 0,34 % de progresión sostenida de discapacidad Avonex® + Placebo: 29 Avonex® + NTZ: 23 Lesiones nuevas en T2 RM Avonex® + Placebo: 5,4 Avonex® + NTZ: 0,9	Ansiedad Sinusitis Faringitis Edema periférico LMP en dos casos, uno fatal	Estudio suspendido un mes antes de lo programado por el desarrollo de dos casos de LMP.	78

INMSTG: International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group

* Se determinó al año del estudio (que duró 116 semanas).

Rica. En este país, ha habido casos esporádicos de uso del fármaco en los hospitales privados, de los cuales se conoce del deceso temprano de una paciente por una neoplasia hematológica no relacionada con el medicamento. Algunos otros son pacientes extranjeros que usan el natalizumab en su país de origen, pero ocasionalmente por trabajo o turismo se hacen control en Costa Rica. De ellos no se conoce mayor detalle pues no se han reportado en la literatura nacional.

Para los pacientes con EM manejados a nivel del sistema social de salud, por cierto la vasta mayoría en el país, el acceso al natalizumab en casos severos o rápidamente progresivo a sido totalmente restringido por parte del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Otros tratamientos usados

Azatioprina y Ciclofosfamida

La azatioprina es un viejo y conocido inmunosupresor, utilizado en muchos terrenos clínicos tan amplios como la reumatología, la inmunología, la nefrología, la medicina de trasplantes, la oncología y la medicina interna. Usado en EM en Costa Rica en décadas anteriores basada en la experiencia de colegas y casos anecdóticos de otras latitudes, ante la falta de otras opciones terapéuticas, hasta la llegada de los interferones.

Algunos reportes de pequeñas series demostraron su utilidad en la reducción de brotes en las formas EM RR, no así en las formas SP. Dado su perfil de riesgo, así como la inducción de inmunosupresión en lugar de inmunomodulación, ha caído en desuso en EM.⁸²⁻⁸⁴

La ciclofosfamida es un potente inmunosupresor que ha sido igualmente utilizado en un amplio número de enfermedades autoinmunes de evolución agresiva, así como en

medicina de trasplante. En EM tuvo su utilidad principal en brotes agresivos y formas rápidamente progresivas, aunque por su alto perfil de riesgo, teratogénesis, así como estudios pequeños y contradictorios con respecto a su eficacia, ha sido desplazado por otros medicamentos de segunda línea.⁸⁵⁻⁸⁶

Inmunoglobulina Intravenosa

No hay evidencia científica a la fecha de que la inmunoglobulina intravenosa sea eficaz comparada con el placebo, tanto en las formas EMRR como EMSP.⁸⁷⁻⁹³

Trasplante de células madre

A la fecha, no existe evidencia científica acerca del beneficio que pueda representar el uso de células madre hematopoyéticas en la EM. Existen series pequeñas de estudios muy heterogéneos que no permiten hacer conclusiones de peso.⁹⁷

En primer lugar, se debe establecer cuál es el mejor sitio para obtener células pluripotenciales que puedan devenir en células del sistema nervioso central. Posteriormente se requeriría que estas células lleguen a su destino y se logren acoplar a la compleja red de neuroglia y neuronas. Por último se necesitaría que se vuelvan funcionales.

Por lo explicado anteriormente, sobreviene la complejidad de esta terapéutica, y no la falsa simplificación con que se ha comercializado, en donde se extraen células de diferentes orígenes (sangre, grasa, cordón umbilical, médula ósea) en dosis variables y se aplican en diferentes vías, esperando una mejoría en la enfermedad dada básicamente por la casualidad, a falta de métodos bien descritos para manipular las células de manera que lleguen en forma segura al órgano diana y se logren diferenciar y funcionar adecuadamente.

En el último congreso de la Asociación

Americana de Neurología, celebrado en la ciudad de San Diego, California, en marzo de 2013, la única mención que se hace de Costa Rica en una discusión científica sobre EM, fue el uso fuera de indicación (off-label) de un trasplante autólogo de células madre extraídas de grasa subcutánea en un adolescente norteamericano que viajó a este país para obtener este tratamiento en un reconocido hospital privado de la capital. El resultado final fue la inducción de una encefalomielitis aguda desmielinizante catastrófica, que dejó al paciente mucho más discapacitado de lo que estaba. Esta situación llama poderosamente la atención acerca de la comercialización irracional de este tipo de terapéuticas por personal no experto y fuera de guías bien estipuladas basadas en medicina con evidencia; así como también de lo laxa que resulta la vigilancia de las autoridades nacionales responsables de la regulación estricta de este tipo de prácticas.

Cladribina

La cladribina es un análogo clorado de la desoxiadenosina resistente a la degradación por la adenosín deaminasa, que facilita la apoptosis de linfocitos. Ha sido utilizada la forma parenteral del medicamento en el tratamiento de la tricoleucemia y de la leucemia linfocítica crónica de células B refractaria.^{10, 23}

Hubo estudios preliminares en los años noventa del siglo anterior con el medicamento parenteral en EM. Posteriormente, el estudio CLARITY demostró que la aplicación oral del medicamento era muy eficaz en la EM, al reducir la tasa anual de brotes hasta en un 58% con respecto al placebo, con impacto positivo también sobre la carga lesional en RM y sobre la progresión de la discapacidad. Se describieron algunos efectos adversos, principalmente linfopenia, infeccio-

nes por herpes zóster, reactivación de una tuberculosis latente y tendencia a algunos cánceres.^{10, 67, 95}

En febrero de 2011 fue retirada la autorización de comercialización en Europa por la EMA, mientras que el mes siguiente fue denegada también por FDA. Por tanto, el programa de desarrollo clínico fue detenido por la casa farmacéutica (extensión del estudio CLARITY, estudios ONWARD y ORACLE). A la fecha, siguen con este tratamiento algunos pacientes en Australia y la Federación Rusa, en donde sí se aceptó el medicamento por las respectivas agencias reguladoras. En el hemisferio occidental no se está aplicando para EM.¹⁰

Conclusión

En la actualidad, existen siete medicamentos aprobados para el uso en las diferentes formas de la EM, todos con estudios pivote que le confieren evidencia científica adecuada. Estos medicamentos son 3 interferones beta, el acetato de glatiramer, el fingolimod, el natalizumab y la mitoxantrona.

La metilprednisolona sigue siendo la primera elección en el tratamiento de brotes discapacitantes y se puede considerar la plasmaféresis en casos muy severos.

El CIS puede ser tratado con cualquiera de los interferones o el acetato de glatiramer, dependiendo de la presentación clínica, la carga lesional en RM, la discapacidad, la experiencia del médico tratante y la preferencia del paciente, tomando muy en cuenta el apego al tratamiento y la fatiga del paciente al mismo con el paso del tiempo, así como los costos a largo plazo. En Costa Rica no se cuenta con el copolímero.

La EMRR puede ser tratada con cualquiera de los tres interferones beta existentes, tomando en cuenta los mismos puntos

de elección que se señalaron para el CIS. También puede utilizarse el AG, aunque ya se señaló la falta de disponibilidad en el país. Para los casos con falla terapéutica a un FME de primera línea, se puede intentar utilizar uno de mayor dosis y mayor frecuencia, en el caso de los interferones. Como no hay AG, la otra opción sería considerar un fármaco de segunda línea.

En los casos que evolucionan rápido o agresivamente, con muchos brotes (más de uno por año), acumulación significativa de discapacidad (uno o más puntos de EDSS en un año) o lesiones en RM (nuevas lesiones en T2 o que refuerzan con gadolinio), se deben considerar los fármacos de segunda línea. La mitoxantrona no está regularmente disponible en el país. El fingolimod no ha ingresado al país, y no se conoce si ingresará como fármaco de primera línea (siguiendo la recomendación de FDA) o de segunda línea (siguiendo la EMA). El natalizumab sería la opción disponible en este caso, para lo cual se debe seguir el plan de vigilancia de riesgo correspondiente al uso de este medicamento.

Para la EM SP se cuenta en el país con ambos interferones con evidencia en este ámbito, el beta 1a SC y el beta 1b. Para la EM PP no existe evidencia de FME que provean beneficio o eficacia.

Contribución

El autor realizó en su totalidad el artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar en la elaboración de este artículo.

Agradecimientos

A los profesores del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya y a la Universitat Autònoma de Barcelona de Catalunya por la valiosa información y alta calidad científica aportada durante la participación del autor en el 3rd. Masters Online in Neuroimmunology durante 2011-2012.

Referencias

- 1.- Rivera V, de Jesús P. Masters in Neuroimmunology. Capítulo 1: Multiple Sclerosis Definitions, Epidemiology, Genetics and Natural History. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 1-25.
- 2.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- 3.- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38:180-185.
- 4.- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38:1822-1825.
- 5.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
- 6.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- 7.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann*

- Neurol 2005; 58: 840–846.
- 8.- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
 - 9.- Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1182–99.
 - 10.- Ríó J, Castilló J. *Masters in Neuroimmunology. Capítulo 4: Tratamiento de fondo y sintomático*. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 139-193.
 - 11.- Uper-Smith MJ, Kaufman D, Paty DW et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis [editorial]. *Neurology* 1994; 44: 1.
 - 12.- Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332: 525.
 - 13.- Filippini G, Brusaferrì F, Sibley WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database. Syst Rev* 2000; CD001331.
 - 14.- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511.
 - 15.- Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529.
 - 16.- Barnes D, Hughes RA, Morris RW et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902.
 - 17.- Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1079.
 - 18.- Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878.
 - 19.- Keegan M, König F, McClelland R et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579.
 - 20.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative research group (MSCrg) [published erratum appears in *ann neurol* 1996 Sep; 40(3):480]. *Ann Neurol* 1996; 39: 285.
 - 21.- Ríó J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230-237.
 - 22.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
 - 23.- Greenberg BM, Khatri BO, Kramer JF. Current and emerging multiple sclerosis therapeutics. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(5): 58–77.
 - 24.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis [published correction appears in *Ann Neurol* 1996;40:480]. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.
 - 25.- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1-a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1-a in relapsing/remitting multiple sclerosis [published correction appears in *Lancet* 1999; 353: 678]. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.
 - 26.- Rudick RA, Fisher E, Lee JC et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1698.
 - 27.- Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P et al. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 1432.
 - 28.- Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005; 64: 236.
 - 29.- Molyneux PD, Kappos L, Polman C et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive mul-

- multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2256.
- 30.- Panitch H, Goodin DS, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002; 59(10):1496–1506.
 - 31.- Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453–1460.
 - 32.- Hawkins CP, Wolinsky JS. Principles of treatment in multiple sclerosis. Reed Educational and Professional Publishing Ltd. 2000. First edition. pp. 24-37.
 - 33.- Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184.
 - 34.- Malucchi S, Sala A, Gilli F, et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of beta IFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2031.
 - 35.- Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65: 40.
 - 36.- Francis GS, Rice GP, Alsop JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005; 65: 48.
 - 37.- Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact. An evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68: 977.
 - 38.- Bertolotto A, Gilli F, Sala A, et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients. *Neurology* 2003; 60: 634.
 - 39.- Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 148.
 - 40.- Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, et al. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; 65: 33.
 - 41.- Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 817.
 - 42.- Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
 - 43.- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 898-904.
 - 44.- Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
 - 45.- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
 - 46.- The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
 - 47.- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
 - 48.- Placebo-controlled multicenter randomized trial on interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary pro-

- gressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
- 49.- Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon beta-1a in MS (SPEC-TRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
 - 50.- Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506.
 - 51.- Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460.
 - 52.- Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056-1060.
 - 53.- Freedman MS, Cohen B, Dhib-Jabult S, et al. Recognizing and treating suboptimally controlled multiple sclerosis: steps toward regaining command. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2459-2470.
 - 54.- Freedman MS, Paty DG, Grand'Maison F, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 157-168.
 - 55.- International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment Optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004; 11: 43-47.
 - 56.- Freedman MS, Forrester FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon β -1a: analysis of the PRISMS study. *Mult Scler* 2008; 14: 1234-1241.
 - 57.- Karussis D, Bierman LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.
 - 58.- Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 553-560.
 - 59.- Rio J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 848-853.
 - 60.- Comi G, Martinelli V, Rodheger M, et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-1511.
 - 61.- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
 - 62.- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. BEYOND Study Group. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-897.
 - 63.- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. REGARD Study Group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-914.
 - course of relapsing-remitting B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after eta-1a with glatiramer acetate iz
 - 64.- Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 50-58.
 - 65.- Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453-7.
 - 66.- Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002; 296: 346-49.
 - 67.- Montalban X, Sastre-Garriga J. Masters in Neuroimmunology. Capítulo 5: Perspectivas de futuro

- en el tratamiento de la esclerosis múltiple. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 194-222.
- 68.- Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.
- 69.- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
- 70.- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
- 71.- Hartung HP, Gonsett R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind randomized multicenter trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
- 72.- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 1332.
- 73.- Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology* 2005; 65: 690.
- 74.- Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766-73.
- 75.- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336-42.
- 76.- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
- 77.- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- 78.- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- 79.- Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431-441.
- 80.- Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622-2629.
- 81.- Food and Drug Administration. Tysabri@risk minimization action plan: Abstract of TOUCH. URL: www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/riskMaP.pdf. Fecha última consulta: 01.09.07.
- 82.- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003982.
- 83.- Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, et al. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005; 62: 1843-47.
- 84.- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-55.
- 85.- Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308(4): 173-80.
- 86.- The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 441-46.
- 87.- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 589-93.
- 88.- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50(2): 398-402.
- 89.- Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and

- MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 565-72.
- 90.- Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000; 55(8): 1135-43.
- 91.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.
- 92.- Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71(4): 265-71.
- 93.- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149-56.
- 94.- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249(10): 1088-97.
- 95.- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.

Utilidad de los rollos de algodón en cirugía de base de cráneo

Use of cotton rolls in surgical procedures of the base of the skull

Manuel Gadea Nieto¹, Ricardo Murillo Alvarez²

1 Médico Asistente Especialista, Servicio de Neurocirugía, Hospital México
2 Médico Residente de Neurocirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital México

Correspondencia: mgadean@hotmail.com

Resumen

El presente reporte introduce el uso de los rollos de algodón en los procedimientos neuroquirúrgicos, específicamente el campo de la cirugía de base de cráneo, en donde son especialmente útiles.

Palabras clave: rollos de algodón, neurocirugía

Abstract

The present report introduces the use of cotton rolls in neurosurgical procedures, specifically in the field of skull base surgery, where they are very useful.

Key words: cotton rolls, neurosurgery

Durante la segunda mitad de la década de los ochenta, comienza a desarrollarse la subespecialidad de la cirugía de base del cráneo, la cual se enriquece de forma paulatina con los avances en microcirugía, neuroimágenes, neuroanestesia y con el advenimiento de nuevo instrumental.^{1,2,3}

En la cirugía de base del cráneo confluyen diferentes especialidades: la neurocirugía, la cirugía otológica, la cirugía reconstructiva, la cirugía de cabeza y cuello, así como la maxilofacial. Esta nueva subespecialidad ha evolucionado no sólo con el aporte de instrumental y tecnología de avanzada, sino también con la inventiva y la creatividad introducida por los autores de las nuevas técnicas quirúrgicas, en el entendido de que la cirugía tiene mucho de arte, lo cual se ve reflejado en la filosofía de este tipo de intervenciones.

Los rollos de algodón son parte cotidiana del ejercicio de la odontología. Previamente, en la neurocirugía se ha hecho uso de tiras de algodón, las cuales son de capital importancia en el aspirado licuoral, el control del

sangrado y la protección de las estructuras neurovasculares.

Uno de los principios fundamentales en cirugía de base de cráneo es el acceso a las estructuras más basales del cráneo, para lo cual utiliza instrumental fino de fresado, así como disectores. El despegamiento progresivo de la duramadre permite acercarse al piso de la bóveda craneal y esta maniobra produce, por lo general, un sangrado que no es abundante, pero sí incómodo para el cirujano, pues las tradicionales tiras de algodón no son suficientes para el control de este sangrado. Ante esta observación, recientemente se han venido utilizando los rollos de algodón, como una ayuda más en el armamento quirúrgico de estas intervenciones. Ver figuras 1 y 2.

Los rollos de algodón permiten disecar, secar, absorber y facilitar la exposición del piso de la bóveda craneal. Otra de las ventajas

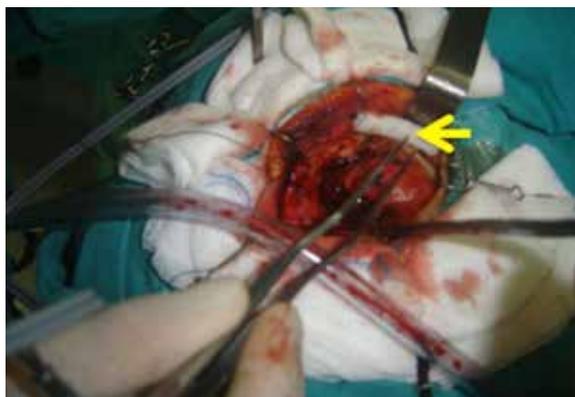


Figura 1. Aspecto del campo quirúrgico en un abordaje órbito-cigomático, en el cual se aprecia la colocación de un rollo de algodón (flecha amarilla) en el borde anterior de la rama frontal del hueso cigomático, con el fin de ayudarse en la disección de éste.



Figura 2. El rollo de algodón (flecha amarilla) separa el colgajo cutáneo (1) del borde anterior de la rama frontal del cigomático (2). A la vez, ayudará en la disección basal del mismo, hasta exponer la órbita, la duramadre y la fisura orbitaria superior.

que tiene este material es el bajo costo, a diferencia de muchos otros insumos quirúrgicos, lo cual lo hace accesible y útil en diferentes tipos de intervenciones neuroquirúrgicas.

Por casi treinta años de desarrollo, la cirugía de base de cráneo ha utilizado insumos e instrumental sofisticados de cada una de sus especialidades de origen, como se ha mencionado. Prácticamente desde un principio, existió la preocupación en neurocirugía por tener un material para la aspiración de líquido cefalorraquídeo en las cisternas de la base del cráneo, de manera que se facilitara la evacuación y el control del sangrado, a la vez que se pudiera dar protección a las estructu-

ras neurovasculares dentro del encéfalo. Esta necesidad trajo como consecuencia el uso universal de las tiras de algodón.

En los laboratorios de entrenamiento para cirugía de base de cráneo se le enseña al estudiante a fresar, a disecar y tratar de llegar lo más cerca posible a la base del cráneo, de manera constante y con mucha disciplina. No obstante, había un faltante, algún material ó insumo que facilitara todas estas delicadas maniobras. De manera muy práctica, el rollo de algodón usado por dentistas sirve para todos estos fines y además por muy bajo costo y sin necesidad de ninguna preparación sofisticada para su uso.

Contribuciones

Ambos autores han colaborado de manera equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

- 1.- Sekhar LN, Schramm VL. Tumors of the cranial base. Futura Publishing Company Inc. Mount Kisco. New York, 1987.
- 2.- Fukushima T. Manual of skull base dissection. 2 ed. Pittsburgh. AF NeuroVideo Inc. 1996. pp. 139.
- 3.- Robertson JT, Coakham HB, Robertson JH. Cranial base surgery. Churchill Livingstone. London. 2000.

Información para autores

Neuroeje es la publicación oficial de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (ACCN). La revista tiene como principal objetivo la difusión del conocimiento de las diversas áreas básicas y clínicas de las neurociencias (neurología, neurocirugía, neuroimágenes, neuropatología, psiquiatría, neurociencias básicas y disciplinas afines) a través de artículos científicos. Pretende mantener una información actualizada y de interés para todos los profesionales en neurociencias y en ciencias médicas en general, tanto a nivel nacional como regional centroamericano.

Neuroeje tiene una periodicidad semestral, la cual puede ser modificable de acuerdo con la producción científica de sus autores. Sus números aparecerán a partir de 2012 en forma regular en los meses de mayo y noviembre.

Neuroeje somete a consideración para publicación artículos originales inéditos, preferiblemente de tipo experimental con diseño adecuado, como investigaciones en neurociencias básicas y clínicas, lineamientos de práctica clínica nacionales, revisiones bibliográficas y estados del arte en temas específicos. También se aceptan artículos de opinión, cartas al Comité Editorial (CE), revisiones biográficas o culturales relacionadas, reseñas de libros, informaciones de congresos y temas concordantes.

Los artículos enviados al CE de Neuroeje deben corresponder al trabajo original de los autores señalados, no se deben haber publicado previamente en otro medio ni deben estar bajo consideración para ser publicados por otras revistas médicas o material impreso. Además los artículos remitidos deben apearse a las normas de formato especificadas por el CE de Neuroeje, cualquier documento enviado que no se ajuste a esta normativa será devuelto a su autor sin ser sometido a revisión.

La estructuración de los artículos enviados a Neuroeje se deben ajustar a las normas descritas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", desarrolladas por el Comité Internacional para Editores de Revistas Biomédicas, o ICMJE por sus siglas en inglés, actualizados en 2010 (http://www.icmje.org/urm_full.pdf). Neuroeje sigue el código de conducta para editores del Comité de Ética en Publicación, o COPE por sus siglas en inglés (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). Para reportar estudios clínicos se recomienda seguir las guías de revisión y flujograma para estudios clínicos del CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org/>).

Los artículos se deben enviar únicamente vía electrónica a la dirección de Neuroeje: neuroeje.journal@gmail.com. El formato en que se recibirán los documentos debe ser *.doc o *.docx de Word para Windows®. Debe solicitarse claramente en el correo electrónico por parte del autor o autores/autoras la revisión del artículo enviado para publicación por parte del CE, e intitular el archivo adjunto con un nombre corto que describa el contenido del artículo.

El CE hará un acuse de recibido del artículo en el momento en que aparezca en la bandeja de entrada del correo señalado, al mismo tiempo que le será enviado al autor un archivo

adjunto con los formatos de cartas para Cesión de Derechos a Neuroeje por Material Publicado, Liberación de Responsabilidades por Opiniones Individuales, Responsabilidad de Participación en el Artículo, Declaración de Financiamiento y Conflictos de Interés. Estos documentos deben ser firmados por el o los autores, adjuntados y enviados al CE de la revista en el plazo de tres días hábiles después del acuse de recibido del artículo original. En caso de un Artículo de Investigación que involucre seres vivos, se debe adjuntar además una copia de la Aprobación del Estudio por parte del Comité de Bioética correspondiente. En el futuro, estos formatos estarán disponibles en la página web de la revista, para ser descargados por los autores, firmados y agregados al correo junto con el artículo original.

Por su parte, la revista se compromete a manejar la información de fondo de manera tal, que no se altere el sentido original del trabajo, aunque se deban hacer en ocasiones modificaciones de forma o extensión para ajustar el artículo a la edición impresa. Si no se publica el trabajo, se libera automáticamente el derecho del autor o autores sobre el material enviado.

Las opiniones personales manifestadas por los autores en editoriales, cartas al editor, artículos y otras secciones de Neuroeje no necesariamente representan el pensamiento del CE o de la ACCN.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de Neuroeje con fines comerciales sin permiso del CE y la ACCN. Sólo se acepta la reproducción de copias de artículos para uso personal y educativo. Tampoco se permite la modificación del material publicado sin permiso de la revista.

A los artículos sometidos para revisión por parte del CE se les hace un acuse de recibido al encontrar el correo electrónico con la solicitud de aprobación en la bandeja de entrada del correo de la Neuroeje.

La primera evaluación hecha por el CE es para revisar si se cumplen con los requisitos temáticos y de forma que exige Neuroeje. De no ser así, se avisa de inmediato al autor la falta de cumplimiento de estos requisitos y se detiene el proceso de revisión para publicación. Esta revisión debe tardar máximo dos semanas.

Los artículos que cumplen las normas preestablecidas son derivados para arbitraje por pares externos (peer review), que son expertos de la misma área que el autor, con al menos igual rango que éste, para evaluar la calidad y pertinencia técnica y científica del trabajo propuesto. Los revisores son independientes al Comité Editorial de Neuroeje y a la Junta Directiva de la ACCN. Los artículos son revisados en doble ciego (los autores desconocen a sus revisores y estos no conocen la autoría del trabajo que revisan). El proceso de arbitraje se realiza por tres revisores y tiene una duración máxima de 3 semanas, para dictaminar si el trabajo es aceptable o rechazable. La guía usada por los revisores para la evaluación de los artículos está a disposición del autor, de así desearlo, solicitándola al correo electrónico de Neuroeje.

Si se considera por parte de los árbitros que el trabajo tiene la calidad requerida, entonces pasa a una revisión secundaria por parte del CE, para analizar la necesidad de correcciones de forma, estilo, extensión, filología y de presentación. El trabajo con las correcciones es enviado al autor para que se ejecuten las mismas. Para esto el autor tiene dos semanas de tiempo. Una vez corregido el trabajo, se vuelve a enviar al CE con las modificaciones resaltadas en amarillo para corroborar su ejecución. El proceso de corrección y revisión se puede repetir en un artículo las veces que sea necesario para asegurar la alta calidad científica del mismo. Una vez satisfechos autor y CE, se envía a diagramación y publicación. En este punto se le notifica al autor. El artículo final es incluido en el siguiente número de Neuroeje y ubicado en la sección correspondiente a su temática.

Las cartas al CE, los editoriales y los artículos de opinión, al ser puntos de vista personalizados sobre un tema específico, solamente recibirán revisiones de forma y estilo, eximiéndose Neuroeje por la responsabilidad de la opinión individualizada. Se reservará eso sí, la potestad de rechazar la publicación de una opinión que vaya en contra de los principios éticos profesionales, la dignidad del ser humano y el respeto hacia personas físicas, jurídicas e instituciones, sin limitar por supuesto la libertad de expresión practicada en Costa Rica.

Aspecto General

Texto: Redactar con letra Times New Roman tamaño 12, separando las oraciones con un espacio simple después de cada punto y seguido. El espaciado entre líneas debe ser 1.5 y se deja doble espacio entre los párrafos. Usar justificado a ambos lados y no colocar tabulaciones al inicio de cada párrafo. Los subtítulos tampoco se deben subrayar o colocar en negrilla. Evitar viñetas, encabezados o notas de pie. Se puede enumerar las páginas.

Medidas: Usar en todas las medidas el sistema métrico decimal y el Sistema Internacional de Unidades. Para los decimales usar punto y no coma, ej: 25.4 y no 25,4. Separar con un espacio las cifras en cada orden de 3 dígitos, ej: 123 000 y no 123000. Los promedios deben acompañarse por desviación estándar (SD) y se debe usar el valor p en forma exacta.

Tablas, figuras y gráficos: Con título centrado, explicativo y conciso en la porción superior. Usar Times New Roman tamaño 10 para los encabezados de filas o columnas (en negrilla) y tamaño 8 para el contenido. El formato de la tabla debe ser sencillo. Indicar la numeración consecutiva respectiva en números arábigos. Colocar cualquier nota explicativa o las abreviaturas como nota inferior a la figura.

Los gráficos deben tener numeración consecutiva, con formato sencillo, deben ser autoexplicativos, con un título en el mismo formato que las tablas, los encabezados de los ejes deben ser claros y tener unidades de medida definido en paréntesis. Al pie del gráfico puede colocarse alguna explicación breve o nota sobre abreviaturas, sólo si es necesario.

Las figuras también se numeran en forma consecutiva, con un título de presentación con el mismo formato que las tablas o los gráficos. Deben comprenderse sin necesidad de recurrir al texto. Las fotografías e imágenes deben tener un mínimo de resolución de 300 dpi y un ancho mínimo de 107 mm.

Composición del Artículo

Artículos de Investigación: Tener más de 3000 palabras y al menos 30 referencias.

Título: Conciso pero explicativo. Usar mayúsculas solamente de acuerdo con las normas de la Real Academia de la Lengua, si está escrito en español. Traducir el título al inglés y colocarlo debajo del título original. No debe incluir abreviaturas. Si hay intervención en animales debe indicarse el nombre científico de la especie utilizada.

Autores: Indicar primer nombre y apellidos de cada autor separados por una coma. Señalar el grado académico preferido (sólo uno). El orden de aparición de los autores se determina de acuerdo con el aporte de cada uno en la investigación, siendo el primero el que realizó la mayor parte del trabajo y así sucesivamente. Colocar un índice supernumerario al final del nombre de cada autor, y declarar la filiación institucional de cada uno debajo de la lista de autores, de acuerdo con la numeración.

Indicar el autor al que se le puede contactar como correspondencia: nombre, institución y forma como autoriza el contacto (apdo. postal, e-mail, teléfono o fax).

Resumen: Incluir un resumen en español y en inglés. Cada resumen no debe superar 250 palabras y debe estructurarse en 5 párrafos cortos que incluyan: Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Financiamiento. No usar abreviaturas.

Palabras clave: Usar de 3 a 5 palabras. Definir las palabras clave de acuerdo con el tesoro MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/video/>). Traducir el concepto equivalente en español.

Contenido general: Si se utilizan abreviaturas deben definirse con el término completo en la primera vez que aparece en el texto y colocar la abreviatura entre paréntesis.

Sólo utilizar medidas del Sistema Internacional de Unidades, evitar el sistema anglosajón.

Utilizar el nombre genérico de medicamentos o equipos, no el nombre comercial o de marca. Revisar que las presentaciones, posologías, frecuencias y rutas de administración sean claramente indicadas.

En la Introducción plantear la situación actual del tema, la importancia de la investigación presentada y el objetivo de ésta.

En la Metodología se debe describir detalladamente el diseño del estudio y cómo se realizó el trabajo de investigación, de manera que pueda ser reproducible por otros investigadores. Se usan flujogramas en reclutamiento de pacientes, se describen instrumentos de recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, laboratorios y procedimientos realizados. Se describe el protocolo de investigación aprobado por comités de bioética, la forma de recolección de información y el método estadístico usado en el análisis de los datos recolectados.

En los Resultados se presentan de forma lógica los hallazgos del estudio, sin repetir datos presentados en forma de texto, cuadros, paneles o gráficos, ni se comentan dichos resultados.

En la Discusión de Resultados se discute el aporte nuevo del estudio con respecto a la situación previa a su realización. Es importante comparar y contrastar los hallazgos (sin repetir información descrita previamente) con información bibliográfica existente. Sólo se pueden declarar conclusiones de acuerdo con los datos obtenidos y que tengan lógica con el objetivo propuesto en el estudio. Se señalan además fuentes de error, limitaciones, repercusiones de la investigación y terrenos para futuros estudios.

Se puede rendir agradecimiento a colaboradores del estudio o de la revisión bibliográfica, así como a quienes dan apoyo económico (con previo consentimiento de ellos). También es recomendable en esta sección declarar los conflictos de interés, o si no los hay.

Referencias

Utilizar el estilo Vancouver, ampliamente aplicado en publicaciones médicas. Se mencionan las referencias de acuerdo con su orden de aparición en el texto, como un superíndice con orden secuencial y colocado después de los signos de puntuación. Ejemplo:

.... como es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸

Si hay dos referencias al respecto de un párrafo, se separan por una coma. Tres o más referencias se separan por un guión.

.... es lo recomendable de acuerdo con las guías de práctica clínica actual.^{20,21}

.... lo anterior ha sido desarrollado ya previamente en estudios y revisiones ampliamente conocidas.¹²⁻¹⁷

Las referencias en tablas, figuras o paneles también se mencionan en forma secuencial de acuerdo con la aparición del ítem en el texto.

En la bibliografía el número de la referencia se separa por un punto y espacio de tabulación para iniciar con el nombre de los autores.

Los nombres de los autores se indican con el formato:

Apellido1(-Apellido2) Inicial, siguiente autor

Smith J, Clarke M

Pérez-Sánchez M, Vargas-Fernández J

Se mencionan hasta tres autores. Si hay cuatro o más autores se indican los tres primeros seguido por "et al".

Para referencias de revistas, después de los autores se coloca el título completo del artículo incluyendo subpartes. Luego el nombre de la revista de acuerdo con su abreviatura aprobada en Index Medicus y en letra itálica, se deja un espacio y se coloca el año de la publicación. Inmediatamente después se coloca punto y coma, espacio, volumen en negrilla(número);, espacio y páginas separadas por un guión. Ejemplo:

• Dolenc VV, Skrap M, Sustersic J et al. A transcavernous-transellar approach to the basilar tip aneurysms. *Br J Neurosurg* 1987; 1: 251-259.

Para citar un libro se indica además el editorial, la ciudad de publicación y el año de la edición. Para un capítulo o sección de un libro se debe indicar los autores, el título de la sección, el libro, y el número de páginas.

Se puede citar material en línea, indicando el URL y la fecha en que se acceso esa dirección. Asimismo, se puede citar un artículo de una revista en línea si se coloca el DOI (direct

object identifier) u otro identificador de la cita.

• Artículos de Revisión: Los artículos de revisión deben ser de dos tipos: una actualización en un campo específico y delimitado de las neurociencias, o una revisión general del estado del arte de un tema principal en una de las disciplinas de las neurociencias.

Debe declararse la fuente de recolección de información y bibliografía bajo el subtítulo "Estrategia de Búsqueda y Criterios de Selección", señalando las bases de datos usadas, las palabras clave seleccionadas, la forma de seleccionar los artículos, los idiomas elegidos y el período determinado.

Deben tener una extensión promedio de 3000 a 5000 palabras, con un máximo de 100 referencias (escogidas por relevancia en el tema revisado y facilidad de acceso al artículo citado).

Los artículos de revisión deben tener un resumen de un solo párrafo, que no supere las 200 palabras. Debe tener su traducción al inglés inmediatamente después.

Se recomienda además incluir en un artículo de revisión unas 5 imágenes ilustrativas (tablas, esquemas, fotos, paneles, gráficos o diagramas) que ayuden al lector a comprender mejor su contenido.

• Comentarios: Los comentarios enviados a Neuroeje pueden discutir artículos de esta revista o publicadas en otro medio. La mayoría de estos serán solicitados a expertos en cada campo, sin embargo los comentarios espontáneos son más que bienvenidos, aunque son susceptibles de revisiones de forma y estilo. Deben ser concisos y no superar las 600 palabras.

• Editoriales: Los editoriales propios son la voz de la ACCN y la revista y se firman "Neuroeje". Los editoriales provenientes de individuos externos al CE de Neuroeje deben invitar a la discusión sobre temas relativos a las neurociencias, su impacto en el área de la investigación, de la clínica o su efecto en la realidad nacional. Deben ofrecer un punto de vista original y analítico de la situación o el tema específico. Pueden recibir revisión de forma y estilo. Las opiniones e ideas expresadas en los editoriales externos no necesariamente corresponderán a las de Neuroeje y así se explicará en una nota al pie. Estos editoriales se firman por su autor y no deben superar las 600 palabras.

• Cartas al Editor, reportes breves, biografías o culturales: Deben ser informaciones o correspondencia breves que no superen las 500 palabras, idealmente originadas como reacción a algún artículo o temática publicada en Neuroeje o con el quehacer cotidiano de las neurociencias.

• Reportes de caso clínico y neuroimágenes: Los reportes clínicos y las neuroimágenes deben ilustrar casos de alta relevancia académica y científica, sea por sus hallazgos clínicos o paraclínicos excepcionales o típicos, por ser patognomónicos en su presentación, por ser diagnósticos o demostrar respuesta terapéutica, y por facilitar el aprendizaje y el enriquecimiento clínico, fisiopatológico y terapéutico en el área de las neurociencias. Se recomienda no superar las cinco páginas ni más de cinco cuadros de imágenes, cuya calidad, definición y tamaño debe ajustarse a la recomendación previamente señalada en "Formatos".

Neuroeje

Editorial / Fotografía
Randall Pérez

Diseñador Gráfico / Diagramación
Javier Montero Cortés

Revisora filológica
Licenciada Liza Pacheco

Coordinador de Edición Digital
Dr. Hernán Fernández

Volumen 26 (1) Enero-Junio, 2013 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.
Sin costo para asociados
Publicación Semestral
500 ejemplares

Hospital Cima San José, Mob 2º Piso, Oficina #12.
neuroeje.journal@gmail.com
asoneurocienciascr@gmail.com

Imprenta Faroga S.A.
Teléfono: (506) 2254-1500
ventas@faroga.com
Dirección: Hatillo Centro, de Clínica Solón Núñez,
50 Sur, 300 Este, 25 Norte y 50 Este.
San José, Costa Rica

Indexada al directorio Latindex

Se prohíbe la reproducción parcial o total de esta revista,
solo para fines educativos.

Índice

Editorial 6

Reporte de caso

Reconstrucción de aneurisma fusiforme distal de la arteria cerebral media 10
Manuel Gadea Nieto

Estudios Clínicos

Enfermedad Carotídea Sintomática: manejo quirúrgico agudo mediante endarterectomía carotídea 13
Gerardo Quirós Meza, Ariela Gómez Pérez, Ignacio Rivera Chavarría, Miguel Barboza Elizondo
Huberth Fernández Morales, Johanna Salazar Nassar, Jacqueline Castillo Rivas

Revisión Clínica

Abordaje translaberíntico ampliado en tumores gigantes del ángulo pontocerebeloso en los servicios de Otorrinolaringología y Neurocirugía del Hospital México: Revisión anatómica y clínica..... 24
Emmanuelle Vargas Valenciano, Julián Chaverri Polini, Manuel Gadea Nieto

Neuregulina: un gen con múltiples funciones y gran potencial terapéutico 30
Dr. Hernán Fernández Barrantes
Médico Especialista en Neurología, Universidad de Costa Rica
Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica

¿Por que investigar en Salud Mental? 38
Dr. Randall Pérez Rojas - Neurólogo Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia

Factores condicionantes para la adherencia o no adherencia a la terapia con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) como tratamiento en pacientes con apnea obstructiva del sueño..... 45
Lilliana V. Estrada Chaverri

El triángulo basilar: una ruta alternativa 52
Manuel S. Gadea Nieto / Emmanuel Vargas Valenciano

Evidencia actual en el tratamiento de la esclerosis múltiple..... 56
Juan Antonio Valverde Espinoza
Médico Asistente especialista en Neurología y Medicina Interna
Hospital Dr. Max Peralta, Cartago, Costa Rica

Opinión

Utilidad de los rollos de algodón en cirugía de base de cráneo..... 76
Manuel Gadea Nieto, Ricardo Murillo Alvarez