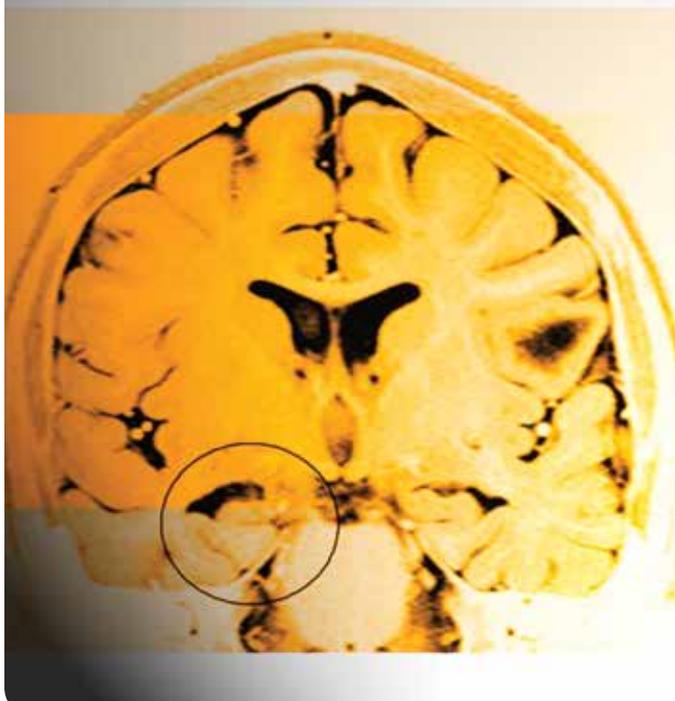
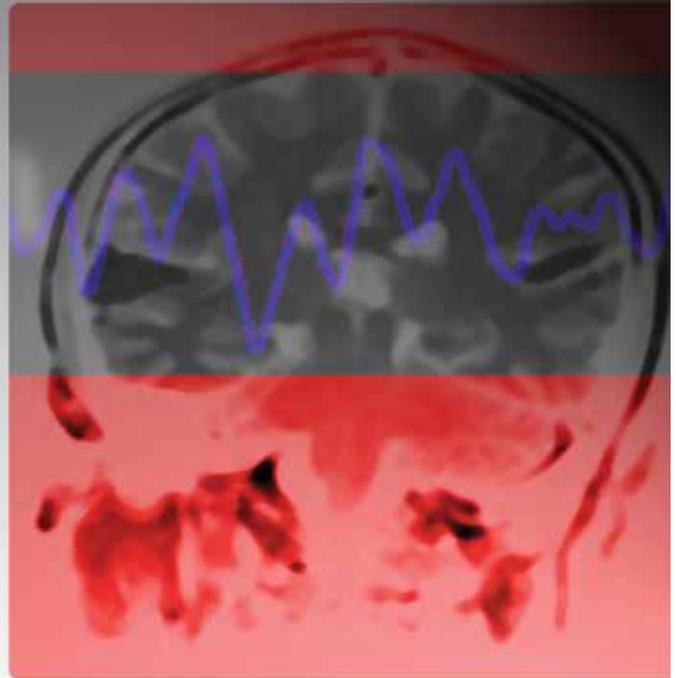
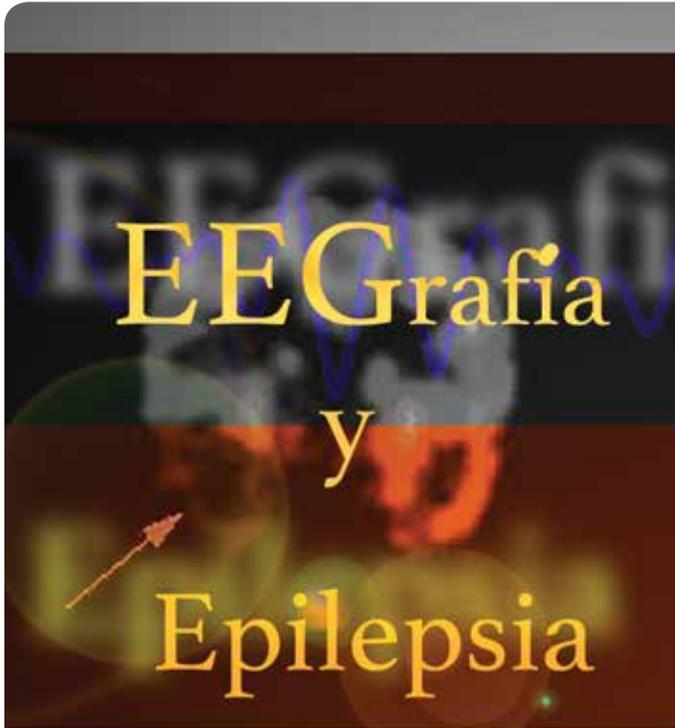


Neuroeje

Volumen 26 (2) Julio - Diciembre 2013 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com



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 Fernandez Barrantes
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 Hernandez 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 (2) Julio - Diciembre 2013 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 26 (2) Julio - Diciembre 2013 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.



Indice

Editorial..... 6

Carta al Editor: Aneurismas Gigantes Complejos 7
Manuel S. Gadea Nieto

Reporte de caso

Calcificaciones Cerebrales extensas en una paciente con hipoparatiroidismo de larga data: Caso clínico y revisión de la Literatura..... 9
Gabriel Carvajal Valdy, Zaray Miranda Chacón, Carlos Araya Fonseca

Paroxismos de Inestabilidad Autonómica (Crisis Diencefálicas): Reporte de Caso y Revisión de Literatura 12
Diana Minot, Juan Ignacio Padilla Cuadra

Primer reporte en Costa Rica de tumor fibroso solitario benigno con afección del sistema nervioso central 18
Ricardo Murillo Álvarez

Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson: Hallazgos electroencefalográficos, radiológicos y clínicos de un caso y revisión de la bibliografía..... 25
Lionel García-Chinchilla

Estudios Clínicos

Resultados de la callosomía como tratamiento quirúrgico para epilepsia desde 1993 hasta 2012. Centro de Ciencias Médicas del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera..... 33
Alexander Petgrave Pérez, Justiniano Zamora Chaves, Juan Luis Segura Valverde

Revisión Clínica

Enfermedad de Alzheimer: Modelos animales como una alternativa para entender la patología y buscar estrategias terapéuticas más exitosas 44
Sofía Salas Castillo, Jaime Fornaguera Trías

El electroencefalograma como herramienta pronóstica postparto: qué tanto podemos afirmar? 55
Ana Laura Vives Rodríguez, Roberto Vargas Howell

Información para Autores 63

Editorial

Muerte Súbita e Inexplicable en epilepsia (MSIE o SUDEP de las siglas en inglés)

La MSIE es una complicación rara y fatal de la Epilepsia. Se define como muerte súbita en un individuo con epilepsia, en la ausencia de otras causas de muerte. Tiene una presentación repentina e inesperada, no traumática, con o sin evidencia de crisis, sin que el examen postmortem revele hallazgos anatómicos o toxicológicos como causa de muerte.

La causa de la MSIE es desconocida, sin embargo se piensa que puede ser debida a disrupción del ritmo respiratorio o cardíaco o bien a un cese abrupto de la función cerebral.

La incidencia en individuos con Epilepsia se estima en 0.9 por cada 1000 adultos y 0.4 por cada 1000 niños. Existen patologías como el síndrome de Dravet, en donde la incidencia aumenta hasta 15 veces, siendo una causa importante de preocupación para pacientes y familiares.

Desde el año 2007, la American Epilepsy Society (AES) y la Epilepsy Foundation (EF) formaron un equipo de trabajo (Joint Task Force), el cual se propuso como objetivos generales:

- Desarrollar una posición y una declaración a fin de informar y discutir sobre MSIE a pacientes y cuidadores.
- Diseñar métodos mediante los cuales los médicos y asociaciones comunitarias pueden darse cuenta del problema.
- Recomendar direcciones de investigación en temas de MSIE.
- Identificar posibles estrategias preventivas.

En el año 2008 se forma la SUDEP AWARE en Canadá y en el año 2009 la SUDEP COALITION. Encargadas del Taller de MSIE, realizado anualmente por teleconferencia durante las reuniones de la AES.

En Octubre del año 2010 el programa de Epilepsia del US Centers of Disease Control and Prevention (CDC), en colaboración con el National Institute for Neurological Disorders (NINDS) declaran su interés organizando una reunión de expertos a fin de considerar el problema de salud pública inherente del MSIE.

Durante años subsecuentes, la conciencia sobre este problema ha crecido, colecciones de individuos y organizaciones están trabajando con el fin común de elevar el conocimiento y conciencia de la MSIE, mediante educación continua y fuentes de información online (<https://www.sudep.org/>) (<http://www.sudepaware.org/>).

Como parte del mensaje que el Capítulo de Costa Rica de la ILAE pretende brindar este año, es el de traer nuevamente a nuestra mente esta grave complicación especialmente en los pacientes con Epilepsia Refractaria, buscar activamente información y tenerlo en cuenta cuando optimizamos el tratamiento de nuestros pacientes.

Dr. Roberto Vargas Howell
Médico Neurólogo.
Presidente del Capítulo Costa Rica ILAE

Aneurismas gigantes complejos

Dr. Manuel S. Gadea Nieto¹

Desde los inicios de la neurocirugía, los aneurismas gigantes y complejos han representado un reto terapéutico. En la evolución de la disciplina quirúrgica, muy pocos se han dedicado a manejar este tipo de lesiones, las cuales muchas veces son mortales.

Tanto las técnicas como el equipo instrumental de manejo de estos aneurismas se ha incrementado en manera muy significativa, de manera que hoy el planteamiento es acerca de cuáles son los especialistas capacitados para el abordaje de los mismos. Se debe ser muy enfático en destacar a aquellos que han sido entrenados formalmente en cirugía neurovascular, con experiencia en el tratamiento de las lesiones más comunes y con un extenso conocimiento y dominio en las técnicas de la cirugía de base de cráneo; como también aquellos médicos formados en el campo de la terapia endovascular neurológica.

Por la complejidad de los aneurismas gigantes, se hace necesaria una evaluación previa por un equipo multidisciplinario, para definir la mejor opción terapéutica entre las que actualmente se disponen, como la compactación de la lesión con microrresortes, la compactación con microrresortes asistida con balón, la ferulización y compactación con microrresortes y los divisores de flujo. Entre las estrategias microquirúrgicas, se pueden mencionar la reconstrucción con clips permanentes, el puente con oclusión proximal u oclusión distal y el atrapamiento con clipaje.

¿Cuándo se considera que un aneurisma es complejo? La estructura debe reunir 8 características: a) que la lesión sea sacular grande o gigante, con un diámetro mayor de al menos 13 mm. b) El saco debe ser ateroesclerótico o calcificado, altamente tromboso. c) El cuello puede estar ausente o tener un

diámetro mayor de 4 mm. d) El cuello debe abarcar más del 90 % de la circunferencia del vaso. e) La relación domo/cuello debe de ser menor de 1,5. f) Los aneurismas fusiformes se consideran complejos por definición, independientemente de su tamaño. g) Cuando los aneurismas están rotos, o bien tienen disección intracraneana, en territorios de las arterias carótidas internas, cerebrales medias, vertebrales, basilar y cerebelosas posteroinferiores. h) Si tienen ramas que se originan en el saco aneurismático, o más de un tronco que se origina del cuello, o una bifurcación con troncos a más de 180 grados. Finalmente, si hay recurrencia posterior a un clipaje, compactación ó ferulización.

¿Qué hacer cuando el aneurisma se ha roto? La ferulización está indicada únicamente en aquellos casos que han sufrido una complicación durante el procedimiento endovascular. No se recomienda la ferulización de rutina, debido a la necesidad de uso de medicamentos antiplaquetarios adyuvantes, por un período de al menos tres meses.

La compactación asistida con balón está indicada: a) en aquellos casos cuando el cuello se encuentra en un ángulo menor o igual a 130 grados de la pared del vaso. b) cuando la relación del domo/cuello es mayor o igual a 1,5 y el tamaño del aneurisma es mayor o igual a 4 mm. c) cuando del cuello nace máximo una rama. d) una pobre condición médica debido a enfermedades de fondo. e) un puntaje en la escala de Hunt-Kosnik pobre (IV y V) y f) edad mayor de 65 años.

La reconstrucción con clip se indica cuando existe un cuello bien definido en el aneurisma, cuando hay aterosclerosis mínima, cuando hay presencia de un trombo y cuando menos de dos ramas se originan del cuello.

1. Especialista en Neurocirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital México, CCSS

La opción del puente se deberá reservar cuando el aneurisma carezca de cuello, cuando con antelación se sepa que no es una lesión tributaria de una reconstrucción con clips ó cuando la tolerancia a la oclusión temporal sea baja.

¿Qué se debe hacer cuando un aneurisma gigante y complejo no se ha roto? Las alternativas incluyen desde un actitud expectante, así como seguimiento periódico con estudios de imágenes. Si se sigue un orden basado en evidencia, prosigue la consideración del clipaje; luego el puente con clipaje. Desde el punto de vista endovascular, procede la compactación con asistencia con balón o sin ella; o bien la colocación de una férula altamente porosa y compactación posterior. Finalmente, la utilización de un divisor de flujo completa las opciones a las cuales se puede recurrir.

Considerando lo anterior, el conocimiento de la historia natural de los aneurismas gigantes y complejos es de capital importancia. La tasa anual de sangrado en las lesiones del circuito anterior dependen del tamaño del aneurisma. Una excepción son los aneurismas del circuito posterior y del segmento de la arteria comunicante posterior. En el circuito anterior, las lesiones con un diámetro entre 7 y 12 mm tienen una tasa anual de sangrado del 0.5 %, si el diámetro se ubica entre 13 y 24 mm, la tasa es de 2.9 % y los mayores de 25 mm, de un 8 %.

Al revisar los conceptos anteriores, se plantea la siguiente pregunta: ¿estamos manejando adecuadamente los aneurismas gigantes y complejos?

Calcificaciones cerebrales extensas en una paciente con hipoparatiroidismo de larga data: caso clínico y revisión de la literatura.

Large brain califications in a patient with long-term hypoparathyroidism: clinical case and literature review.

Gabriel Carvajal Valdy¹, Zaray Miranda Chacón², Carlos Araya Fonseca³

Resumen

Se presenta el caso de una paciente con hipoparatiroidismo iatrogénico de larga data que debuta con cambios neuroconductuales, en quien se documenta hipercalcemia severa y calcificaciones cerebrales difusas bilaterales. Este hallazgo tomográfico ha sido previamente descrito en pacientes con hipoparatiroidismo crónico, y aunque no está claro el mecanismo de su génesis, se presume que se trata de un proceso degenerativo vascular que se inicia por depósito de cristales de calcio.

Palabras clave: Hipoparatiroidismo, Ganglios basales, Calcificaciones cerebrales, Delirium

Abstract

A case is presented of a patient with long standing iatrogenic hypoparathyroidism that started with behavioral changes; she had severe hypercalcaemia and bilateral diffuse cerebral calcifications. This imaging finding has been previously described in patients with chronic hypoparathyroidism, and even though the mechanisms of its genesis remains unclear, it is presumed that it represents a degenerative vascular process which begins with the deposition of calcium crystals.

Key words: Hypoparathyroidism, basal nuclei, cerebral calcifications, delirium

1. Médico Residente en Medicina Paliativa en Adultos, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

2. Médico General, Profesora del Departamento de Anatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

3. Médico Asistente, Medicina Interna, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Correspondencia: Gabriel.CarvajalValdy@ucr.ac.cr

Introducción

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino-lógico caracterizado por deficiencia de hormona paratiroidea, que lleva a hipocalcemia, hiperfosfatemia o hipercalcemia.⁽¹⁾ La causa más frecuente es la secundaria a procedimientos quirúrgicos en el cuello como tiroidectomía, aunque también puede ser causado por defectos congénitos, infiltración de las glándulas paratiroides, supresión de la función paratiroidea o por mecanismos idiopáticos.⁽²⁾ Ha sido ampliamente descrita la presencia de calcificaciones cerebrales en el hipoparatiroidismo crónico, este artículo presenta un caso de hipoparatiroidismo idiopático en una paciente en quien se documentó calcificación cerebral extensa.

Descripción del caso clínico

Presentamos el caso de una paciente femenina de

70 años de edad, con grado de instrucción de primaria incompleta, parcialmente dependiente para actividades básicas de la vida diaria, con un aparente deterioro cognitivo leve de base. La paciente tenía un antecedente de tiroidectomía total realizada hacía 40 años por un bocio, con un hipoparatiroidismo iatrogénico. Además de su hipoparatiroidismo e hipotiroidismo tenía historia de hipertensión arterial de diez años de evolución e insomnio crónico, con tratamiento farmacológico de base con levotiroxina 175 mcg/día, carbonato de calcio 2400mg/día, calcitriol 0.25mg/día, enalapril 5mg/día y lorazepam 2mg hora sueño.

La paciente consultó al servicio de emergencias del hospital Calderón Guardia traída por su hijo por un cuadro de dos semanas de evolución, caracterizado por desorientación progresiva, disminución en su nivel de actividad basal. Al momento de consulta el

cuidador principal aseguraba que una caída desde su propia altura -sin trauma craneoencefálico- había acelerado el deterioro progresivo en los cuatro días previo a su consulta. Al examen clínico la paciente estaba desorientada en espacio y tiempo, con fluctuación a la hora de la exploración física; no existía alteración objetiva en vías motoras o sensitivas. Dentro de la evolución de su síndrome confusional agudo se diagnosticó una hipercalcemia severa con calcio sérico en 14.9 mg/dL, una insuficiencia renal prerrenal asociada y calcificaciones cerebrales extensas. (Ver figura 1).

En la tomografía computarizada de la paciente: se aprecia una marcada atrofia cortico subcortical y destaca la presencia de calcificaciones difusas, simétricas del parénquima que involucran el núcleo dentado, el tálamo, globo pálido, la sustancia blanca cerebral (en particular la corona radiada) y los hemisferios cerebelosos, en forma bilateral.

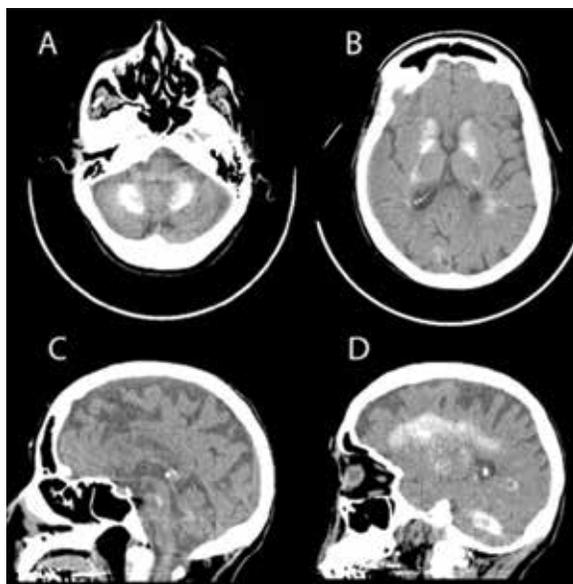


Figura 1. Tomografía de cráneo sin medio de contraste. A) Corte transversal que evidencia calcificaciones cerebelosas bilaterales. B) Corte transversal que muestra calcificaciones en los núcleos de la base, en particular de la cabeza del caudado. C) Corte sagital que demuestra atrofia cortico-subcortical y calcificación de la glándula pineal. D) Corte sagital donde se evidencia calcificación

Discusión

Su hipercalcemia recibió tratamiento usual y se retiró transitoriamente el suplemento de calcio y vitamina D, el cual se reinició cinco días después a una dosis menor. La evolución clínica evidenció mejoría

desde el segundo día de tratamiento, egresándose con una dosis menor de calcio oral al décimo día de internamiento. Tres meses después en su consulta de control se describe en buen estado general.

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino-lógico caracterizado por deficiencia de hormona paratiroidea, que lleva a hipocalcemia, hiperfosfatemia o hipercalcemia.⁽¹⁾ La causa más frecuente es iatrogénica posterior a procedimientos quirúrgicos en el cuello como tiroidectomía, también puede ser causado por defectos congénitos, infiltración de las glándulas paratiroides, supresión de la función paratiroidea o mecanismos idiopáticos.⁽²⁾ Aproximadamente 50% de los pacientes con hipoparatiroidismo iatrogénico presentan calcificaciones cerebrales bilaterales asociadas, principalmente identificadas en el hipoparatiroidismo de larga data⁽³⁾, el hallazgo de calcificaciones en ganglios basales tiene una prevalencia de 0,9% en la población general y puede ser asintomática.⁽⁴⁾

Estas enfermedades generan una alteración en el metabolismo de electrolitos que conllevan a su depósito progresivo, fundamentalmente, de fosfato de calcio en forma de hidroxapatita. El mecanismo aún es desconocido pero se sugiere que la acumulación de calcio y hierro ocurre en respuesta al depósito extravascular de un complejo proteico mucopolisacárido;⁽⁵⁾ también se postula que las anomalías de la membrana vascular podrían ser responsables del escape de fluidos derivados del plasma que podrían dañar el tejido nervioso y causar acumulación de sales,⁽⁶⁾ o que son resultado de un proceso degenerativo vascular en el sistema extrapiramidal por deposición de cristales de calcio.⁽⁷⁻¹¹⁾ Han sido numerosos los reportes de caso sobre este tema.^(8,11-18)

Radiológicamente el hipoparatiroidismo produce calcificaciones con mayor frecuencia en los núcleos de la base, el sitio más frecuentemente afectado es el globo pálido, otros sitios posibles son el cerebelo, en la sustancia blanca subcortical, la corona radiada y el tálamo, como en nuestro caso. Raramente son sintomáticas y no pueden ser visualizadas en radiografías simples de cráneo, de manera que con el advenimiento de la tomografía computarizada ha aumentado el número de casos reportados.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Conclusión

La asociación entre hipoparatiroidismo de larga data con la presencia de calcificaciones cerebrales extensas ha sido ampliamente descrita, lo cual coincide con el caso presentado, aunque rara vez con la severidad presentada en este caso. Si bien es cierto no se conoce aún el mecanismo exacto por el cual se presentan estas calcificaciones esto se encuentra probablemente relacionado con un proceso degenerativo vascular. El caso debe orientar a los clínicos a un estudio más amplio sobre las posibilidades diagnósticas en presencia de calcificaciones cerebrales difusas.

Contribuciones

Los autores han participado de manera equitativa en la elaboración de este documento.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

- Al Azem H, Khan A. Hypoparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 26: 517–522.
- Wen H, Schumacher R, Yun Zhang L. Parathyroid disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010; 36: 647–664.
- Adorni A, Lussignoli G, Geroldi C et al. Extensive brain calcification and dementia in postsurgical Hypoparathyroidism. *Neurology*. 2005; 65(1): 1501.
- Goel A, Bhatnagar MK, Vashishta A et al. Hypoparathyroidism with extensive brain calcifications: a case report. *Postgrad Med J*. 1994; 70: 913-915.
- Fujita T. Mechanism of intracerebral calcification in hypoparathyroidism. *Clin Calcium*. 2004;14:55–57.
- Fujita T. Calcium paradox: consequences of Calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases. *J Bone Miner Metab*. 2000; 18:234-236.
- Giachelli C. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15: 2959–2964.
- Rizvi I, Alam Ansari N, Beg M et al. Widespread intracranial calcification, seizures and extrapyramidal manifestations in a case of Hypoparathyroidism. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(8): 369-372.
- Oman Med J. A case report of basal ganglia calcification-A rare finding of Hypoparathyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(12): 1328.
- Jover-Díaz F, Pomares F, Matarranz M. Calcificaciones intracraneales extensas en el hipoparatiroidismo crónico. *Rev Neurol*. 2006; 42:61-62.
- Crespo Valades E, Blanco Jarava A, Malmierca Corral M. Calcificaciones cerebrales en hipoparatiroidismo idiopático crónico. *An Med Interna*. 2007; 24(2):102-103.
- Rastogi R, Beauchamp NJ, Ladenson PW. Calcification of the basal ganglia in chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4): 1476-1477.
- Abe S, Tojo K, Ichida K et al. A rare case of idiopathic Hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med*. 1996; 35(2): 129-134.
- Goel A, Bhatnagar MK, Vashishta A et al. Hypoparathyroidism with extensive intracranial calcification: a case report. *Postgrad Med J*. 1994; 70(830):913-915.
- Lira D. Calcificaciones cerebrales extensas y corea en hipoparatiroidismo probablemente posquirúrgico. *An Fac Med*. 2009; 70(2): 119-22.
- Adorni A, Lussignoli G, Geroldi G et al. Extensive brain calcification and dementia in postsurgical Hypoparathyroidism. *Neurology*. 2005; 65(9):1501.
- Gonçalves J, Oliveira T, Arantes F et al. Calcificações cerebrais por hipoparatiroidismo: considerações sobre o diagnóstico, longo tempo após a tireoidectomia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(6):1133-1137.
- Nicolas G, Guillin O, Borden A et al. Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcifications. *General Hospital Psychiatry*. 2012.
- Piñol-Ripoll G, Mauri-Llerda JA, De la Puerta I et al. Diagnóstico diferencial de las calcificaciones intracraneales. *Rev Neurol*. 2005; 41: 151-155.
- Marikou E, Patsalides AD. Intracranial calcifications. *Applied Radiology*. 2009;38(11):48-60.
- Sun MT, Yang SS, Juan CJ et al. Symmetrical brain calcifications. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(2):131-133.

Paroxismos de Inestabilidad Autonómica (Crisis Diencefálicas): Reporte de Caso y Revisión de Literatura

Autonomic Instability Paroxysms (Diencephalic crisis): Case Report and Literature Review

Diana Minot¹, Juan Ignacio Padilla Cuadra²

Resumen

La disfunción autonómica puede ser una manifestación de lesión del sistema nervioso central secundaria a tumores, traumatismo craneoencefálico, eventos cerebrovasculares e hidrocefalia. Clínicamente se puede presentar con episodios de hipertermia, hipertensión y posturas de extensión. Este cuadro ha recibido múltiples nombres incluyendo crisis diencefálicas, tormenta simpática, y más recientemente, paroxismos de inestabilidad autonómica con distonía (PIAD). Se describe un caso y se revisa la literatura disponible en relación con el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: disautonomía, paroxismos, crisis diencefálicas

Abstract

Autonomic dysfunction may be a clinical finding as a result of injury in the central nervous system due to tumors, trauma, stroke and hydrocephalus. The clinical presentation may include episodes of hyperthermia, hypertension and extension posturing. Such presentation has received multiple denominations including diencephalic seizures, sympathetic storm and more recently, paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID). We describe a typical case and review the available literature about its diagnosis and treatment.

Key words: dysautonomy, paroxysms, diencephalic crisis.

1. Residente de Neurocirugía, Hospital R. A. Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

2. Unidad de Neurocríticos, Hospital R. A. Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

Correspondencia: dminot24@yahoo.com

Introducción

La disfunción del sistema nervioso autónomo ha sido descrita como una manifestación que acompaña a las lesiones del sistema nervioso, tales como tumores, traumatismo, eventos cerebrovasculares e hidrocefalia¹. Dichas alteraciones pueden incluir episodios de hipertermia, hipertensión, diaforesis y suelen acompañarse de posturas de extensión de las extremidades². Este cuadro clínico ha recibido múltiples denominaciones, dentro de las que se incluyen crisis diencefálicas, tormenta simpática, disfunción autonómica, y más recientemente, paroxismos de inesta-

bilidad autonómica con distonía (PIAD)³. Se describe a continuación un caso que muestra el cuadro clínico compatible con dicha condición, además de que se ilustra su abordaje, diagnóstico y diversas opciones terapéuticas.

Descripción del caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 30 años, sin antecedentes de enfermedades médicas conocidas, con historia de un trauma testicular previo, quien consultó por un cuadro de 3 días de evolución de cefalea intensa occipital, sin otros síntomas asociados. En el examen físico se encontró una hemiparesia

izquierda y una masa pétreo en el testículo derecho. Se le realizó una radiografía de tórax en la cual se evidenciaron lesiones múltiples radioopacas en bala de cañón en ambos hemitórax (Ver Figura 1). Asimismo, se efectuó una tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste de tórax y abdomen, en la cual se observaron, además, dos lesiones metastásicas en hígado.



Figura 1. Radiografía de Tórax. Se observan múltiples lesiones redondeadas a nivel pulmonar (metástasis).

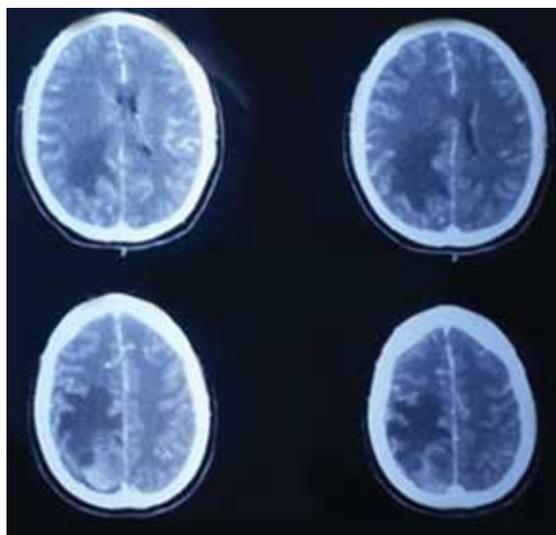


Figura 2. Tomografía axial de cerebro que muestra una lesión parietal parasagital derecha con importante edema perilesional.

Tanto en la TAC (Ver figura 2) como en la resonancia magnética de cerebro (RM), se encontró una lesión ocupante de espacio, de ubicación parietal parasagital derecha, con importante edema vasogénico circundante.

Además se apreciaron dos lesiones de menor tamaño, una parietal parasagital izquierda y otra frontal izquierda.

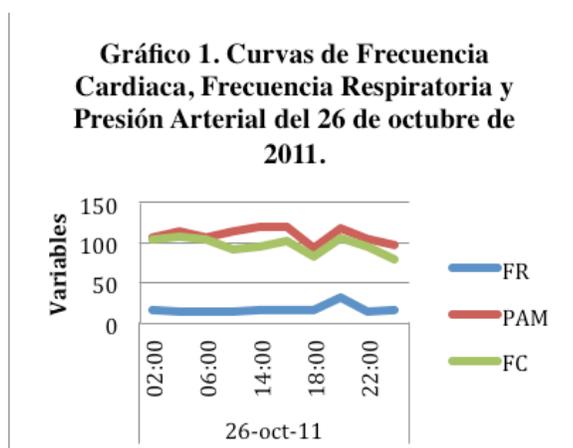
El paciente fue valorado por urología, y se tomó la decisión de realizar una orquidectomía radical derecha, para extirpar la masa encontrada, por la sospecha de neoplasia testicular con metástasis. Posterior al procedimiento quirúrgico, el paciente presentó un cuadro agudo de desorientación, empeoramiento de su hemiparesia izquierda, y relajación de esfínter vesical. Se realizó una nueva TAC de cerebro, en la cual se observó aumento del edema perilesional de la lesión inicial parietal derecha, con importante efecto de masa.

Después de aplicar tratamiento médico para el edema cerebral, el paciente mejoró su condición neurológica. Al día siguiente, fue sometido a craneotomía con resección parcial de la lesión principal; se usó una posición quirúrgica en sedestación. En el curso transoperatorio, el paciente tuvo una caída en la saturación de oxígeno y una interrupción súbita en el registro capnográfico, por lo que se sospechó embolismo aéreo. Lo anterior ameritó extracción de aire a través del acceso venoso central y electrocoagulación de terminales vasculares peritumorales.

En el quinto día posoperatorio, una vez suspendida la sedación pero aún con analgesia (morfina en dosis de 5 mg cada 6 horas) el paciente presentó un cuadro de diaforesis generalizada, taquicardia, movimientos tónicos en extensión de las extremidades, aumento de la presión en la vía aérea y asincronía con el ventilador. Se administró diazepam (10 mg c/6 h) y morfina en infusión (5mg c/h), ya que no estaba claro si se trataba de crisis diencefálicas o crisis convulsivas. Asimismo, se encontró un proceso infeccioso a nivel pulmonar.

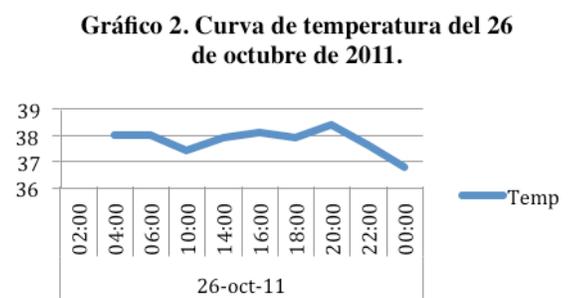
Posteriormente evoluciona hacia un estado de mutismo acinético, con apertura ocu-

lar espontánea, sin interacción con el medio, sin alguna respuesta motora a los estímulos nociceptivos. Dado lo anterior, se agregó al tratamiento médico bromocriptina (5mg c/6 h) y levodopa-carbidopa (125mg tid).



FR: frecuencia respiratoria, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca

El paciente persistió con episodios paroxícticos caracterizados por hipertemia, taquipnea, taquicardia, hipertensión arterial y posturas tónicas generalizadas, las cuales fueron interpretadas como crisis diencefálicas (Ver Gráfico 1 y 2). Se decidió añadir propranolol (20 mg tid). Además, se asoció un íleo adinámico, por lo que fue necesario suspender la administración de morfina.



Temp: Temperatura

La respuesta de las crisis diencefálicas fue poco satisfactoria con el uso y combinación de varios medicamentos, principalmente agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina y la levodopa/carbidopa, o bien la amantadina, por lo que se decidió suspender la administración de los mismos. Finalmente, se obtuvo la mejor respuesta clínica con la disminución la frecuencia e intensidad de las crisis utilizando fármacos antagonistas simpáticos, como propranolol (40mg tid), tizanidina (4mg c/ 8 h), clonazepam (0.55mg tid) y agregando analgesia con metadona (5mg c/ 12h).

Historia

En 1929, Penfield publicó el caso de un paciente con un tumor del foramen de Monro, con compresión del tálamo, quien presentó paroxismos a los cuales denominó epilepsia diencefálica⁴. Posteriormente, se demostró la ausencia de alteraciones corticales en el electroencefalograma (EEG), con lo que se descartó que se tratase de una forma de epilepsia; se trataba más bien de una forma de disfunción autonómica. Boeve sugirió el término tormenta simpática paroxísmica⁵. En 2004, Blackman et al propusieron la denominación de paroxismo de inestabilidad autonómica con distonía (PIAD)³.

Fisiopatología y Clínica

Desde el punto de vista fisiopatológico, el cuadro es producto de un desequilibrio del sistema nervioso autónomo que deriva en una descarga simpática incontrolada⁶. Se conoce que las alteraciones del mesencéfalo tienen repercusión directa sobre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, lo cual produce una liberación adrenérgica masiva. Algunos autores relacionan este fenómeno con la gravedad de la lesión (trauma craneo-

encefálico)⁶⁻⁹. Clínicamente, el cuadro se manifiesta con dilatación pupilar, crisis hipertensiva, hipertemia, taquicardia, diaforesis profusa y posturas distónicas en extensión. De no tratarse la crisis, la contracción muscular excesiva puede llegar a comprometer la ventilación e incluso generar rabdomiólisis¹⁰.

Baguley describió 3 fases en la evolución temporal de estas crisis. La primera, se da en los primeros días de la lesión causante. En el caso de traumatismo craneoencefálico, los pacientes suelen estar bajo sedación y analgesia. La segunda fase se presenta entre la segunda y cuarta semanas del evento desencadenante, es cuando las manifestaciones son más evidentes por la suspensión de sedantes. En la tercera etapa, los paroxismos, ya menos intensos, se catalogan tardíos, después de la cuarta semana de la lesión¹³.

Diagnóstico

De acuerdo con lo propuesto por Blackman et al, los criterios para realizar el diagnóstico incluyen³:

- a. Lesión cerebral severa.
- b. Temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$.
- c. Frecuencia cardiaca ≥ 130 latidos por minuto.
- d. Frecuencia respiratoria ≥ 40 respiraciones por minuto.
- e. Agitación.
- f. Diaforesis.
- g. Distonia (rigidez o posturas de decebreación).

Los episodios deben distinguirse de procesos infecciosos. Si es el caso, deben valorarse marcadores inflamatorios e intentar localizar el foco infeccioso. Otro cuadro a tomar en cuenta dentro del diagnóstico diferencial, es el síndrome neuroléptico maligno, que debe considerarse en aquellos pacientes con el antecedente de exposición a fármacos antipsicóticos, como el haloperido¹³. No debe

olvidarse, además, que el síndrome de abstinencia a drogas o medicamentos puede tener manifestaciones clínicas similares.

Tratamiento

Se han intentado numerosas modalidades de tratamiento farmacológico en este tipo de crisis. Los medicamentos más frecuentemente utilizados incluyen la morfina, la bromocriptina, el propranolol, la clonidina, el lorazepam u otras benzodiazepinas y el dantroleno.

Los agonistas opiodes, como la morfina y el fentanilo, son frecuentemente utilizados. La morfina induce analgesia. Esto puede actuar disminuyendo el dolor como desencadenante de activación simpática. Este grupo farmacológico tiende a disminuir la frecuencia cardiaca y respiratoria, lo cual es beneficioso en las crisis diencefálicas, pero debe cuidarse la bradicardia y la depresión respiratoria. La constipación puede limitar su uso, tal como sucedió con el paciente descrito. Asimismo, debe recordarse que la supresión de los opioides pueden causar un cuadro muy similar al PIAD.

La bromocriptina, un agonista dopaminérgico, ha sido otra opción frecuentemente utilizada. Este medicamento tiene el riesgo de inducir convulsiones y debe usarse con precaución en pacientes con falla renal o hepática.

El uso de bloqueadores adrenérgicos también ha sido recomendado, debido a la presencia de sobrecarga simpática. Se incluye principalmente al propranolol y al labetalol. Este último tiene un efecto bloqueador alfa y beta^{11,12}. La clonidina, un agonista alfa-2 adrenérgico, puede interrumpir el circuito de retroalimentación que perpetua la disfunción autonómica, reduce la presión arterial y tiene un efecto estabilizador del comportamiento, además de causar sedación.

Siempre dentro de las opciones terapéuticas, se puede mencionar como mecanismo farmacológico opcional, la estimulación de receptores GABAérgicos, como el midazolam y otras benzodiazepinas (GABA-A agonistas) o el baclofeno (GABA-B agonista). Cuny describió el uso de baclofen intratecal para el control de la disautonomía¹⁴.

Los antagonista dopaminérgicos como la clorpromazina pueden ser también útiles para el manejo de la hipertermia, con el riesgo de producir manifestaciones extrapiramidales. El relajante muscular dantroleno puede ser útil en la disminución de la distonía muscular, además de reducir reflejos somatosimpá-

tico a nivel espinal. Por otra parte, Baguley et al demostraron la utilidad de la gabapentina en el control de estas crisis¹⁶.

En fin, se han utilizado múltiples fármacos con respuestas variables y es común la necesidad de combinar varios medicamentos. La escogencia de una u otra opción depende de las manifestaciones clínicas predominantes, las condiciones predeterminadas de cada paciente y también de los efectos adversos que se presenten. En la Tabla 1 se resumen las principales opciones terapéuticas disponibles para el abordaje de las crisis diencefálicas o PIAD.

Tabla 1. Medicamentos comúnmente utilizados en el manejo del PIAD

Fármaco	Tipo de Fármaco	Dosis recomendada	Efectos Adversos
<i>Bromocriptina</i>	Agonista dopaminérgico	1.25 mg bid hasta una dosis total de 10-40 mg/d	Hiperprolactinemia Confusión mental Disquinesia
<i>Clonidina</i>	Agonista alfa-2 adrenérgico	0.2-2.2 mg/d en dosis divididas	Sedación Hipotensión Hipertensión por rebote
<i>Dantroleno</i>	Disociación muscular por interferencia con liberación de calcio en retículo sarcoplásmico	25 mg/día VO en 2-4 dosis hasta un máximo de 400 mg	Hepatotoxicidad Somnolencia Debilidad generalizada
<i>Lorazepam</i>	Agonista del receptor GABA	2-4 mg cada 4-8 horas	Somnolencia
<i>Morfina</i>	Opiáceo	2.5-10 mg cada 4-6 horas	Depresión respiratoria Íleo Retención urinaria Prurito Hipotensión
<i>Propranolol</i>	Beta-2-bloqueador	10-20 mg 2 a 4 cada día	Bradicardia Debilidad Broncospasmo

Conclusión

Los paroxismos de inestabilidad autonómica con distonía son una entidad que debe ser reconocida y tratada oportunamente para

evitar sus complicaciones. No existe una forma única de abordaje terapéutico y frecuentemente es necesario combinar fármacos y decidir la mejor alternativa según respuesta y efectos adversos.

Contribuciones

Los autores declaran participación equitativa en el manejo clínico del caso, recavación de información y elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

- Rodríguez N, Febrer A, Meléndez M. Disfunción autonómica en el niño con traumatismo craneoencefálico. *Rev Neur* 2006; 43(3): 143-146.
- Fernández-Ortega JF, Prieto-Palomino A, Muñoz-López A et al. Crisis disautonómicas en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos tras traumatismo craneoencefálico grave. *Rev Neurol* 2004; 39(4): 715-718.
- Blackman JA, Patrick PD, Buck ML et al. Paroxysmal Autonomic Instability With Dystonia After Brain Injury. *Arch Neurol* 2004; 61: 321-328.
- Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psych* 1929; 22: 358-374.
- Boeve BF, Wijdicks EFM, Benarroch EE et al. Paroxysmal sympathetic storms (“diencephalic seizures”) after severe head injury. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 148-152.
- Carmel PW. Vegetative dysfunctions of the hypothalamus. *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 75: 113-21.
- Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG. Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. *Neurosurgery* 1981; 8:10-4.
- Hortnagl H, Hammerle AF, Hackl JM et al. The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. *Intensive Care Med* 1980; 6: 169-77.
- Pranzatelli MR, Pavlakis SG, Gould RJ et al. Hypothalamic midbrain dysregulation syndrome: hypertension, hyperthermia, hyperventilation, and decerebration. *J Child Neurol* 1991; 6: 115-22.
- Lemke D. Sympathetic storming after severe traumatic brain injury. *Crit Care Nurse* 2007; 27: 30-37.
- Jin Oh S, Kyung Hong Y, Song EK. Paroxysmal Autonomic Dysregulation with fever that was controlled by propranolol in a brain neoplasm patient. *Kor J Intern Med* 2007; 22: 51-54.
- Do D, Sheen VL, Bromfield E. Treatment of paroxysmal sympathetic storm with labetalol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 832-833.
- Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KI et al. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 39-43.
- Cuny E, Richer E, Castel JP. Dysautonomia syndrome in the acute recovery phase after traumatic brain injury: relief with intrathecal baclofen therapy. *Brain Inj* 2001; 15: 917-925.
- Ramdhani N, Sikma M, Witkamp et al. Paroxysmal autonomic instability with dystonia in a patient with tuberculous meningitis: a case report. *J Med Care Reports* 2010; 4: 304-309.
- Baguley IJ, Heriseanu RE, Gurka JA et al. Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 539-541.

Primer reporte en Costa Rica de tumor fibroso solitario benigno con afección del sistema nervioso central

First case report in Costa Rica of a benign solitary fibrous tumor with central nervous system involvement

Ricardo Murillo Álvarez¹

Resumen

El tumor fibroso solitario benigno es una lesión poco común, originado de tejido mesenquimal, con una alta tasa de recurrencia^{1,2}. Sus descripciones se remontan principalmente a las últimas dos décadas, por tanto las características biológicas siguen siendo en gran parte desconocidas.^{3,4} Existen pocos reportes de casos con afección del sistema nervioso central (SNC). Solamente se puede distinguir de otras lesiones por inmunohistoquímica, ya que la clínica, las neuroimágenes, e histología, no permiten crear una diferencia en relación a otras tumoraciones intracraneales⁵. Se presenta el caso de una paciente femenina, con una lesión intracraneal de localización meníngea, en la convexidad parietotemporal derecha, que fue diagnosticada como el primer caso costarricense con diagnóstico confirmado de tumor fibroso solitario benigno (TFSB).

Palabras clave: tumor fibroso solitario, tumor meníngeo, meningioma

Abstract

Benign solitary fibrous tumor is an uncommon lesion, originated in the mesenchymal tissue and with a high rate of recurrence^{1,2}. Biologic characteristics remain largely unknown, because it began to be described just in the past two decades^{3,4}. Only a few case reports describe central nervous system (CNS) involvement. It is distinguishable from other tumors only by immunohistochemistry, as the clinical features, neuroimaging and conventional histology do not offer differential characteristics⁵. This is a case of a female patient with an intracranial lesion, located in the meninges of the parietal-temporal right region. This is the very first confirmed Costa Rican case of a benign solitary fibrous tumor (BSFT).

Key words: solitary fibrous tumor, meningeal tumor, meningioma

Introducción

El tumor fibroso solitario benigno (TFSB) es una entidad neoplásica rara, formado por células fusiformes. Fue reconocida inicialmente en la pleura visceral en 1931, siendo esta su localización típica, con mayor prevalencia en mujeres⁶. Al principio se

describió un origen fibroblástico mesotelial, sin embargo, debido a su aparición en sitios extrapleurales, se discutía que su origen podría ser miofibroblástico. Hoy esta claro su origen, derivado de células mesenquimales y no mesoteliales⁷. Sin embargo, no fue sino hasta 1996 en que se definió el TFBSBM como una entidad nosológica propia.

El objetivo de un diagnóstico adecuado

1. Médico Residente del Servicio de Neurocirugía, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

Correspondencia: dr_murillo@hotmail.com

es descartar otras entidades morfológicamente muy similares, pero con un comportamiento biológico más agresivo y que por ende, requieren de un manejo diferente. Esta confirmación se debe realizar mediante inmunohistoquímica^{7,24}.

En este artículo se describen algunas características imagenológicas, histológicas e inmunohistoquímicas que hacen al TFSBM distinguible del típico meningioma fibroso y de otras lesiones intracraneales.

Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 72 años de edad, ama de casa, diestra, con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial crónica y dislipidemia, ambas en tratamiento; con antecedentes quirúrgicos de histerectomía abdominal 20 años previos al internamiento actual.

Ingresó con historia de cefalea hemicraneal derecha persistente, progresiva en intensidad, de 6 meses de evolución, mientras que en las últimas semanas agregó periodos de desorientación. La exploración neurológica no evidenció focalización motora, sensitiva ni trastornos de cognición. Sin embargo, las pruebas neurosicológicas demostraron déficit de atención importante, parafasias, bradipsiquia, así como alteraciones en la memoria de trabajo.

Las imágenes de tomografía axial computada (TAC) evidenciaron una gran lesión intracraneal hiperdensa, ubicada en la convexidad parietal y la fosa temporal del lado derecho, con efecto de masa importante sobre la superficie cortical, con leve edema adyacente. Al administrar medio de contraste, la captación y reforzamiento de la lesión fue intensa y homogénea, y se documenta claramente la compresión sobre el encéfalo; características que sugerían un origen extraxial (Ver figuras 1 y 2).



Figuras 1 y 2. TAC de cerebro con medio de contraste, dos cortes. Se aprecia una lesión hiperdensa temporo-parietal derecha, tiene ávido refuerzo con medio de contraste, con edema perilesional circundante y marcado efecto de masa, que colapsa parcialmente el ventrículo lateral derecho.

Se le realizó craneotomía y resección completa de la lesión tumoral en un tiempo quirúrgico, donde se logró apreciar una lesión blanquecina, duroelástica, lobulada y poco vascularizada, adherida a la duramadre de la convexidad (Ver figuras 3 y 4).





Figuras 3 y 4. TAC postquirúrgico con medio de contraste, evidencia el lecho quirúrgico temporoparietal derecho, así como la completa resección de la lesión.

Características clínicas e histológicas

El TFSB se presenta principalmente en adultos entre la sexta y séptima décadas, con una prevalencia ligeramente mayor en mujeres⁷.

Este tumor se caracteriza por ser de localización primaria en mediastino y pleura visceral. Presenta dos variantes: la benigna (más frecuente) y otra con malignidad asociada. Su ubicación primaria en sistema nervioso central es infrecuente, con menos de 250 casos reportados a nivel mundial, de los cuales cerca de cien corresponden a localización meníngea. Algunas otras lesiones pueden ser intraventriculares, en fosa posterior o que comprometen las raíces nerviosas de los pares craneales. Los casos más raros afectan el nivel radicular espinal. Solo una quinta parte de los casos con afección del SNC corresponden a lesiones intraespinales, mayormente en las regiones cervical y dorsal¹².

El síntoma más común de presentación es la cefalea. Puede haber déficits focales relacionados con la localización de la lesión, los cuales usualmente se manifiestan como debilidad motora, síndrome de hipertensión intracraneal por el efecto de masa, déficits cognitivos y de memoria, alteración de la

conciencia, entre otros.

El diagnóstico diferencial de este tipo de tumor en su ubicación extrapleural, abarca un gran número de lesiones que comparten dicho patrón citoarquitectural. No obstante, en SNC hay dos tumores que típicamente deben ser considerados clásicos en el diagnóstico diferencial: el schwannoma y el hemangiopericitoma, este último con singular relevancia.

En relación con el schwannoma, este es considerado como un importante diagnóstico diferencial debido a que las zonas histológicas convencionales con patrón fusocelular entre ambos tumores son en muchas ocasiones indistinguibles. Con respecto al hemangiopericitoma, estos presentan un patrón hemangiopericitoides frecuente. Esta es la razón por la cual el TFSB fue considerado parte de la familia del hemangiopericitomas antes del advenimiento de la inmunohistoquímica. Actualmente se sabe que el patrón hemangiopericitoides lo comparten varias lesiones tumorales, entre las que figuran los TFSB⁷.

Macroscópicamente, esta suele ser una neoplasia sólida bien circunscrita, en la mayoría de los casos en contacto con las meninges. Microscópicamente se caracteriza por presentar células fusiformes, de núcleo oval y citoplasma eosinófilo^{1,9}, que se distribuyen en áreas con fibras colágenas que se entrecruzan y alternan con focos hipocelulares (que representan simultáneamente las zonas de baja intensidad en imágenes de resonancia magnética en secuencia T2). Hay otras zonas que muestran gran densidad celular, acompañadas de un patrón vascular en “cuerno de ciervo” (áreas de mayor intensidad en las imágenes de T2). La citoarquitectura se caracteriza por bandas prominentes de tejido colágeno en forma de fascículos ondulantes (Ver Figura 5)³. Histológicamente, el TFSB no es distinguible de otras neoplasias, incluso la tinciones de hematoxilina-eosina se muestran similares a otras tumoraciones como el

meningioma fibroso, el hemangiopericitoma o el schwannoma, como ya se ha mencionado¹⁰.

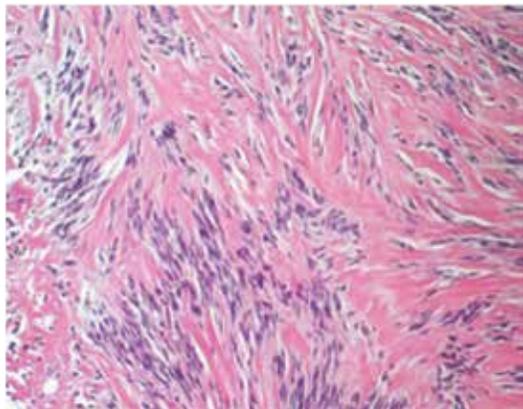


Figura 5. Aspecto histológico del TFSB con hematoxilina eosina. Nótese las células fusiformes y núcleos alargados (color violeta), entremezcladas con bandas ondulantes de colágeno (color rosado).¹⁶

Inmunohistoquímica

El perfil inmunohistoquímico es el que realmente distingue el diagnóstico. Los antígenos CD34 y CD 99 son positivos de forma fuerte y difusa entre el 80 y el 100% de los casos¹. Tienen además una fuerte reacción para la vimentina; sin embargo, son negativos para el marcador EMA y S-100 (el meningioma fibroso y el hemangiopericitoma suelen mostrar leve o ninguna reacción al CD-34, y son fuertemente positivos para EMA)^{10,25}.

El meningioma fibroblástico suele mostrar positividad para EMA y también para receptores de estrógenos. Mientras tanto, los TFSB no expresan EMA ni receptores estrogénicos. El Schwannoma muestra positividad característica para S-100, proteína que tampoco es expresada por los TFSB. El hemangiopericitoma es positivo para marcadores vasculares como el factor VIII y el factor XIIIa, que también pueden ser expresados por los TFSB. Los tumores fibrosos solitarios muestran inmunorreactividad para CD34, característicamente difusa e intensa. Esto puede observarse también en hemangiopericitomas

y meningiomas fibroblásticos, pero en forma mucho más débil y no difusa⁹. La tinción de inmunohistoquímica muy intensa para p53 puede indicar replicación tumoral importante, lo que puede ayudar también en la diferenciación²⁴.

Neurorradiología

Las neuroimágenes iniciales y los hallazgos intraoperatorios macroscópicos sugieren la presencia de un meningioma, hemangiopericitoma, schwannoma, neurofibroma y menos frecuentemente, un fibrosarcoma^{2,3}.

No existen hallazgos patognomónicos radiológicos. La TAC no contrastada evidencia una lesión con ligero aumento de la densidad en relación al parénquima cerebral adyacente. Presenta una importante captación del contraste yodado.

La lesión en resonancia magnética (RM) en secuencia T1 suele ser iso o hipointensa, pero es característica la heterogeneidad intratumoral en secuencias ponderadas T2, con dos porciones claramente diferentes, el llamado patrón intratumoral en “ying-yang” o “blanco y negro”, donde una zona presenta hipointensidad y otra es francamente hiperintensidad^{4,5,11}. La captación del gadolinio es homogénea e intensa en todo el tumor (Ver Figura 6)^{4,26}.

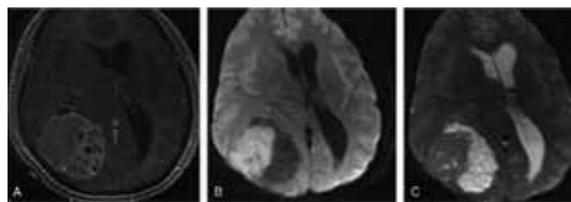


Figura 6. Imagen de RM de TFSB Parietooccipital derecho de gran volumen. Se evidencian diferentes secuencias de imagen de la misma lesión: A) Secuencia T1 con contraste, B) Secuencia FLAIR y C) Secuencia T2 de la lesión. En ellas se aprecia su clásico patrón en “Ying-Yang” (flechas).²⁶

Las lesiones en su amplia mayoría son de ubicación supratentorial y en menos casos se localizan en fosa posterior. Ocasionalmente pueden asociar un quiste peritumoral (en menos de 10% de los casos) y carecen de calcificaciones. Eventualmente pueden presentar invasión a hueso adyacente; la mayoría de los casos reportados han demostrado también un engrosamiento de la duramadre contigua al tumor, e incluso algo parecido a una cola dura¹⁴. La angiografía demuestra dilatación displásica de los vasos tumorales y un reforzamiento difuso de la lesión por el contraste, donde queda la evidencia su alta vascularidad. No se demuestran comunicaciones arterio-venosas. Tampoco es frecuente el drenaje venoso temprano⁴.

Tratamiento

La cirugía es la primera línea de tratamiento y el residuo quirúrgico es el principal factor pronóstico^{3,12}. La resección completa está relacionada con un adecuado control local y probablemente con la curación del paciente^{2,5,8}.

La radioterapia estereotáctica se emplea como tratamiento adyuvante. Está indicada en casos de resecciones subtotales, o en recurrencias irresecables². Sin embargo; el papel de la misma a mediano y largo plazo no está claro y quedan aún por aclarar sus beneficios. Así mismo, los escasos reportes existentes no permiten evaluar el rol de la quimioterapia, aunque recientemente se han visto resultados alentadores a mediano plazo con los inhibidores de factor de crecimiento vascular endotelial^{13,14,15}.

Pronóstico

La recurrencia es esperable, principalmente ante la resección incompleta¹⁶. La presencia de histología atípica es otro factor

pronóstico de recaída^{1,2}. No se han descrito metástasis a distancia en las formas benignas, pero es posible la diseminación y siembra de células a través de líquido cefalorraquídeo (LCR)^{3,5}.

La historia natural no está completamente clara y el seguimiento en los diferentes reportes es corto o no específico para la mayoría de los casos, como para poder conocer su evolución a largo plazo. Por lo tanto, se sugiere el seguimiento periódico en el término mediano y largo, especialmente para los casos de resección incompleta¹⁶. Sin embargo, es evidente que su curso suele ser lento, indolente y claramente no agresivo. La sobrevida descrita es del 100% en los pacientes en 5 años de seguimiento^{3,4}.

Conclusión

El TFSB es una entidad nosológica poco frecuente en los reportes de literatura mundial. En este artículo se ha revisado el primer caso confirmado por anatomía patológica e inmunohistoquímica en el Hospital México, y se han revisado además las características clínicas y radiológicas de esta tumoración, así como su comportamiento natural y la respuesta al tratamiento quirúrgico.

Contribuciones

Los autores declaran participación equitativa en el manejo clínico del caso, recavación de información y elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Chen H, Zeng XW, et al. Solitary fibrous tumor of the central nervous system: a clinicopathologic study of 24 cases. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2012; 154(2): 237-248.

2. Bisceglia M, Galliani C, et al. Solitary fibrous tumor of the central nervous system: a 15-year literature survey of 220 cases (August 1996-July 2011). *Advances in Anatomic Pathology* 2011; 18(5): 356-392.
3. J.M. Saceda-Gutiérrez; A.J. Isla-Guerrero. Tumor fibroso solitario meníngeo: descripción de tres casos y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 2007; 18: 496-504.
4. Weon YC, Kim EY, Kim HJ et al. Intracranial solitary fibrous tumors: imaging findings in 6 consecutive patients. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1466-9.
5. Kim Ka, Gonzalez I. Unusual presentations of cerebral solitary fibrous tumor: report of four cases. *Neurosurgery* 2004; 54(4): 1004-1009.
6. Susana Ferra, Dario Sanabria, Lillian Colón. Tumor Fibroso Solitario De Las Meninges. Reporte De Un Caso, Universidad De Puerto Rico Cuba. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica.
7. Leonardo-Jorge D, Ramos-Salazar P, Millán-Ruiz V et al. Tumor fibroso solitario. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de 18 casos de localización extrapleural. *Rev Lat Patol* 2010; 48(2): 73-81.
8. Caroli E, Salvati M. Solitary fibrous tumors of the meninges: report of four cases and literature review. *Neurosurg Rev* 2004; 27(4): 246-51.
9. F. Alameda, J Lloreta et al. Tumor fibroso solitario meníngeo. *Rev Esp Patol* 2002; 35 (4): 547-50.
10. Silva-Morales F, Trujillo-Ojeda HM, Ibarra de la Torre A et al. Tumor fibroso solitario de orbita como caso inusual de proptosis. *Arch Neurocienc (Mex)* 2006; 11(1): 52-55.
11. Lorite-Diaz N, Pedraza S. Tumor fibroso solitario meníngeo del surco olfatorio. *Radiología* 2010; 52(6): 587-588.
12. Bouvier C, Métellus P. Solitary fibrous tumors and hemangiopericytomas of the meninges: overlapping pathological features and common prognostic factors suggest the same spectrum of tumors. *Brain Pathol* 2012; 22(4): 511-21.
13. Stacchiotti S, Negri T. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3171-9.
14. Metellus P, Bouvier C. et al. Solitary fibrous tumors of the central nervous system: clinicopathological and therapeutic considerations of 18 cases. *Neurosurgery* 2007; 60(4): 715-22.
15. Nakahara K, Yamada M, et al. Stereotactic radiosurgery as adjuvant treatment for residual solitary fibrous tumor. Case report. *J Neurosurg* 2006; 105(5): 775-776.
16. E. Kasper, S Boruchow. "Hitting all the right markers to save a life" Solitary fibrous tumors of the central nervous system: cases series and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2012; 3:83.
17. Reames DI, Mohila CA, et al. Treatment of intracranial solitary fibrous tumor with gamma knife radiosurgery: report of two cases and review of literature. *Neurosurgery* 2011;69(4):1023-1028.
18. Ritz R, Roser F. Recurrence and increased proliferation rate of a solitary fibrous tumor in the central nervous system: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2005;24(6):252-6.
19. Perry A, Scheithauer BW, Nascimento AG. The immunophenoty-

- pic spectrum of meningioma and hemangiopericytoma: a comparison with fibrous meningioma and solitary fibrous tumor of meninges. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(11):1354-60.
20. Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento AG et al. Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1996; 106(2):217-24.
21. Ng HK, Choi PC, Wong CW et al. Metastatic solitary fibrous tumor of the meninges. Case report. *J Neurosurg* 2000; 93(3): 490-3.
22. Castilla EA, Prayson RA, Stevens GH, Barnett GH. Brain-invasive solitary fibrous tumor of the meninges: report of a case. *Int J Surg Pathol* 2002; 10(3): 217-21.
23. Lo CP, Chen CY, Lin CK et al. Parasellar solitary fibrous tumor of meninges: magnetic resonance imaging features with pathologic correlation. *J Neuroimaging* 2004; 14(3): 281-4.
24. Benoit M, Janzer RC, Regli L. Bi frontal solitary fibrous tumor of the meninges. *Surg Neurol Int* 2010; 1:35.
25. Suzuk SO, Fukui M, Nishio S, Iwaki T. Clinicopathological features of solitary fibrous tumor of the meninges: An immunohistochemical reappraisal of cases previously diagnosed to be fibrous meningioma or hemangiopericytoma. *Pathol Int* 2000; 50(10): 808-17.
26. Xiao-Qiang W, Qing Z, Shi-Ting L et al. Solitary Fibrous Tumors of the Central Nervous System: Clinical Features and Imaging Findings in 22 Patients. *J Comp Assist Tomogr* 2013; 37(5): 658-665.

Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson: Hallazgos electroencefalográficos, radiológicos y clínicos de un caso y revisión de la bibliografía

Dyke-Davidoff-Masson syndrome: a case's electroencephalographic, radiologic, clinical and literature review

Lionel García-Chinchilla¹

Resumen

El síndrome de Dyke-Davidoff-Masson o Hemiatrofia Cerebral posee las variantes congénita y adquirida, y se caracteriza por manifestaciones clínicas y radiológicas que son consecuencia de una serie de procesos que llevan a lesión cerebral en el periodo intrauterino, o en el periodo de infancia temprana, y que provocan la hipoplasia o la atrofia de un hemisferio cerebral. Generalmente, como factores etiológicos se postulan lesiones a nivel cerebral como trauma, inflamación, condiciones isquémicas o hemorrágicas y malformaciones vasculares. Su presentación es variable y depende de la extensión y del momento de la lesión cerebral, y consiste en crisis convulsivas, asimetría facial, hemiparesia contralateral, retardo mental o alteración del aprendizaje, trastornos del lenguaje, además de engrosamiento de la bóveda craneal y de dilatación de los senos frontal y etmoidal ipsilaterales, con o sin prominencia o de los surcos en el hemisferio cerebral afectado. Una historia clínica adecuada, con un examen físico completo y los hallazgos radiológicos y electroencefalográficos proveen el diagnóstico correcto. Su tratamiento consiste en el manejo a largo plazo a través del control de las convulsiones, fisioterapia, terapia ocupacional y terapia del lenguaje. Se presenta el reporte de un caso de hemiatrofia cerebral primaria, cuyas manifestaciones clínicas se presentaron precozmente.

Abstract

Dyke-Davidoff-Masson syndrome or Cerebral Hemiatrophy has congenital and acquired variants, and is characterized by clinical and radiological manifestations that result from a series of processes that lead to brain injury in the intrauterine period or in the period of early childhood, and causes atrophy or hypoplasia of the cerebral hemisphere. Generally, postulated etiological factors of cerebral lesions are trauma, inflammation, ischemic or hemorrhagic conditions and vascular malformations. Its presentation is variable and depends on the extent and timing of brain injury, and involves seizures, facial asymmetry, contralateral hemiparesis, mental retardation or learning impairment, language disorders, as well as thickening of the cranial vault and hyperpneumatized ipsilateral frontal and ethmoidal sinuses, with or without prominence of sulci in the affected cerebral hemisphere. A careful history, a complete physical examination and radiological and electroencephalographic findings provide the correct diagnosis. Its treatment involves long-term management through control of seizures, physiotherapy, occupational therapy and speech therapy. It is shown a case report of primary cerebral hemiatrophy, whose clinical manifestations presented early.

1. Médico Residente de Neurología. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social

Correspondencia a: lionelgachin@gmail.com

Palabras clave: Síndrome de Dyke Davidoff Masson, hemiatrofia, hipoplasia, hemiparesia, convulsión, electroencefalografía

Key words: Dyke-Davidoff-Masson syndrome, Hemiatrophy, Hypoplasia, Hemiparesis, Seizure, Electroencephalography.

Introducción

La hemiatrofia cerebral, o síndrome de Dyke-Davidoff-Masson, es una entidad clínico-radiológica que es consecuencia de una serie de procesos congénitos o adquiridos perinatalmente o en forma temprana en la etapa infantil, que dan lugar a la hipoplasia o a la atrofia de un hemisferio cerebral. Es una condición infrecuente que ha sido reportada en algunas revistas⁽¹⁾ y que inclusive no se documenta en todo libro de texto aún especializado en Epilepsia infantil, y se refleja en los hallazgos del estudio de Zilkha consistente en la revisión de 5 000 tomografías computarizadas de cerebro durante 2 años, las que solo documentaron 10 casos con hemiatrofia cerebral.⁽²⁾ Se reporta un caso clínico que representa la primera descripción del síndrome de Dyke-Davidoff-Masson en Costa Rica.

Caso clínico

El caso clínico que se reporta trata de un niño de 4 años edad, de raza negra, quien es producto de una primera gestación, con control prenatal adecuado, embarazo de término, sin datos de sufrimiento fetal, cuyo parto fue por vía vaginal, no requirió reanimación, con peso al nacer de 2 850 gramos, circunferencia cefálica de 31 centímetros (por debajo de 3 desviaciones estándar para edad y sexo del niño), y APGAR 9-9; sin historia de sepsis al sistema nervioso central, ni de crisis convulsivas febriles ni de trauma craneoencefálico. Es portador del rasgo falciforme heterocigoto HbAS, al igual que su padre. Desde su nacimiento se documentan microcefalia, asimetría facial y hemiparesia izquierda, con tomografía computarizada inicial que es re-

portada con atrofia del hemisferio cerebral derecho. A partir de los 4 meses de nacido se refiere que presentaba movimientos de torsión del cuello luego de que comía, y a partir del año de edad inician paroxismos focales complejos diarios o cada dos días consistentes en pérdida de la reactividad con mirada fija, movimientos oculares a los lados, chupeteo, deglución repetitiva, sin aumento del tono muscular ni cambios en la postura, con una duración menor a 1 minuto, aunque luego quedando dormido por varias horas. Se le realizó electroencefalograma al año de edad que se reportó con presencia de ondas agudas hemisféricas izquierdas y asimetría de voltaje. Recibió tratamiento inicialmente con carbamazepina y en la actualidad recibe valproato de sodio junto con lamotrigina, con adecuada respuesta al lograr una disminución de las crisis desde una frecuencia de día de por medio hasta estar libre de ellas por 2 meses al momento de la confección de este reporte. Ha presentado retardo en el desarrollo psicomotor, con dificultad para movilizar el hemicuerpo izquierdo, asociado a déficit atencional, por lo que está en control con servicios de terapia física, de terapia ocupacional y de estimulación temprana, logrando avances en sus habilidades motoras. Actualmente, al examen físico se documentan asimetría facial derecha, parálisis facial central izquierda, hemiparesia izquierda, hiperreflexia en extremidades izquierdas, presencia del signo de Babinski al lado izquierdo, y marcha espástica, requiriendo ayuda de una férula en el miembro inferior izquierdo.

Dentro de los estudios realizados y a cuyas imágenes se pudo acceder, la resonancia magnética (RM) de cerebro documenta cambios de hemiatrofia cerebral derecha, con

trastorno de la migración temporal occipital lateral derecha, asociado a una disminución del calibre de la arteria cerebral media derecha. Ver figuras 1-4.

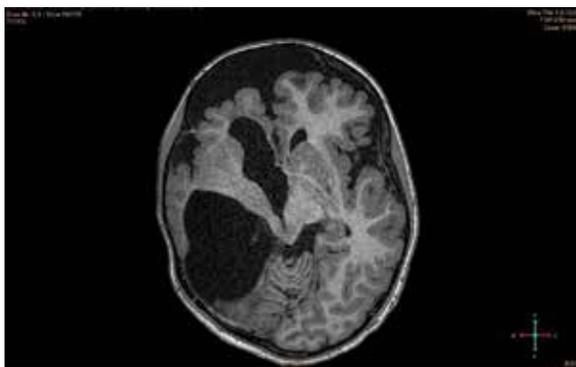


Figura 1. Resonancia Magnética de cerebro, secuencia T1, corte axial que muestra hipoplasia hemisférica derecha, sin surcos prominentes, y con dilatación ventricular lateral derecha severa.

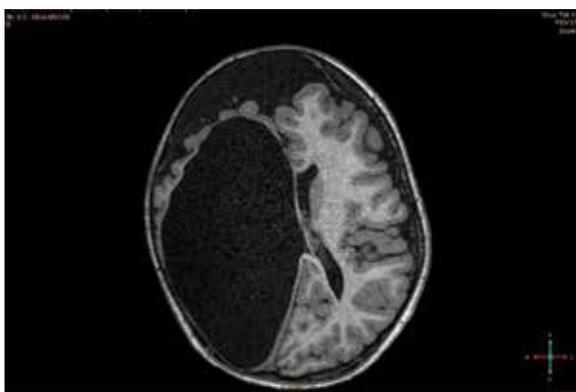


Figura 2. Resonancia Magnética de cerebro, secuencia T1, corte axial que muestra hipoplasia severa hemisférica derecha, con ventriculomegalia compensatoria y además desviación de parte del hemisferio cerebral izquierdo hacia la derecha.



Figura 3. Resonancia Magnética de cerebro, secuencia T1, corte coronal que muestra en hemisferio derecho hipoplasia, ausencia de surcos prominentes y dilatación compensatoria del ventrículo lateral.

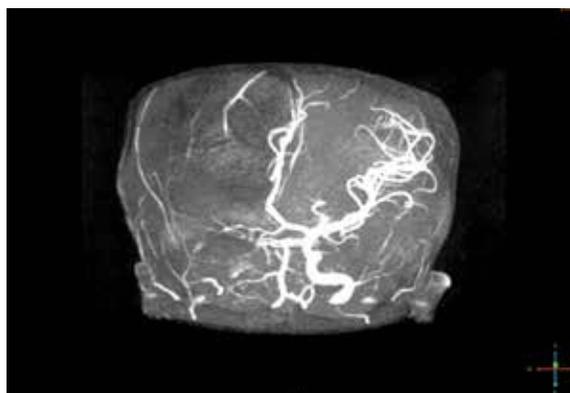


Figura 4. Angioresonancia de cerebro que muestra hipoplasia de la arteria cerebral media derecha.

El electroencefalograma en sueño realizado a los 3 años de edad se reporta con desestructuración y ondas lentas derechas, con algunas ondas agudas de gran voltaje en regiones temporales derechas principalmente. Ver figuras 5-6.

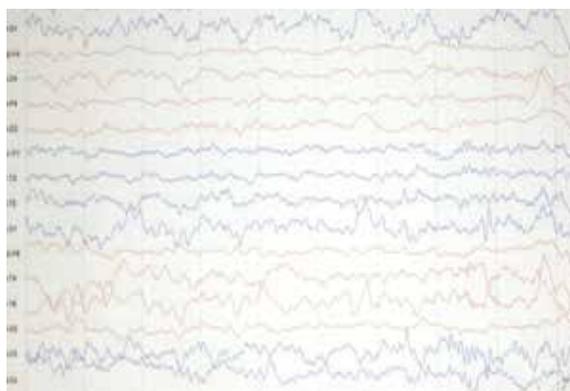


Figura 5. Electroencefalograma en sueño que muestra actividad lenta derecha, algunas ondas agudas temporales derechas y husos del sueño izquierdos. Además la diferencia de amplitud es evidente en áreas posteriores.

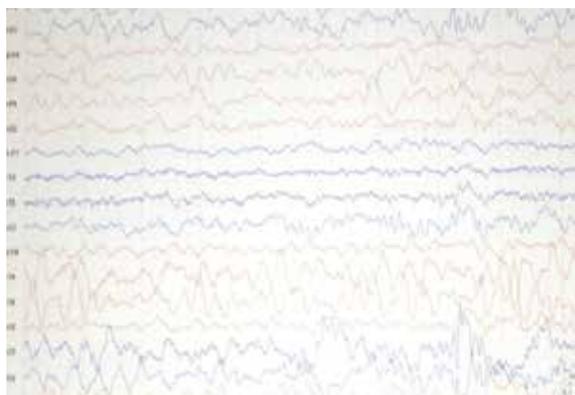


Figura 6. Electroencefalograma en sueño que muestra ondas agudas de gran voltaje en regiones temporales derechas principalmente

Discusión

En 1933, partiendo de una serie de 9 pacientes con hemiparesia, convulsiones, asimetría facial y retardo mental, los autores Dyke, Davidoff, y Masson describen por primera vez las características clínicas, radiológicas y pneumoencefalográficas del síndrome designado con sus epónimos,⁽³⁾ también denominado hemiatrofia cerebral,^(4,5) como engrosamiento de la bóveda craneal y dilatación de los senos frontal y etmoidal ipsilaterales.⁽⁶⁾ Desde entonces, pocos casos pediátricos se han reportado.⁽⁷⁾

La patogénesis se piensa que se origina a partir de una lesión cerebral secundaria a trauma, inflamación, malformaciones u oclusiones vasculares de la arteria cerebral media.⁽¹²⁾ El mecanismo de atrofia cerebral es poco claro, pero se plantea la hipótesis de que los episodios isquémicos secundarios a una variedad de distintas causas reducen la producción de factores neurotróficos cerebrales, lo que llevaría a la atrofia cerebral.⁽¹⁾

Existen dos tipos de hemiatrofia cerebral, el tipo congénito, primario o infantil y el tipo adquirido o adulto⁽⁴⁾, distinción realizada en 1939 por Alpers y Deal.⁽⁶⁾ La variante congénita no posee un factor etiológico aparente o claro, y puede ser secundaria a procesos

in útero prenatales o perinatales que llevan a una oclusión vascular, como infecciones, infarto cerebral por oclusión de la arteria cerebral media, y malformaciones vasculares de la circulación arterial cerebral unilateral.⁽⁹⁾ La variante adquirida se da por procesos que llevan a daño al sistema nervioso central ya sea en la etapa perinatal tardía o luego, inclusive hasta los 3 años de vida, como el trauma cerebral al nacer, la anoxia o la hipoxia, la infección, las anormalidades vasculares de la circulación cerebral, la coartación del arco medio aórtico que lleva en forma crónica a disminución del flujo carotideo, los estados isquémicos, el sangrado intracraneal, los tumores cerebrales, y la crisis febril prolongada.^(4,5,7,8,10,11) En el tipo congénito, los síntomas aparecen al nacer o al poco tiempo después,^(1,9) mientras que en el tipo adquirido las manifestaciones aparecen desde los 9 meses hasta varios años luego de que el daño cerebral se haya establecido.^(1,7,8)

Según Hageman et al, ya que la hemiatrofia cerebral primaria es en realidad una falta de desarrollo cerebral más que atrofia, el término hemi-hipoplasia o hipoplasia unilateral cerebral es más apropiado.⁽⁷⁾

Los hallazgos craneales típicos se desarrollan cuando el insulto al cerebro ocurre durante los primeros 18 meses a 3 años de vida,^(7,9) ya que el cerebro alcanza la mitad de su tamaño adulto durante el primer año de vida y alcanza tres cuartos de ese tamaño al final del tercer año; conforme el cerebro fracasa en crecer apropiadamente, las estructuras óseas vecinas tienden a dirigir su crecimiento hacia adentro al no oponerse la presión cerebral normal esperable, lo que explica el aumento de los senos paranasales, la mayor anchura del espacio diploico y las elevaciones del ala mayor del esfenoides y de la cresta petrosa en el lado afectado.⁽⁷⁾

Los hallazgos patológicos a nivel del he-

misferio atrófico consisten en encefalomalacia, gliosis, porencefalia, pérdida de sustancia gris y blanca, hipoplasia de los pedúnculos cerebrales, del tálamo y de la cápsula interna, agrandamiento ventricular, y desviación de la línea media hacia el lado atrófico.⁽⁵⁾

La edad de presentación depende del momento del insulto neurológico,⁽¹²⁾ pero los cambios característicos se aprecian en la adolescencia o en la adultez.^(7,8) Puede afectar a cualquier lado del cerebro pero principalmente al hemisferio izquierdo,⁽⁸⁾ o a cualquier género, siendo más frecuente en varones, como lo confirman Unal et al en su estudio que ha sido la serie más grande de casos del síndrome de Dyke-Davidoff-Masson en la literatura.⁽⁹⁾

Las características clínicas son variables y dependen de la extensión de la lesión cerebral, siendo las más frecuentes las crisis convulsivas, la asimetría facial, la hemiplejía o hemiparesia contralateral, el retardo mental o alteración del aprendizaje, y los trastornos del habla y del lenguaje; en cambio, son raras la pérdida sensitiva y las manifestaciones psiquiátricas como la esquizofrenia.⁽⁸⁾ El retardo mental no siempre está presente,^(5,13) o puede aparecer años después del inicio de la hemiparesia.⁽⁹⁾ El patrón de alteraciones cognitivas en el caso de la hemiatrofia derecha se caracteriza por una disfunción consistente en la discriminación de la orientación y en el procesamiento espacial, y por una disfunción variable en otros dominios cognitivos como la atención, las funciones ejecutivas y la memoria.⁽¹⁴⁾

Las crisis convulsivas pueden ser, según la antigua clasificación, parciales o generalizadas, o parciales complejas con generalización secundaria⁽⁸⁾ y pueden aparecer meses o años luego del inicio de la hemiparesia.^(5,11) En el estudio de Tatlidede⁽¹⁴⁾ los patrones más frecuentes fueron parcial motor simple, parcial complejo y secundariamente generalizadas.

Las características radiológicas consisten en engrosamiento craneal y de senos compensatorias, con hiperneumatización de los senos paranasales y de las celdas aéreas mastoideas principalmente, todo ello a nivel ipsilateral.^(1,8)

En el estudio de resonancia magnética Shen describe los patrones de lesión definibles, siendo el patrón I caracterizado por atrofia cortical y subcortical difusas, el patrón II por atrofia cortical difusa más quistes porencefálicos, y el patrón III como infarto previo más gliosis en el territorio de arteria cerebral media.^(4,15) Además en ocasiones se puede documentar atrofia cerebelosa cruzada contralateral^(6,13,14) o difusa,⁽⁶⁾ y se asocia usualmente con lesiones de largo plazo, extensas y unilaterales con un inicio durante la infancia o la niñez temprana.⁽⁷⁾ Al final del octavo mes de gestación se reconocen los surcos cerebrales importantes;⁽⁷⁾ el parénquima cerebral hemiatrófico tendrá surcos prominentes si el insulto vascular ocurre luego del nacimiento o luego del final de la formación de surcos;⁽¹¹⁾ si la isquemia vascular ocurre durante la embriogénesis, estarán ausentes los surcos prominentes,⁽¹⁾ por cuanto la formación de circunvoluciones y de surcos es incompleta.⁽⁹⁾ Además en la secuencia T2 se pueden documentar hiperintensidades que reflejan atrofia cortical y subcortical difusas.⁽¹¹⁾ La RM es la modalidad de elección para evaluar la causa y el área de compromiso de los hemisferios cerebrales.⁽¹⁾

La tomografía computarizada documenta hemiatrofia cerebral, el ventrículo lateral correspondiente aumentado de tamaño, y los surcos corticales prominentes o no según haya sido el momento del insulto cerebral en el lado afectado, además de los hallazgos radiológicos como el engrosamiento craneal y la hiperneumatización de los senos paranasales a nivel ipsilateral.⁽¹⁾

La angiografía cerebral puede demostrar

vasos pequeños atenuados en el lado ipsilateral, pero este hallazgo no necesariamente implica una etiología vascular oclusiva primaria.⁽¹⁶⁾

El estudio con tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) a nivel cerebral puede documentar un volumen disminuido de la parte involucrada con un flujo sanguíneo reducido.⁽¹⁾

En cuanto al electroencefalograma (EEG), aunque la epilepsia es una de las características principales del síndrome, sus características electroencefalográficas, además de los tipos de crisis, continúan incompletamente exploradas, y comprenden solo casos individuales reportados.⁽¹⁴⁾ En un caso reportado en 2008 en España, se documentó actividad bioeléctrica cerebral de base lentificada con paroxismos punta-onda a 2-2.5 Hz que en ocasiones se generalizan, sin modificaciones con la estimulación lumínica intermitente; además evidente asimetría entre actividad basal de ambos hemisferios y foco frontal derecho de puntas onda de presentación frecuente.⁽⁶⁾ En otra descripción de otro caso, en el EEG ictal se registraron salvadas constituidas por ritmos rápidos sobre la región temporal izquierda concordante con movimientos tónicos del miembro superior derecho.⁽¹³⁾ En otro caso reportado en Turquía, se documentó supresión del ritmo alfa asociado con enlentecimiento local en el lado del hemisferio atrofiado, además de asimetría importante entre ondas electroencefalográficas derechas e izquierdas, con ondas lentas a nivel del hemisferio atrófico.⁽⁹⁾ La supresión del ritmo alfa asociado con actividad local de ondas lentas en el hemisferio atrófico puede deberse al proceso patológico en sí o a la pérdida de tejido cerebral.⁽⁹⁾ En una serie de 5 casos estudiados por Tatlidede et al,⁽¹⁴⁾ en el EEG interictal se documentó disminución de la amplitud, asociando ritmos enlentecidos theta de base en lado afectado en todos los

casos, además de dos casos con descargas epileptiformes interictales con compromiso temporal consistente con las crisis descritas focales complejas. Sin embargo, Piro et al reportan un caso descrito con actividad de fondo normal para la edad, y solo asimetría leve en amplitud con menor voltaje en hemisferio afectado.⁽¹⁷⁾

El enlentecimiento focal en el EEG es un signo clásico de lesión hemisférica cerebral. Los husos del sueño asimétricos en amplitud en forma leve no reflejan mayor consecuencia generalmente, pero diferencias persistentes de amplitudes mayores del 30-50% obligan a cuestionarse acerca de una asimetría estructural verdadera.⁽¹⁸⁾ Los hallazgos electroencefalográficos del síndrome de Dyke-Davidoff-Masson, tanto en la literatura como en el caso que se reporta, se pueden sintetizar como se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Hallazgos del EEG descritos en el síndrome Dyke-Davidoff-Masson, a nivel del hemisferio afectado

Hallazgo
Actividad de base lentificada, con ritmo theta de base
Paroxismos con compromiso temporal
Menor amplitud
Asimetría entre la actividad basal de ambos hemisferios
Supresión del ritmo alfa
Generalización ocasional de paroxismos

En el diagnóstico diferencial deben de considerarse otras entidades que llevan a hemiatrofia cerebral, como el síndrome de Sturge Weber, el síndrome de Silver Russel,⁽¹²⁾ el síndrome del nevus linear, el síndrome de Fishman, la encefalitis de Rasmussen, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y algunos tumores, como el germinoma de los ganglios de la base.^(8, 9, 11) Una historia clínica apropiada, junto con un examen físico adecuado y los hallazgos de imagen típicos, llevan al diagnóstico correcto. Además los

hallazgos por imágenes pueden plantear el diagnóstico diferencial con hemimegalocéfalia para el hemisferio no afectado, un trastorno de la migración neuronal con crecimiento hamartomatoso de un hemisferio cerebral, asociado con frecuencia a síndromes neurocutáneos, pero esa entidad no explicaría los hallazgos clínicos de la hemiatrofia cerebral.⁽⁶⁾

Debido a la experiencia limitada en Pediatría, los lineamientos terapéuticos no han sido claramente establecidos aún;⁽¹⁾ el tratamiento es sintomático.⁽¹¹⁾ El manejo a largo plazo, consiste en el control de las convulsiones, que generalmente requerirá de varios fármacos, además de fisioterapia, de terapia ocupacional, y de terapia del lenguaje. El tratamiento de elección para niños con epilepsia refractaria asociada a hemiplejía es la hemisferectomía, al erradicar o disminuir significativamente las crisis convulsivas en el 85% de los pacientes seleccionados cuidadosamente.^(4,8,11) Los estudios de imagen funcional como tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI) pueden visualizar alteraciones en la perfusión cerebral o en el metabolismo, que proveen información importante en cuanto a la localización de corteza elocuente adyacente a las lesiones o acerca de la línea de resección planeada.⁽⁹⁾

La estimulación nerviosa vagal es una alternativa para la epilepsia intratable no tributaria de cirugía resectiva, logrando experimentar reducción del 50% en convulsiones focales en el 30-50% de los casos. Los pacientes con crisis generalizadas también pueden beneficiarse de la estimulación vagal.⁽⁵⁾

El pronóstico del síndrome de Dyke-Davidoff-Masson es mejor si el inicio de la hemiparesia es luego de los 2 años de edad, y en ausencia de crisis convulsivas prolongadas o recurrentes.^(7,8,11,19)

En conclusión, debe de considerarse el

diagnóstico de hemiatrofia cerebral en aquel niño o adolescente con hemiplejía o hemiparesia, asimetría facial, convulsiones, retardo del desarrollo o retardo mental. El diagnóstico es posible con los hallazgos clínicos típicos y con los hallazgos propios de la resonancia magnética, estudio que es el estándar de oro, o de la tomografía computarizada, además del EEG que puede sugerir datos compatibles con anomalías estructurales y con actividad paroxística. El caso descrito en este artículo es un ejemplo de hemiatrofia cerebral primaria de etiología incierta, aunque probablemente prenatal debido a la ausencia de factores perinatales predisponentes, con manifestaciones características desde que nació, y a pesar de tener una hemoglobinopatía, su rasgo heterocigoto HbAS no es más que un hallazgo casual que no contribuye a la etiología de este síndrome.

Contribuciones

El autor realizó la totalidad de la investigación y de la elaboración del artículo. Se efectuó una búsqueda en PubMed con los términos “Dyke”, “Dyke-Davidoff-Masson”, “Dyke-Davidoff-Masson syndrome”, y “cerebral hemiatrophy”. Las referencias fueron seleccionadas según disponibilidad de texto completo, importancia, facilidad de acceso y oportunidad. Se seleccionó información en inglés y en español. Con un periodo de 1933 a 2013.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Paudel K., Venugopal A. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *J Nepal Med Assoc.* 2013; 52(189):272-274.
2. Zilkha A. CT of cerebral hemiatrophy. *AJR Am J Roentgenol.* 1980; 135:259-262.
3. Dyke C., Davidoff L., Masson C. Cerebral hemiatrophy with homolateral hypertrophy of the skull and sinuses.

- Surg Gynecol Obstet. 1933; 57:588-600
4. Singh P. et al. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: classical imaging findings. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2010; 5(2):124-125.
 5. Atilla E. et al. Effect of vagal nerve stimulation in Dyke-Davidoff-Masson syndrome with refractory generalized seizures-case report. *Turkish Neurosurgery*. 2009; 19(2):197-199.
 6. García P. et al. Hemiatrofia cerebral congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(4):401-403.
 7. Koirala et al. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Journal of Nobel Medical College*. 2012; 1(2):84-86
 8. Behera et al. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *J Neurosciences in rural practice*. 2012; 3(3):411-413.
 9. Shrestha B. Acquired Cerebral Hemiatrophy: Dyke-Davidoff-Masson syndrome – a case report. *Turkish Neurosurgery*. 2013; 23(1):117-121.
 10. Stred et al. Coartation of the mid-aortic arch presenting with monoparesis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1986; 42(2):210-212.
 11. Ndahiriwe J., Cook E. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome: a rare imaging case. *Rwanda Medical Journal*. 2012; 69(1):54-56.
 12. More Summet S, et al. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome: a case report. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*. 2013; 2(2):297-300.
 13. López F., et al. Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson. *Rev Neurol*. 2004; 39(9):879-880.
 14. Tatlidede A. et al. Right cerebral hemiatrophy: neurocognitive and electroclinical features. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 17:536-540.
 15. Verma R., Sahu R. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *BMJ Case Reports*. 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006729.
 16. Unal O. et al. Cerebral hemiatrophy associated with hematological and developmental disorders. *Journal of Pediatric neurology*. 2004; 2(3):169-172.
 17. Piro et al. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome: case report of fetal unilateral ventriculomegaly and hypoplastic left middle cerebral artery. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013; 39:32.
 18. Libenson M. *Practical Approach to Electroencephalography*. Primera edición. Editorial Saunders Elsevier. 2010.
 19. Koshy B, Surendrababu N. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Annals Academy of Medicine*. 2010; 39(6):501-502.

Resultados de la callosotomía como tratamiento quirúrgico para epilepsia desde 1993 hasta 2012. Centro de Ciencias Médicas del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Results of corpus callosotomy as a surgical treatment for epilepsy from 1993 to 2012. Center of Medical Sciences of the National Children's Hospital Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Alexander Petgrave Pérez¹, Justiniano Zamora Chaves², Juan Luis Segura Valverde³

Resumen

Objetivos: Analizar la evolución clínica de los pacientes a quienes se les ha realizado callosotomía como tratamiento de epilepsia refractaria en el Centro de Ciencias Médicas del Hospital Nacional de Niños (HNN) Dr. Carlos Sáenz Herrera, entre 1993 al 2012.

Antecedentes: La cirugía de epilepsia es una opción terapéutica fundamental en el manejo de muchos casos de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico, la cual representa alrededor de un 20% de los pacientes epilépticos. La callosotomía es un procedimiento por lo general paliativo aplicado en síndromes epilépticos catastróficos o con encefalopatía asociada, donde predominan las crisis atónicas.

Métodos: Se localizaron los registros de pacientes egresados con diagnósticos de epilepsia refractaria y que recibieron callosotomía como parte de su tratamiento, en la población pediátrica del HNN entre 1993 y 2012. Posteriormente se contactó por diferentes medios al padre o encargado del niño o niña para efectuar una entrevista acerca de la situación actual del paciente. Se recabó la información y se procesó con estadística descriptiva convencional.

Resultados: En el período descrito se encontraron 68 registros de pacientes operados en el HNN con callosotomía. 14 de ellos entre 1993 y 2000, previo a la creación de la Unidad de Monitoreo y Cirugía de Epilepsia (UMCE). De estos sólo se pudo contactar a 7 padres, y entrevistar a 4, por fallecimiento de los otros 3 niños, por causas no relacionadas con la epilepsia. Cinco contactos fueron imposibles de localizar con los medios registrados. Del período de existencia de la UMCE (2001 al corte del estudio al final de 2012) se encontraron 54 registros, de los cuales se pudieron contactar a 49, para aplicar la entrevista y analizar los resultados obtenidos.

Conclusiones: En la población estudiada predominaron las lesiones periparto como causales de epilepsia refractaria que llevaron a la decisión de realizar callosotomía como tratamiento. En segundo lugar se colocó el Síndrome de Lennox-Gastaut. En el medio

Abstract

Objectives: To analyze the clinical evolution of patients undergoing corpus callosotomy as part of the treatment of their refractory epilepsy at the Center of Medical Sciences of the National Children's Hospital (HNN) Dr. Carlos Sáenz Herrera, since 1993 until 2012.

Background: Epilepsy surgery is a fundamental tool in the management of many cases of drug-resistant epilepsy, which represents around 20% of all patients with this disease. Corpus callosotomy is a palliative procedure, which is applied in catastrophic epileptic syndromes or in encephalopathy-associated epilepsy, mainly if the predominant type of seizures is atonic crisis, or a combination of atonic plus another type of seizure.

Methods: A search of clinical charts of all the patients who were discharged with the diagnosis of refractory epilepsy and corpus callosotomy was undertaken in the HNN, since 1993 until the end of 2012. After that, an interview to the parents or person in charge of the child was performed. The information was gathered and processed using conventional descriptive statistics.

Results: In the described period, a total of 68 registries of patients who underwent corpus callosotomy at the HNN were found. 14 of them were operated between 1993 y 2000, previously to the creation of the Unit for Monitoring and Surgery of Epilepsy (UMCE). Only 7 parental contacts could be made, 4 gave the required information, 3 children were dead at the time of the interviews, none of deaths were epilepsy or surgery related. Five contacts were not reachable with the information available. In the UMCE period (2001 to the cut of the study in 2012) 54 registries were found, and 49 were contacted to apply the interview and update the data of the obtained results.

Conclusions: Brain lesions in the peripartum (around delivery) period were the main cause of refractory epilepsy in the population of children who needed corpus callosotomy in this series. In second place

1. Médico Residente de Neurocirugía, Hospital Dr. RA Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

2. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Jefe de Servicio de Neurocirugía, Centro de Ciencias Médicas Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense del Seguro Social.

3. Jefe de Neurocirugía del Hospital Nacional de Niños.

Correspondencia: garrypetgrave@hotmail.com, segura.juanluis@gmail.com

nacional se prefiere realizar callosotomía total. Con ello, aproximadamente un 70% de los casos redujo en >50% la cantidad de crisis convulsivas, pero ninguno pudo retirar sus medicamentos de base. Aproximadamente un 70% de los casos redujeron las caídas y produjeron una mejoría subjetiva de control para sus encargados.

Palabras clave: callosotomía, epilepsia refractaria, escala de Engel, cirugía de epilepsia

stood the Lennox-Gastaut syndrome. It was preferred to perform total corpus callosotomy in HNN. With this procedure, around 70% of cases achieved a reduction of >50% of the number and severity of seizures. None of the operated children could completely stop their medications. Close to a 70% of cases could decrease the rate of drop attacks and produced a positive impact in the subjective perception of clinical control for parents or persons in charge.

Key words: corpus callosotomy, refractory epilepsy, Engel scale, epilepsy surgery

Introducción

La palabra “epilepsia” viene del griego *epilepsia*, que significa agarrar (un fenómeno en el que la persona parece estar agarrada por fuerzas inaparentes)¹. Esta condición está asociada con un descontrol de la actividad eléctrica cortical de manera hipersincrónica, en una población determinada de neuronas, y en su forma más típica, se manifiesta como una convulsión^{1,2}.

Alrededor de un 20% de los pacientes que sufren de epilepsia presentan resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos. En estos pacientes, la cirugía de epilepsia se convierte en una opción terapéutica muy importante, especialmente para los casos en los cuales se identifica una lesión cerebral que sea susceptible a resección o modificación quirúrgica. Los efectos de las convulsiones repetitivas y de los fármacos anticonvulsivantes sobre un cerebro en desarrollo repercuten negativamente en las capacidades cognitiva, conductual y emocional, lo cual incluso aumenta la morbimortalidad, por lo cual, el tratamiento quirúrgico debe considerarse como medida pronta para el manejo de estos casos. No está demás decir, que la efectividad y el balance favorable costo-beneficio de los programas de cirugía de epilepsia está bien demostrado.^{3,4}

La historia de la cirugía de epilepsia inició el 25 de mayo de 1886, cuando Victor

Horsley operó un paciente de John Hughlings Jackson en el Hospital for the Paralysed and Epileptic en Queen’s Square, Londres. Se trató de un hombre de 22 años de edad, con crisis motoras focales causadas por una fractura de cráneo con hundimiento, consecuencia de un trauma sufrido 15 años antes.

Hasta ese momento, la trefinación había sido el único tratamiento quirúrgico disponible para epilepsia. El 22 de junio de 1886, Horsley operó un segundo paciente con crisis parciales motoras simples con diseminación progresiva (jacksonianas), basado meramente en hallazgos semiológicos. Durante el procedimiento encontró un tuberculoma, en el sitio que correspondería al origen de las convulsiones. El desarrollo posterior de la cirugía de epilepsia se ve opacado a partir de 1912, con la aparición del fenobarbital y el período de la farmacoterapia moderna^{4,5}.

A partir de la cuarta década del siglo pasado, con el advenimiento del electroencefalograma (EEG), reaparece la cirugía de epilepsia como herramienta importante en el tratamiento de esta enfermedad. Se hace mención especial en esta nueva etapa a Wilder Penfield y Percival Bailey como líderes en la terapia quirúrgica de epilepsia⁵. Sin embargo, aún en la actualidad, la cirugía de epilepsia permanece significativamente subutilizada⁶.

En Costa Rica, se lleva a cabo cirugía de epilepsia en el Hospital Nacional de Ni-

ños (HNN) desde el año 1993. Desde el año 2000 se estableció la Unidad de Monitoreo y Cirugía de Epilepsia (UMCE). Con base en los análisis de los casos estudiados en esta unidad, se seleccionan los pacientes que se operarán. Se han realizado callosotomías, lobectomías temporales, extratemporales, lesionectomías, hemisferectomías tanto anatómicas como funcionales y la implantación de marcapasos vagales. Se han obtenido en general resultados muy favorables en los pacientes intervenidos con estos procedimientos.

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia en niños debe ser realizado en hospitales pediátricos, por neurocirujanos entrenados en neurocirugía pediátrica y posteriormente en cirugía de epilepsia. El equipo dedicado a este tema está formado por neurólogos, neurocirujanos, neurofisiólogos, psicólogos, neurorradiólogos, neuropatólogos, neuroanestesiólogos y trabajadores sociales. Los pacientes que son candidatos a algún procedimiento quirúrgico deben ser cuidadosamente seleccionados con base en protocolos establecidos para este efecto⁸.

Los protocolos de cirugía de epilepsia se basan en investigaciones dirigidas al diagnóstico y caracterización de la epilepsia en cada uno de los pacientes. El estudio se divide en fases. La fase I comprende estudios no invasivos, como el EEG, el videoEEG, las valoraciones neuropsicológicas y las neuroimágenes; la fase II involucra análisis de electroencefalografía intracraneal. De acuerdo con los resultados obtenidos en estas fases, se decide cuál es el procedimiento quirúrgico adecuado para cada caso, lo cual corresponde a la fase III⁹.

Existen tres criterios fundamentales para identificar los pacientes que son candidatos para cirugía de epilepsia: el paciente debe padecer epilepsia que sea refractaria al tratamiento médico, esta epilepsia debe ser disca-

pacitante, y debe existir una posibilidad razonable de que la condición del paciente pueda mejorar con cirugía, con un nivel de riesgo aceptable⁹.

Callosotomía

La callosotomía fue descubierta fortuitamente en cirugía oncológica. Su objetivo no es la remoción del foco epiléptico, sino alterar la vía de propagación de la descarga, como lo demostró Erickson desde 1940 en un modelo animal. Fue reportado como tratamiento neuroquirúrgico de epilepsia médicamente intratable por primera vez por Van Wagenen y Herren, ese mismo año. A diferencia de la hemisferectomía, preserva funciones residuales importantes del hemisferio dañado¹⁰⁻¹³.

Debe mencionarse que este procedimiento es considerado como un tratamiento paliativo, para pacientes que no son candidatos para resección de un foco epileptogénico específico. Los casos que más comúnmente son candidatos para esta cirugía son niños con epilepsia orgánica encefalopática, donde se incluyen los espasmos infantiles (principalmente el síndrome de West), el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), la epilepsia severa con múltiples focos de punta aguda independientes y la epilepsia parcial sintomática. En estos casos, el objetivo es aliviar las convulsiones y estabilizar las comorbilidades^{12, 14-18}.

La eficacia y efectividad de este procedimiento han sido demostradas en estudios a largo plazo, en donde se nota una reducción significativa de las convulsiones, entre un 50% y 70% de los casos operados. La callosotomía es especialmente efectiva en convulsiones atónicas (de caídas o “drop attacks”), las cuales pueden disminuir hasta en un 80%. También se ha demostrado que la callosotomía completa es más efectiva que la parcial. Esta cirugía se usa como un último recurso, pues sus indicaciones no son definitivas.

Hasta un 10% de los pacientes son clasificados como Engel I después de la cirugía, sin embargo los factores clínicos de tal curación nunca han sido investigados¹³.

(Ver cuadro 1).

Cuadro 1
Clasificación de Engel para el seguimiento posquirúrgico de las crisis epilépticas¹⁸

ESTADIO	DESCRIPCION
I	Sin crisis
IA	Crisis parciales simples (no discapacitantes)
IB	Crisis postoperatorias sólo durante primer semana
IC	Algunas crisis postoperatorias, sin crisis >2 años
ID	Crisis generalizadas sólo si se reducen los medicamentos
IIA	Crisis debilitantes al inicio, actualmente sólo crisis ocasionales
IIB	Crisis ocasionales desde la cirugía
IIC	Sólo crisis ocasionales durante al menos 2 años
IID	Sólo crisis nocturnas
IIIA	Reducción de las crisis >75% comparando previo a cirugía
IIIB	Intervalos de crisis prolongadas (más de la mitad del seguim.)
IVA	Reducción significativa de las crisis (50-75%)
IVB	Sin cambios apreciables
IVC	Peor después de la cirugía

De acuerdo con el protocolo establecido en el HNN, se consideran candidatos para el procedimiento de callosotomía los pacientes portadores de epilepsia resistente a medicamentos: aquellos en los que no se controlan las crisis convulsivas con el uso de anticonvulsivantes apropiadamente elegidos para el tipo de convulsiones, en dosis máximas tolerables, por al menos durante un año, con una combinación mínima de tres anticonvulsivantes, incluyendo alguno de los medicamentos más recientemente salidos al mercado. Además, deben ser epilepsias con predominancia de crisis atónicas-tónicas, en quienes no se haya logrado identificar una lesión anatómica específica ni una localización electroencefalográfica⁷.

Existen dos formas de realizar una callosotomía. El abordaje se realiza mediante una craneotomía paramedial parietal derecha. La primera es la callosotomía completa, la cual es preferida en pacientes con retardo psicomotor severo, en quienes los focos epilepto-

génicos se encuentran ampliamente diseminados en los diferentes lóbulos. La otra es la callosotomía de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso, indicada en pacientes en los cuales el retardo psicomotor es leve y sus focos epileptogénicos se encuentran en los lóbulos anteriores. Sin embargo, y de forma gradual, se ha venido practicando solo callosotomía completa en los pacientes del HNN, debido a que se observó poca mejoría en los pacientes que recibían solo comisurotomía parcial, además de que algunos de estos casos requirieron completar la sección del cuerpo calloso en un segundo tiempo.

Finalmente, en Costa Rica, no se dispone actualmente de estudios sistemáticos acerca del comportamiento epidemiológico de la epilepsia. Cabe agregar que, posterior a un estudio publicado en el año 2003, no existen más publicaciones sobre la experiencia y resultados en cirugía de epilepsia en Costa Rica⁷.

Metodología

Esta investigación se definió como observacional, descriptiva y retrospectiva. Los sujetos de estudio fueron los pacientes, niños o niñas, cuyo diagnóstico principal de egreso del HNN durante el período comprendido entre 1993 y 2012 fue epilepsia refractaria, a los cuales se les realizó una callosotomía como parte del tratamiento. Se incluyeron todos los casos cuyos registros médicos fueron localizados. No se incluyeron pacientes operados con otros tipos de cirugías de epilepsia. Tampoco los casos que no fueron posibles contactar para realizar una entrevista de actualización de datos e información del estado actual.

La fuente de información fue de carácter secundario, a partir de los registros médicos de los pacientes definidos, disponibles en el departamento de estadística y el servicio de neurocirugía del HNN. Una segunda fuente la constituyeron los padres o encargados de estos pacientes, a los cuales se logró contactar por diferentes medios disponibles para completar una entrevista y complementar los datos de los registros médicos y de la situación actual de los pacientes.

Las variables consideradas en este estudio fueron: sexo, edad actual del paciente, edad de inicio de las convulsiones, promedio de tiempo en años desde el inicio de la epilepsia hasta el momento de la cirugía, antecedentes personales patológico relacionados con la epilepsia, tipo de epilepsia de acuerdo con la clasificación internacional de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), antecedente de cirugía previa por epilepsia, estado mental, edad en el momento de la callosotomía, porcentaje reducción de convulsiones post-callosotomía, clasificación de Engel actual, disminución en la cantidad de las caídas, estado actual y mejoría en la calidad de vida de los familiares y paciente.

El instrumento de recolección de los da-

tos fue una hoja de registro con la totalidad de las variables descritas, donde se recogieron los datos de los expedientes de los pacientes y de las entrevistas a los encargados. El procesamiento de datos se realizó en Excel de Microsoft®, además de emplear las herramientas de estadística descriptiva convencionales, para describir los resultados.

Resultados

Desde el año 1993 y hasta el año 2012, se realizaron en el HNN un total de 68 callosotomías por epilepsia refractaria. De éstas, 14 fueron realizadas antes de la conformación de la UMCE (año 2000); dos de estos pacientes requirieron posteriormente que se les completara sus callosotomías parciales. De los 12 restantes, se logró contactar a 7 padres o encargados, de los cuales se registró el fallecimiento de tres de los pacientes (ninguno relacionado con la callosotomía), 4 se registraron de acuerdo con las variables establecidas en este estudio (ver Tabla 1) y 5 no fueron localizables.

De los casos registrados una vez establecida la UMCE (desde 2000 en adelante), se han realizado 54 callosotomías. De ellas, cinco casos no fueron posibles de localizar, por lo que no se incluyeron en este estudio.

Por lo descrito anteriormente, se tomará como base de los cálculos estadísticos a los 49 pacientes restantes (ver Tabla 2), de los cuales, 22 fueron varones y 27 niñas (44.9% y 55.1% respectivamente). El promedio de edad de inicio de las convulsiones fue de 2.2 ± 2.25 años en un rango de 29 días a 8 años de edad, el tiempo de evolución de la epilepsia fue de 6.35 ± 4.1 años. La edad promedio al momento de la cirugía fue de 8.7 ± 4.25 años con rango de 21 semanas a 17 años de edad.

Tabla 1
Callosotomías realizadas previo a la constitución de la
UMCE-HNN. 1995-1996

Paciente	Sexo	Año de la Cirugía	Edad en el momento de la cirugía	Edad Actual	Engel	Porcentaje de reducción
1	M	1995	2	20	1B	85%
2	F	1996	9	28	3A	80%
3	F	1995	4.5	23	3A	60%
4	M	1995	7	24	4B	0%

NOTA: Las edades se presentan en años

Fuente Expediente de los Pacientes UCE-HNN

De los casos registrados una vez establecida la UMCE (desde 2000 en adelante), se han realizado 54 callosotomías. De ellas, cinco casos no fueron posibles de localizar, por lo que no se incluyeron en este estudio.

Por lo descrito anteriormente, se tomará como base de los cálculos estadísticos a los 49 pacientes restantes (ver Tabla 2), de los cuales, 22 fueron varones y 27 niñas (44.9% y 55.1% respectivamente). El promedio de edad de inicio de las convulsiones fue de 2.2 ± 2.25 años en un rango de 29 días a 8 años de edad, el tiempo de evolución de la epilepsia fue de 6.35 ± 4.1 años. La edad promedio al momento de la cirugía fue de 8.7 ± 4.25 años con rango de 21 semanas a 17 años de edad.

Tabla 2
Características demográficas y descriptivas de los pacientes
UMCE-HNN. 2001-2012

Características	Estadísticas
Hombres	22 (44.9%)
Mujeres	27 (55.1%)
Total	49 (100%)
Edad inicio epilepsia	$2.2 + 2.25$ años (0.08 a 8)
Tiempo de evolución de la epilepsia	6.35 años + 4.1 años
Edad al momento de la cirugía	$8.7 + 4.25$ años (0.4 a 17)
Edad actual de 46 pacientes	$14.7 + 5.97$ años (3 a 27)

Fuente Expediente de los Pacientes UCE-HNN

En la Tabla 3 se presentan los antecedentes personales patológicos relacionados con la epilepsia. Entre los eventos perinatales se

describen la preeclampsia, el sufrimiento fetal agudo, infecciones, prematuridad, y otros, para un total de 18 pacientes (36.7%). El SLG fue encontrado en 10 pacientes (20.4%), la esclerosis tuberosa en 3 de ellos (6.1%), el trauma craneoencefálico (TCE) también registró 3 casos (6.1%), la epilepsia criptogénica en 2 (4.1%), el infarto cerebral obtuvo también 2 casos (4.1%), el síndrome de Ito 2 pacientes (4.1%), al igual que el síndrome de West (4.1%).

Otros casos en conjunto, como amenaza de aborto, producto de embarazo gemelar con quiste aracnoideo, infección urinaria en la madre al inicio del embarazo, meningitis y convulsiones postvacunales constituyeron 5 pacientes (10%), un caso no tenía ningún antecedente de importancia (2%) y otro no se indicó en expediente ninguna información relevante (2%).

Tabla 3
Antecedentes personales patológicos de los pacientes
UMCE-HNN. 2001-2012

Antecedentes personales patológicos	Número (porcentaje)
Eventos perinatales	18 (36.7%)
Lennox-Gastaut	10 (20.4%)
Esclerosis tuberosa	3 (6.1%)
Trauma cráneo encefálico	3 (6.1%)
Epilepsia Criptogénica	2 (4.1%)
Infarto cerebral	2 (4.1%)
Síndrome de ITU	2 (4.1%)
Síndrome West	2 (4.1%)
Otros	5 (10%)
Sin antecedentes	1 (2.0%)
No indica	1 (2.0%)
Total	49 (100.0%)

Fuente: Expedientes de los pacientes de UMCE-HNN

En cuanto al tipo de crisis convulsiva, las crisis atónicas junto con otro tipo de crisis fueron predominantes, en 28 pacientes (57.1%), las crisis parciales con generalización secundaria se encontraron en 6 casos (12.2%), las crisis parciales en 5 casos (10.2%), las tónico-clónicas generalizada en 2 (4.1%), las atónicas puras en 2 (4.1%), mientras que otros tipos (disonía miembro superior derecho, espasmos infantiles, mioclonías y parciales, parcial compleja o simple con aumento del tono, parcial lesional y tónica) representaron 6 casos (12%). Tabla 4.

Tabla 4
Tipo de crisis de epilepsia de pacientes de la UMCE-HNN. 2001-2012

Tipo de epilepsia	Número (porcentaje)
Atónica más otro tipo de convulsión	28 (57.1%)
Parcial con generalización secundaria	6 (12.2%)
Crisis parciales	5 (10.2%)
Atónica	2 (4.1%)
Otro	6 (12%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN

Con respecto al antecedente de cirugía previa a la callosotomía, se evidenció que a 3 casos (6.1%) se les había realizado callosotomía parcial y a 1 (2%) callosotomía parcial más lobectomía frontal izquierda. El resto no tenía algún antecedente quirúrgico por epilepsia. Ver Tabla 5.

Tabla 5
Antecedente de cirugía previa por epilepsia de los pacientes UMCE-HNN. 2001-2012

Antecedente de cirugía previa por epilepsia	Número (porcentaje)
Callosomía 2/3 anteriores.	3 (6.1%)
Callosomía 2/3 anteriores más lobectomía frontal izquierda.	1 (2.0%)
Sin antecedente de cirugía por epilepsia.	45 (91.8%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN

En cuanto a la condición mental, se registraron 2 casos (4.1%) con estado normal, 5 de ellos (10.2%) presentaban retardo mental leve, 17 (34.7%) con retardo moderado y retardo severo en 25 casos (51%). Ver Tabla 6.

Tabla 6
Condición mental de los pacientes UMCE-HNN. 2001-2012

Condición Mental	Número (porcentaje)
Normal	2 (4.1%)
Retardo Lve	5 (10.2%)
Retardo Moderado	17 (34.7%)
Retardo Severo	25 (51%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN

Según la información obtenida directamente de los padres o encargados de los pacientes operados, se percibió una reducción de la cantidad de convulsiones tras la callosotomía en un total de 35 familiares de pacientes (71.4%), pero no en el resto. La distribución porcentual del grupo que redujo la cantidad de convulsiones fue de 8 (16.3%) en un 50%, 1 (2%) en 60%, 4 (8.2%) en 70%, 13 (26.5%) en 80% y 9 (18.4%) en un 90% (ver Tabla 7).

Tabla 7
Porcentaje de reducción de la crisis de los pacientes UMCE-HNN. 2001-2012

Porcentaje de reducción de la crisis	Número (porcentaje)
0%	14 (23.0%)
50%	8 (16.3%)
60%	1 (2.0%)
70%	4 (8.2%)
80%	13 (26.5%)
90%	9 (18.4%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN / Entrevista a los Padres o Encargados

La distribución de acuerdo con la clasificación de Engel se resume en la Tabla 8. Con relación a la mejoría obtenida en la cantidad de las caídas, se encontró que en 35 pacientes (71.4%) éstas habían disminuido, pero no en el resto (ver Tabla 9).

Tabla 8
Distribución de los pacientes según clasificación de Engel
UMCE-HNN. 2001-2012

Engel	Número (porcentaje)
2A	1 (2.0%)
2B	1 (2.0%)
2C	1 (2.0%)
2D	1 (2.0%)
3A	29 (59.2%)
3B	2 (4.1%)
4A	4 (8.2%)
4B	4 (8.2%)
4C	6 (12.2%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN / Entrevista a los Padres o Encargados

Tabla 9
Disminución en la cantidad de las caídas de los pacientes
UMCE-HNN. 2001-2012

Disminución en la cantidad de las caídas	Número (porcentaje)
No	14 (28.6%)
Si	35 (71.4%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN

En lo referente a la percepción subjetiva por parte de los padres o encargados sobre la mejoría en la calidad de vida de los pacientes tras la cirugía, la respuesta fue positiva en 34 de los casos (69.4%), negativa en el resto (ver Tabla 10).

Tabla 10
Mejoría en la calidad de vida de los pacientes y familiares
UMCE-HNN. 2001-2012

Mejoría en la calidad de vida de los pacientes y familiares	Número (porcentaje)
NO	15 (30.6%)
SI	34 (69.4%)
Total	49 (100.0%)

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE-HNN / Entrevista a los Padres o Encargados

En la Tabla 11 se establece un análisis comparativo entre el estudio de Wong y Kwan, y este estudio, tomando en cuenta las variables de edad de inicio de epilepsia, tiempo de evolución de la epilepsia, edad al momento de callosotomía, estado mental y grado de disminución de las crisis. En general se observa similitud de los resultados de estas dos series².

Finalmente, se encontró que en 2 casos (4.1%) se requirió de un procedimiento resectivo posterior a la callosotomía y a 1 (2%) se le colocó un marcapaso vagal.

Tabla 11
Comparación de variables del estudio de W & K las obtenidas en pacientes
UMCE-HNN. 2001-2012

Variables	Estudio de W&K 1989-1996 (n=84)	Estudio de W&K 1989-1999 (n=127)	Estudio de W&K 1991-2003 (n=75)	Nuestro Estudio 2001-2012 (n=49)
Edad de inicio de Epilepsia	2.6	2.4	3.3	2.2
Tiempo de evolución de la epilepsia	5.4	6.2	6.6	6.3
Edad en momento de callosotomía	8.1	8.6	9.8	8.7
Retardo Mental	98.8%	98.4%	97.3%	95.9
Disminución de crisis	n=74	n=119	n=75	n=49
Sin cambios	17.6%	20.2%	22.7%	23%
Mayor 50%	66%	58.8%	64%	62.5%
Mayor 75%	0	0.00%	38.7%	46.5%
Libre de convulsiones con anticonvulsivos	18.9%	17.6%	9.3%	0.00%

Fuente Expediente de los Pacientes UMCE/ Entrevista a los padres o encargados/ Cospus callosotomy in children, Tai-Tong & Shang-Yeong Kwan, Childs Nerv Syst (2006) 22:999-1011

Discusión

En esta serie, la callosotomía fue realizada en 68 pacientes, durante el periodo desde 1993 al 2012. De estos casos, 14 se practicaron antes de la conformación de la UMCE (2000), de los cuales se pudo conocer parcialmente la evolución de solamente 4. Por otra parte, 54 casos fueron operados durante la existencia de esta unidad, a partir del 2000 y hasta el corte del estudio al término de 2012. De estos últimos, se pudo establecer una caracterización de 49 casos, que se analizaron por variables de interés en este estudio.

En la población analizada de 49 pacientes, la media de edad fue de 8.7 años, con una desviación estándar de ± 4.25 años. En cuanto al género, 55.1% fueron casos femeninos y 44.9% fueron masculinos, sin tener diferencia estadísticamente significativa. La media de edad en la que se iniciaron las crisis fue de 2.3 años ± 2.25 años.

Con respecto al tipo de crisis convulsivas, el mayor porcentaje correspondieron a crisis atónicas asociadas con otro tipo de convulsión, con un 61.2%. Esto coincide con los estudios revisados para esta investigación. El siguiente tipo de crisis según frecuencia en la población operada con callosotomía correspondió a las crisis parciales con generalización secundaria, en un 12.2% de los casos. El tiempo de evolución de la epilepsia hasta la definición de la cirugía tuvo una media de 6.35 años (± 4.14), valor similar al encontrado en la literatura revisada.

Los casos con antecedente de cirugía por epilepsia previa a la callosotomía, fueron un 8.1%, de los cuales, al 6.1% se les había realizado callosotomía parcial y un 2% una callosotomía parcial más lobectomía frontal izquierda. Esto concuerda con lo reportado por Jalilian y Limbrick, en su estudio comparativo de pronóstico de callosotomía parcial versus completa, donde señalan que la

callosotomía completa debe ser considerada como el procedimiento inicial en niños con epilepsia refractaria al tratamiento médico, justificada en el hecho de que más del 50% de los pacientes que recibieron callosotomía parcial en su estudio, requirieron completar la callosotomía a falta de mejoría de sus convulsiones¹⁹.

Al analizar las crisis preoperatorias, estas se lograron reducir en $>50\%$ tras la cirugía hasta en un 77% de los pacientes. Lo anterior se complementa con lo encontrado en el resultado al clasificar los casos por escala de Engel, en donde el mayor porcentaje de los niños operados, un 59.2%, se encuentran actualmente en el nivel 3A. Es de destacar, que no se reporta ningún paciente totalmente libre de crisis ni de anticonvulsivantes. Algunos autores, concluyen que la mejoría no es tan significativa después de la callosotomía y que por el contrario, en ocasiones, la epilepsia podría empeorar tras la esta intervención²⁰.

Finalmente, al realizar pruebas no paramétricas de comparación de medias, hay una evidencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución de las caídas, frecuencia de crisis y por ende en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes operados y sus familiares.

Conclusión

Con base en los datos nacionales revisados, se muestra que la callosotomía es un procedimiento paliativo efectivo para el tratamiento de epilepsia resistente a la terapia farmacológica. Es una opción de mucha utilidad para los pacientes con síndromes epilépticos catastróficos. A pesar de que la mayor indicación de callosotomía en la literatura es para pacientes con SLG, en esta serie se correlacionó principalmente con las alteraciones perinatales, dejando en segundo lugar al SLG. Asimismo, es un procedimiento de mayor

aplicación en las crisis convulsivas atónicas con o sin otros tipos de crisis asociadas.

Se prefiere en el medio nacional realizar la callosotomía completa para evitar un segundo tiempo quirúrgico y mejorar el resultado quirúrgico en la frecuencia y control de las crisis. Un 60% de los casos se mantienen en un estadio IIIA de Engel posterior a la callosotomía. Alrededor de un 70% de los casos mejoran la cantidad de crisis en >50%. Finalmente, un 70% de los casos reducen las caídas asociadas a las convulsiones, y en un mismo porcentaje, las familias de los niños y niñas operados manifiestan una mejoría subjetiva de su epilepsia.

Contribuciones

APP realizó la localización y revisión de expedientes, recolección de datos, realización de entrevistas y análisis y presentación de resultados, así como revisión de la literatura citada. JLSV colaboró con la revisión del material y recomendaciones de modificaciones, así como con el conocimiento histórico de los procedimientos realizados en el HNN a lo largo de la historia de los procedimientos descritos.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. McLone GD. Pediatric Neurosurgery. American Society of Pediatric Neurosurgeons. W.B. Saunders Company. 2001. 4 ed.
2. Snell S. Richard. Clinical Neuroanatomy. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2010. 7 ed.
3. Wong TT, Kwan SY, Chang KP et al. Corpus callosotomy in children. Childs Nerv Syst 2006; 22(8): 999-1011.
4. Wolf P. The history of surgical treatment of epilepsy in Europe. Epilepsy Surgery. New York. Raven Press. 1992:9-17.
5. Lüders OH. Epilepsy Surgery. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. 2 ed.
6. Englot JD, Ouyang D. Relationship between hospital surgical volume, lobectomy rates and adverse perioperative events at US epilepsy center. J Neurosurg Pediatr 2013; 118: 169-174.
7. Brian R, Trejos H. Cirugía de la epilepsia en Costa Rica. Neuroeje 2003; 17(3): 69-73.
8. Villarejo F. Neurocirugía Pediátrica. Madrid. Ediciones Ergon S.A. 2001.
9. Winn HR. Youmans Neurological Surgery. Saunders editorial. Philadelphia 2004. 5 ed.
10. Dandy W. Operative experiences in cases of pineal tumors. Arch Surg 1936; 33: 19-46.
11. Erickson T. Spread of the epileptic discharge: An experimental study of the after discharge induced by electrical stimulation of the cerebral cortex. Arch Neurol Psychiatry 1994; 44: 740-59.
12. Tanriverdi T et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. J Neurosurg 2009; 110: 332-342.
13. Luesschenhop A, de la Cruz T, Fenichel G. Surgical Disconnection of the Cerebral Hemispheres for intractable Seizures. JAMA 1970; 213(10): 1630-36.
14. Sunaga, S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. Seizure 2008; 18(2): 124-8.
15. Maehara T, Shimizu H. Surgical Outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. Epilepsia 2001; 42(1): 67-71.
16. Larysz D, Larysz P, Mander M. Evaluation of quality of life and clinical status of children operated on for intractable epilepsy. Childs Nerv Syst 2007; 23: 91-97.
17. Iwasaki M, Uematsu M. Complete

- remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 10: 7–13.
18. Engel JJ, van Ness P, Rasmussen T et al. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2 ed. New York: Raven Press; 1993. p. 609-21.
19. Jalilian L, Limbrick DD, Steger-May K et al. Complete versus anterior two-third corpus callosotomy in children. Analysis of outcome. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 257-66.
20. Mantilla-Borda DL, Nariño-González D, Acevedo-González et al. Callosotomía en el tratamiento de epilepsia resistente. *Univ Med Bogotá* 2011; 52(4): 431-39.

Enfermedad de Alzheimer: Modelos animales como una alternativa para entender la patología y buscar estrategias terapéuticas más exitosas.

Alzheimer's disease: Animal models as an alternative to understand the pathology and to search more successful therapeutics.

Sofía Salas-Castillo^{1*}, Jaime Fornaguera-Trías²

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo; su incidencia aumenta ante una mayor esperanza de vida en muchos países.¹ La caracterizan tres eventos histopatológicos principales: la deposición de placas de β -amiloide en el espacio extracelular, la formación intracelular de ovillos neurofibrilares y una extensiva muerte neuronal, principalmente en hipocampo y corteza prefrontal; eventos asociados con el deterioro cognitivo del paciente²⁻⁴. En el estudio de EA, los modelos animales permiten reproducir diversos aspectos de la enfermedad y facilitan el control sobre las variables.¹⁴ Se han trabajado modelos animales transgénicos y no transgénicos y muchos incluyen pruebas conductuales para la evaluación de déficits cognitivos.^{5,10,30} En el caso de los roedores, específicamente ratas y ratones, se han diseñado pruebas para evaluar memoria espacial de trabajo y de referencia; dos de las más utilizadas son el laberinto acuático de Morris y el laberinto Radial.³⁹⁻⁴¹ Los modelos animales permiten abordar la EA a varios niveles, que aporta información estructural, funcional y conductual, de manera que constituyen una muy buena alternativa para entender la EA dadas las limitaciones obvias de carácter ético, moral y experimental para realizar investigación con seres humanos.¹⁴

Palabras clave: Alzheimer, modelo animal, transgénicos, no-transgénicos, laberinto Radial.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent neurodegenerative disease; its incidence is rising due to the increase of life expectancy in many countries.¹ It is characterized by three main histopathological events mainly in the hippocampus and the prefrontal cortex: the deposition of β -amyloid plaques in the extracellular space, the intracellular formation of neurofibrillary tangles and an extensive neuron death. These events are associated with cognitive impairments in the patient.²⁻⁴ In the study of AD, animal models allow the reproduction of diverse conditions of the disease and facilitate the control of many variables.¹⁴ Transgenic and non-transgenic models have been worked with, and in many cases they include behavioral tests for cognitive deficits evaluation.^{5,10,30} In the case of rodents, specifically rats and mice, tests have been designed to evaluate spatial working memory and spatial reference memory; two of the mostly used are the Morris water maze and the radial maze.³⁹⁻⁴⁰ Animal models allow the study of AD at different levels, which gives structural, functional and behavioral information; so they constitute a very good option to understand the disease, due to the obvious ethical, moral and experimental concerns researching on human beings.¹⁴

Key words: Alzheimer's disease, animal model, transgenics, nontransgenics, radial labyrinth.

1. Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, Costa Rica

2. Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

*Autor de correspondencia: Sofía Salas Castillo. Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica, Código postal: 2060. Tel.: +506 25 11 8250. E-mail: sofia.salascastillo@ucr.ac.cr

Introducción:

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y se estima que afecta aproximadamente 33,9 millones de personas alrededor del mundo (para el 2011)¹. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años como una consecuencia del incremento de la esperanza de vida en muchos países. Esto está teniendo importantes consecuencias en los sistemas de salud. EA es una enfermedad cuya sintomatología se detecta fundamentalmente en la población adulta mayor (1,2); constituyéndose la edad en el principal factor de riesgo. La prevalencia en adultos mayores de 65 años es de aproximadamente un 10% y alcanza hasta un 50% para aquellos con edades superiores a los 85 años.² Su principal síntoma es la pérdida paulatina de la memoria declarativa, sobre todo con respecto a recuerdos y eventos recientes, que parece ser una consecuencia de la extensiva muerte de neuronas glutamatérgicas y colinérgicas, principalmente en el hipocampo y la corteza cerebral en etapas tempranas de la enfermedad. Esta muerte neuronal se ha asociado con la formación intracelular de ovillos neurofibrilares y con la deposición extracelular de placas de β -amiloide. La neurodegeneración llega a extenderse a otras regiones cerebrales, a medida que la enfermedad progresa y alcanza una mayor severidad.³⁻⁵

Las placas de β -Amiloide se originan a partir de la proteína precursora del beta amiloide (APP). La APP es una proteína estructural de membrana, que normalmente es cortada por las enzimas β - y γ - secretasa, sin embargo, a causa de mutaciones de pérdida de sentido en esa proteína (cambio de un nucleótido por otro, produciendo un codón que codifica para un aminoácido distinto), es cortada atípicamente y produce proteínas de β -Amiloide de 40 a 42 aminoácidos. Este β -Amiloide es secretado al parénquima neuronal, donde se

agrega formando depósitos en forma de placas extracelulares (Fig.1).^{3, 6-8} Se ha reportado que la formación de esta placa puede promover de la degeneración de las sinapsis y, posteriormente, provocar la muerte neuronal extensiva característica de la enfermedad.^{8,9}

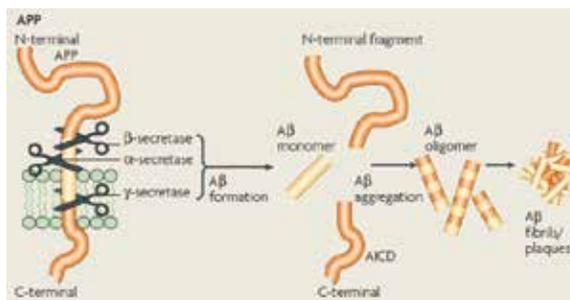


Fig. 1 Esquema de la formación de las placas amiloides a través de proteólisis de la APP. (Tomando de Gotz & Ittner 2008.10)

La función de la proteína β -Amiloide aún no se conoce con claridad, pero cada vez hay más evidencia que la asocia con la regulación de la plasticidad sináptica, supervivencia neuronal y adhesión celular.³ La EA también se ha vinculado con la presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares provocados por la hiperfosforilación de la proteína tau, que pierde así su función original, que consiste en asociarse con los microtúbulos para estabilización del citoesqueleto (Fig. 2).^{6,7,10}

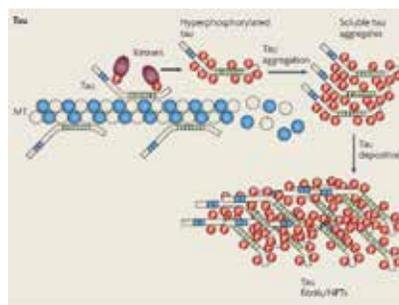


Fig 2. Esquema de la deposición de proteína tau por hiperfosforilación. (Tomando de Gotz & Ittner 2008.10)

La EA es una enfermedad poligénica y multifactorial. Los genes asociados aumentan significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad, mas no son determinantes.^{3, 11} Menos del 10% son de causa familiar, con un patrón de herencia dominante, y sin embargo aportan evidencia relevante para entender el resto de la población afectada (Alzheimer idiopático), a través de modelos animales, por ejemplo. El número de genes que se asocian con la EA ha ido en aumento⁸; aquellos que cuentan con mayor soporte experimental y asociación clínica más clara son el gen codificante para la APP, en el cromosoma^{21,9} y los genes que codifican para las proteínas presenilina 1 (PS1), localizado en el cromosoma¹⁴ y presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1.¹¹⁻¹³

Las PS1 y PS2 mutadas aumentan la actividad de la enzima γ – secretasa sobre la APP, promoviendo la proteólisis atípica, lo que favorece la deposición de la placa β -amiloide. Las placas se depositan principalmente en las hendiduras sinápticas, y estimulan la muerte neuronal a través de diferentes mecanismos, algunos aún no totalmente dilucidados. Incluso se ha descrito que favorecen la formación de ovillos neurofibrilares.^{11, 14} Dado que las presenilinas también se han asociado con la activación de cascadas de señales relacionadas con el mantenimiento de la sinapsis, su disfunción podría incidir en la actividad general de la neurona y en su supervivencia.^{10, 12} Esto evidencia la existencia de múltiples interacciones entre las proteínas (B-amiloide y tau), y la convergencia entre los eventos histopatológicos asociados con la enfermedad.³

Como se mencionó anteriormente, la EA es una enfermedad poligénica y multifactorial, que requiere un enfoque multinivel que incluya muchas variables para intentar tener un panorama más claro de toda su complejidad.³ Los modelos animales han demostrado ser una herramienta muy útil para tal fin,

ya que permiten controlar ciertas condiciones y así disminuir la probabilidad de que otros factores sean los responsables de los resultados obtenidos.¹⁵ El objetivo de este artículo es hacer una pequeña reseña sobre algunos de los modelos que se han utilizado para estudiar la EA y al mismo tiempo evidenciar su potencial para entender mejor la enfermedad y proponerlos como alternativas relevantes para futuras investigaciones.

Modelos animales

Los modelos animales, desde hace muchos años, han sido utilizados ampliamente como una herramienta para la comprensión del funcionamiento del cuerpo humano, del comportamiento y de diversas patologías.¹⁵⁻¹⁷ Mediante ellos se ha obtenido una gran cantidad de información, que, principalmente por motivos éticos, habría sido imposible adquirir a través de experimentación en seres humanos.^{15, 18} Claramente, esto no nos exime de la responsabilidad ética y moral a la hora de realizar estudios con animales. Al contrario, se debe velar porque las condiciones sean lo mejor posible para reducir el dolor y su sufrimiento; esto redundará en la obtención de datos de mayor validez y una mejor replicabilidad de los resultados y así una reducción de la cantidad de animales requeridos.¹⁹

Por medio de los modelos animales se busca reproducir una condición observada en el ser humano. Idealmente, pero no en todos los casos, los resultados obtenidos podrían extrapolarse.^{15, 16, 20} Sin embargo hay que ser muy cuidadoso al respecto, y hacer una apropiada selección del modelo.^{6, 15, 21}

Modelos animales para la Enfermedad de Alzheimer

En un inicio, el diseño y/o implementación de modelos animales de la EA trataba de

replicar los síntomas de la enfermedad observados en los seres humanos.^{2,22} Existen una gran cantidad de modelos, sin embargo nos centraremos en algunos de los más frecuentemente utilizados.

Modelos transgénicos

Son los más utilizados para el estudio de la EA. Se basan en la información sobre mutaciones de genes que se han asociado con el desarrollo de la enfermedad en humanos. Para obtener un animal transgénico se debe insertar o silenciar el gen escogido en el genoma de un organismo, con el fin de observar los efectos de su expresión o silenciamiento bajo condiciones más controladas. Se ha trabajado con diferentes mutaciones, e incluso con un conjunto de estas en la elaboración de los modelos, con el fin de reproducir una o más características de la enfermedad, así como para determinar posibles factores de riesgo.²

Existen diferentes métodos para generar un animal transgénico, uno de ellos consiste en tomar una copia del gen mutado en humanos y microinyectarlo en óvulos fecundados de otro organismo, generalmente ratones. Las crías se seleccionan de acuerdo con la expresión del gen y se vuelven a cruzar entre ellas hasta obtener un organismo homocigoto para ese gen particular.³⁰ Los ratones han sido los animales más utilizados para esta clase de modelos, por la facilidad de manipulación de sus células madre en los óvulos fecundados, que es fundamental para esta técnica. Por otro lado, el silenciamiento de genes se realiza principalmente con la técnica de knock-out. Con ella se logra un intercambio del gen original del animal, por una copia no funcional a través de recombinación génica durante la división de células madre.³¹

Los principales genes utilizados para los modelos transgénicos son los que codifican para el precursor de la APP y para las pre-

senilinas 1 y 2 por las razones anteriormente expuestas en este artículo.^{22,30,32} En general, los modelos transgénicos abren nuevas posibilidades para la investigación de la EA, pues permiten aislar variables específicas de la enfermedad, que inciden, entre otros, en su progresión, cambios a nivel cognitivo y conductual y reacciones ante tratamientos.^{30,33}

Hasta la fecha no se ha logrado desarrollar un modelo transgénico que reproduzca simultáneamente los tres eventos histopatológicos cardinales que se observan en humanos que padecen EA: placas amiloides, nudos neurofibrilares y pérdida de neuronas.²²⁻²⁴ Los ratones transgénicos TAPP, que reproducen las placas y los nudos, pero sin degeneración neuronal, han sido considerados como el modelo más cercano a la enfermedad.²⁸ Aún así, en este modelo las placas presentan una menor cantidad de modificaciones en cuanto a las proteínas y los lípidos adheridos al β -amiloide, comparada con la que se presenta en humanos.^{16,26,30} A pesar de esto, se han realizado estudios integrando el deterioro a nivel histoquímico en el sistema nervioso central, y los cambios conductuales correspondientes. Esto es fundamental para tratar de establecer asociaciones entre cambios de estas proteínas específicas y los deterioros conductuales y cognitivos que se observan.³⁰

Modelos no transgénicos

Los modelos no transgénicos no incluyen la manipulación de la información genética de los organismos. En la mayoría de los casos, para reproducir ciertos síntomas, se realizan lesiones específicas en regiones cerebrales particulares, tales como hipocampo y corteza prefrontal.² También se puede inducir la ausencia de neurotransmisores, como la Acetilcolina, afectando las neuronas colinérgicas de forma similar a como ocurre en la EA,⁸ o se puede inyectar la proteína β -amiloide

directamente en el cerebro, promoviendo la formación de placas.⁶ Estos son modelos apropiados para estudiar aspectos puntuales que vayan más allá de la etiología de la enfermedad, tales como las interacciones entre proteínas y los cambios conductuales.^{34,35}

Por otro lado, existen modelos animales en los cuales se expresan los síntomas de manera espontánea, sin necesidad de intervenciones humanas. Un ejemplo de ellos se da en perros, que desarrollan un tipo semejante a la demencia senil a edades avanzadas, con deterioro cognitivo leve y que se acompaña con deposiciones de placas β -amiloide, pero en mucho menor proporción que lo observado en EA y además no desarrollar ovillos fibrilares.^{15, 24, 35} Por su lado, en primates se presentan las dos histopatologías, así como los daños cognitivos característicos de la EA. Sin embargo, el modelo de primates es sumamente costoso y con altas demandas en cuanto a las condiciones de alojamiento de los sujetos experimentales, por lo que no siempre resulta una opción viable, ni rentable para muchas investigaciones.^{21, 22, 24, 36}

El cobayo, a diferencia de ratas y ratones, presenta una secuencia del APP idéntica a la humana. Esto permite análisis fisiológicos in vivo, sin necesidad de alterar la proteína ni las condiciones fisiológicas naturales. Sin embargo, en el cobayo no se presentan depósitos de placas ni parece desarrollar déficits cognitivos, lo que lo hace no apto para estudios conductuales. El conejo además de que también cuenta con una APP idéntica a la humana, sí puede llegar a desarrollar depósitos de placa amiloide, lo que le genera dificultades de aprendizaje. De esta manera, se conforma en un modelo más integral, lo que permite un análisis multinivel.²¹

Para investigar la EA también se han utilizado modelos en animales como la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) y el nemátodo (*Caenorhabditis elegans*)^{22, 28}. Estas

dos especies tienen la ventaja de presentar un ciclo de vida muy corto y genomas relativamente simples, facilitando estudios a nivel genético, por medio de mutaciones espontáneas o inducidas. A través de ellos se han realizado descubrimientos importantes sobre el ARN y su rol como regulador en la transcripción de genes, lo cual, a su vez, ha arrojado gran información sobre las proteínas involucradas en la EA. En estos modelos también se han observado anomalías sinápticas y conductuales, con diferente severidad.^{10, 11}

Los modelos no transgénicos tienen una alta validez, y además representan un costo operativo mucho menor que los modelos transgénicos, por lo que se convierten en una alternativa viable para muchos laboratorios.^{21, 27, 37}

Pruebas conductuales

Dado que la EA tiene como uno de sus síntomas principales el deterioro cognitivo, específicamente la memoria, muchos de los modelos animales mencionados anteriormente, tanto transgénicos, como no transgénicos, incluyen pruebas conductuales. Estas pruebas evalúan fundamentalmente habilidades espaciales del organismo están íntimamente relacionadas con el desarrollo de la memoria y el aprendizaje.^{38, 30}

Las habilidades espaciales son aquellas que permiten percibir y manejar la información obtenida del entorno.^{39, 40} Por un lado, a través de la memoria espacial de trabajo, se recibe y almacena la información durante el tiempo en que esta está siendo utilizada; y por otro lado la memoria espacial de referencia involucra memoria a largo plazo, que se alcanza a través de experiencias repetidas.⁴¹ Es a través de las repeticiones que se da la consolidación de la memoria espacial de referencia, lo que le otorga mayor capacidad en cuanto a la cantidad de información que se

puede retener, así como una mayor resistencia a la interferencia. En el caso de la EA, la memoria espacial de trabajo es la que va a sufrir un mayor deterioro, ya que no cuenta con la misma resistencia a la interferencia, propia de la memoria espacial de referencia. 42, 43

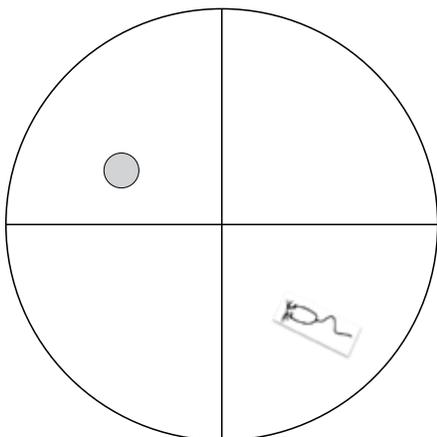
Existen muchas pruebas diseñadas para medir memoria espacial de trabajo y memoria espacial de referencia, tales como el laberinto acuático de Morris, el laberinto radial, y el laberinto en Y. Sin embargo, solo se describirán el laberinto acuático de Morris y el laberinto radial, por ser los mayormente utilizados. 40, 42. Se enfatizará en el laberinto radial. Es importante recalcar que para cada una de estas pruebas conductuales existen un gran número de variantes, 40, 42 que arrojan información sobre diferentes aspectos subyacentes a funciones cognitivas particulares; en el presente artículo se describirán algunas de ellas.

Laberinto acuático de Morris

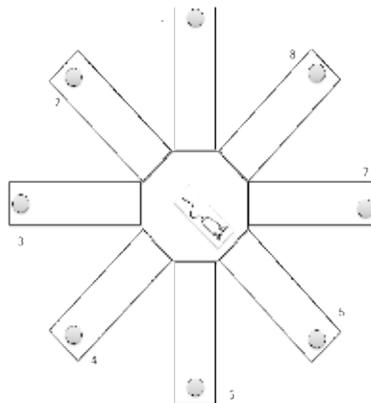
El laberinto acuático de Morris (Morris Water Maze), implementado por primera vez en 1981, 44 consiste en un estanque circular que se divide virtualmente en cuatro cuadrantes (fig. 3a).

Figura 3
laberintos de Experimentación

a. Laberinto acuático de Morris.
Plataforma escondida debajo del agua



b. Laberinto Radial



En uno de los cuadrantes (el investigador escoge según los objetivos) se oculta una plataforma bajo el agua, que el animal no puede ver y que funciona como un sitio de escape, dado que el animal se puede parar sobre ella y quedar prácticamente sobre el agua. El animal es entrenado en sesiones repetidas para que aprenda a localizar el lugar dónde se encuentra situada la plataforma; para evaluar su desempeño se mide el tiempo que tarda en encontrarla. Posteriormente, en una segunda fase de la prueba aplicada al día siguiente, se remueve la plataforma y se mide el tiempo que el animal se mantiene en cada uno de los cuatro cuadrantes. 41, 45 En esta fase, si la información fue almacenada en memoria, se espera que el animal pase la mayor parte del tiempo en el cuadrante en el que se encontraba la plataforma antes de que se retrajera. Los resultados permiten inferir sobre la memoria espacial de referencia, empleada por el animal para recordar la ubicación de la plataforma producto de su previo entrenamiento. 43 La EA se caracteriza por dificultades en la memoria espacial de referencia, por lo que se observa, en este paradigma, una diferencia en el tiempo de permanencia en los cuadrantes del estanque entre el grupo experimental y el grupo control. 46, 47

Laberinto Radial

El laberinto radial (Radial Maze) es una

herramienta útil que nos puede dar información tanto sobre la memoria espacial de trabajo, como sobre memoria espacial de referencia.^{40,41,42,48,49} La memoria espacial de trabajo es utilizada por el roedor en su estrategia de forrajeo, que consiste en una conducta innata de alternancia, es decir, que va a procurar no repetir un sitio de forrajeo visitado previamente.^{40,49} Partiendo de esta conducta de alternancia, se pueden analizar efectos sobre la memoria de trabajo con el laberinto radial, el cual consiste en un área central, de la cual salen 8 brazos (con variantes de 11 y hasta 17 brazos) equidistantes, del mismo largo y ancho, al fondo de los cuales hay pozos donde se colocan reforzadores (fig. 3b). Una vez que el animal se coloca en el laberinto, empieza a explorar y por lo general tiende a no repetir los brazos previamente visitados. Esto es el resultado de habilidades espaciales y de la capacidad para retener información sobre cuáles brazos ya fueron visitados.^{40,50}

Los reforzadores y su localización en el laberinto son parte importante de la prueba, principalmente para evaluar memoria espacial de referencia. El roedor va a preferir entrar a aquellos brazos en donde se encuentra el reforzador, por lo que debe recordar cuáles eran esos brazos.⁴¹ En muchos laboratorios se refuerzan todos los brazos, sin embargo se ha objetado que el resultado de la prueba puede ser producto de estrategias del sujeto que no requieran el uso de la memoria de referencia.⁴³ Si los reforzadores se colocan sólo en 4 de los 8 brazos, sin que estos se encuentren dispuestos alternadamente, se puede eliminar el factor confusor correspondiente a una posible estrategia por parte del animal, variable que no es relevante para este tipo de estudios. Por ejemplo, se pueden reforzar los brazos 1, 3, 4 y 7, así no se tiene el mismo ángulo entre cada uno de los brazos reforzados. De esta manera, con los resultados obtenidos, se puede inferir que el sujeto está haciendo uso de la memoria

para desempeñarse en la prueba.^{40,48}

Dado el laberinto radial consiste en una prueba de memoria espacial, es importante colocar pistas externas, como un tipo de información aloéctrica (información espacial obtenida del ambiente en que se encuentra), que le permitan al sujeto ubicarse.^{38,40} También se debe colocar al animal siempre viendo hacia la misma dirección en cada una de las pruebas, para que así este tenga también información egocéntrica (utilizar su posición con respecto al entorno para poder ubicarse en el espacio).^{41,43}

Como se mencionó anteriormente, existen diferentes protocolos que podrían seguirse a la hora de aplicar la prueba.^{41,43} En nuestro laboratorio nos basamos en la metodología propuesta por Görisch y Schwarting (2006),⁴⁸ en donde se realizan 5 pruebas diarias de 5 minutos, durante 5 días. Entre cada prueba se dejan 3 minutos de receso. Existen dos criterios para dar por finalizada la prueba: 1-Cuando han transcurrido los 5 minutos o 2- en el momento en el que el animal se haya comido todos los reforzadores, cuatro en total. Es importante realizar una línea base un día antes de iniciar las pruebas, con el fin de que el animal explore y se habitúe al nuevo ambiente, además de que descubra las posibilidades de obtener alimento en el laberinto. La línea base concluye a los 30 minutos o cuando el animal se haya comido todos los reforzadores. El sujeto tiene que estar privado de alimento 24 horas antes de la prueba para lograr mantener la motivación por los reforzadores y así permanezca el interés por la búsqueda de alimento.⁴⁹

Finalmente, la cuantificación de la memoria espacial de referencia y la memoria espacial de trabajo se da a través de la cantidad de errores cometidos por el sujeto, así como la duración total de la prueba. Como errores se toman en cuenta la entrada a brazos no reforzados,⁴⁸ lo que calificaría como menor des-

empeño en memoria espacial de referencia, ya que se asume que el animal no recuerda en cuáles brazos se encuentran los reforzadores. También están los errores por repetir entradas a brazos, los cuáles demuestran un déficit en la memoria espacial de trabajo,⁴² ya que, como se mencionó anteriormente,⁴³ no es propio de la conducta innata del roedor repetir sitios de forrajeo, por lo que si repite la entrada a un brazo, se asume que es porque no recuerda haber entrado previamente.⁴⁰

En esta prueba se espera que a lo largo de las sesiones y los días, los animales muestren una disminución considerable de entradas a brazos no reforzados, es decir que muestren una curva de aprendizaje típica y se disminuya el tiempo de realización de la prueba.³⁸ Es importante notar que la memoria de trabajo sólo es útil durante cada sesión, y no a lo largo de las sesiones. Así, se asimila la información y a través del ejecutivo central se toma la decisión de cual brazo visitar a continuación.^{40, 49}

En los modelos de Alzheimer, tanto transgénicos como no transgénicos, la memoria espacial de referencia y la memoria espacial de trabajo se ven afectadas, de modo que la curva de aprendizaje y la conducta de alternancia de brazos en la prueba del laberinto radial muestran un deterioro.²² Diferentes intervenciones son probadas de esta manera, con el fin de determinar si ocurren cambios a nivel conductual, los cuales van a asociarse con las características del modelo. Generalmente, estas se acompañan de análisis histoquímicos y/o genéticos, con el fin de integrar diferentes aspectos de la EA.^{10, 30}

Chen y colaboradores (2000) mencionan estudios realizados con ratones transgénicos de EA (hAPP: con sobreexpresión de la APP humana mutada), utilizando el laberinto acuático de Morris. Ellos observaron déficits de memoria significativos, comparados con ratones controles de la misma edad. Los ra-

tones transgénicos demostraron un muy bajo rendimiento en memoria espacial, el sujeto no logró encontrar la plataforma aún después de varios días de entrenamiento.⁴⁶ En el caso del laberinto radial, el animal continúa entrando a brazos previamente visitados, y no se observa un efecto positivo del entrenamiento a lo largo de las sesiones y los días de la prueba. Se ha observado como los déficits en memoria no son tan evidentes en animales jóvenes y que la severidad de los déficits cognitivos va en aumento con respecto a la edad del sujeto.^{10, 28}

Conclusiones

Hoy en día se sabe que el Alzheimer es una enfermedad poligénica y multifactorial, y por ello se ha dificultado mucho su estudio, comprensión y el desarrollo de una terapéutica efectiva y una posible cura.^{16, 20, 36, 51, 52} No se cuenta con un modelo animal que replique todas las características del Alzheimer,^{24, 27} sin embargo, no es precisamente necesaria una representación de todas las características de la enfermedad para obtener resultados relevantes. Modelos con características aisladas han permitido mayor control de las variables, y así se ha alcanzado un análisis con menor interferencia de los factores involucrados en la EA.^{16, 20}

Las pruebas conductuales son un instrumento clave para el estudio de esta enfermedad a través de modelos animales, pues permiten incorporar el deterioro cognitivo de la EA. Es este deterioro el que se presenta como uno de los mayores detractores en la calidad de vida de las personas que padecen de la enfermedad. Conociendo las conductas que se ven alteradas, así como los déficits en memoria y aprendizaje, se pueden desarrollar investigaciones con fármacos u otro tipo de tratamientos que permitan ver diferencias entre los animales afectados y los controles.^{43, 52} Es

importante conocer la investigación con modelos animales y su utilidad como herramienta para el avance de la ciencia y la medicina.^{2, 11, 36} El modelo óptimo para la EA es el ser humano, pero consideraciones éticas y morales nos impiden experimentar con personas. Sin embargo, uniendo la información obtenida utilizando modelos animales, comparada con otras técnicas que si se pueden realizar en sujetos humanos, como por ejemplo las de imágenes (fMRI, PET), se podría llegar más pronto a dilucidar todos los mecanismos subyacentes a la enfermedad y así podernos acercar más a una terapéutica efectiva y porque no, algún día, a pensar en la cura de la enfermedad de Alzheimer.^{15, 53, 54}

Contribuciones

Ambos autores han participado equitativamente en la revisión y elaboración de este artículo

Conflictos de interés:

Nada por declarar.

Referencias

- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet. Neurol.* 2011; 10: 819- 828.
- Obulesu M, Rao DM. Animal models of Alzheimer's disease: an understanding of pathology and therapeutic avenues. *Int. J. Neurosci.* 2010; 120: 531-537.
- Mattson MP. Pathways toward and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430: 631-639.
- Auld, DS, Korncook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog. Neurobiol* 2002; 68: 209-245.
- Berg L, Morris JC. Diagnosis. En: Terry R.D., Katzman R., Bick K.L. (Eds.), *Alzheimer Disease* (pp. 197-229). 1994; Nueva York, Raven Press.
- McPhee, S.J. & G.D. Hammer. (2009). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. EEUU: McGraw Hill.
- Selkoe D.J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy. *Physiol. Rev.* 81, 741-766.
- Bales KR. Interaction of the β -Amyloid Protein in Alzheimer's disease and the Choline Transporter. 2007; UIM, Indiana.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.(Berl)* 1991; 82: 239-259.
- Götz J, Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurosci.* 2008; 9: 532-544.
- Newman M, Musgrave IF, Lardelli M. Alzheimer disease: amyloidogenesis, the presenilins and animal models. *Biochem. Biophys. Acta- Mol. Basis Dis.* 2007; 1772: 285-297.
- Barnes NY, Shi J, Yajima H et al. Steady-state increase of cAMP-response element binding protein, Rac, and PDK signaling in presenilin-deficient neurons. *J. Neurochem.* 2008; 104(6): 1637-1648.
- Hoernick, J. Genes de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 2006; 42: 302-305.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloids hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-356.
- Hau J. Animal models. En Hau, J. & VanHoosier G.L. (Eds.), *Handbook of Laboratory Animal Science* (pp. 8-16). 2003; EEUU, CRC Press.
- McDonald MP; Overmier JB. Present

- imperfect: a critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1998; 22: 99-120.
17. Markou A, Chiamulera C, Geyer MA et al. Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(1): 74-89.
 18. Gallagher M, Rapp PR. The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 1997; 48: 339-370
 19. Guidelines for the use of animals. Guidelines for the treatment of animals in behavioural research and teaching. *Animal Behav.* 2012; 83: 301-309.
 20. Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? *Philos., Ethics, and Humanit. Med.* 2009; 4: 1-20.
 21. Sarasa M, Pesini P. Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2009; 6: 171-178.
 22. Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *J. Alzheimers Dis.* 2008; 15: 507-521.
 23. Wu S, Ying G, Qiang W, Capecchi MR. A protocol for constructing gene targeting vectors: generating knockout mice for the cadherin family and beyond. *Nature* 2008; 3: 1056-1076.
 24. Chambers JK, Mutsuga M, Kazuyuki U, et al. Characterization of A β deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. *Amyloid* 2011; 18(2): 63-71.
 25. Lazarov O, Lee M, Peterson DA, et al. Evidence that synaptically released β -amyloid accumulates as extracellular deposits in the hippocampus of transgenic mice. *J. Neurosci.* 2002; 22: 9785-9793.
 26. Claassen JAHR, Zhang R. Cerebral autoregulation in Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31: 1572-1577
 27. Cummings BJ, Head E, Rhuel W, et al. The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol. Aging* 1996; 17(2): 259-268.
 28. Higgins GA, Jacobsen H. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application. *Behav. Pharmacol.* 2003; 14: 419-438.
 29. Luo Y, Bolon B, Kahn S, et al. Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. *Nat. Neurosci.* 2001; 3: 231-232.
 30. Epis R, Gardoni F, Marcello E, et al. Searching for new animal models of Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 626: 57-63.
 31. Wilner P. Behavioural models in psychopharmacology. En Wilner P. (Ed), *Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives* (pp. 3-18). 1991; Cambridge, Cambridge University Press.
 32. Hamra FK, Gatlin J, Chapman KM, et al. Production of transgenic rats by lentiviral transduction of male germ-line stem cells. *PNAS* 2002; 99: 14931-14036.
 33. Rohra DK, Qazi Y. Reliability of rodent models. En Conn P.M. (Ed.), *Sourcebook of Models for Biomedical Research* (pp. 213-220). 2008; EEUU, Humana Press.
 34. Sabbagh JJ, Kinney JW, Cummings JL. Animal systems in the development of treatments for Alzheimer's disease: challenges, methods, and implications. *Neurobiol.*

- Aging 2013; 34: 169-183.
35. Philipson O, Lord A, Gumucio A et al. Animal models of amyloid- β -related pathologies in Alzheimer's disease. *FEBS J.* 2010; 277: 1389-1409.
 36. Dunnett SB. Neural transplantation in animal models of dementia. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 2: 567-587.
 37. Van Dam D, De Deyn PP. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. *Brit. J. Pharmacol.* 2011; 164: 1285-1300.
 38. Morris RGM. Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 2001; 356: 1453-1465.
 39. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 9: 182-194.
 40. Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 1976; 2(2): 97-116.
 41. Carrillo-Mora P, Giordano M, Santamaría A. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behav. Brain Res.* 2009; 203: 151-164.
 42. Buchsbaum BR, D'Esposito M. Short-term and working memory systems. In Byrne J (Ed.). *Learning and Memory: A comprehensive Reference* (pp 237-269). 2008; Nueva York, Elsevier.
 43. Hodges H. Mazes procedures: the radial-arm and water maze compared. *Cog. Brain Res.* 1996; 3: 167-181.
 44. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn. Motiv.* 1981; 2: 239-260.
 45. Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297: 1291-1303.
 46. Chen G, Chen KS, Knox J, et al. A learning deficit related to age and β -amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 975-979.
 47. Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982.
 48. Görisch J, Schwarting RKW. Wistar rats with high versus low rearing activity differ in radial maze performance. *Neurobiol. Learn. & Memory* 2006; 86: 175-187.
 49. Leggio JG, Mandolsi L, Federico F et al. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhances dendritic growth in the rat. *Behav. Brain Res.* 2005; 163: 78-90.
 50. Janus C, Koperwas JS, Janus M et al. Rearing environment and radial maze exploration in mice. *Behav. Proc.* 1993; 34: 129-140.
 51. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav.* 2006; 5: 113-119.
 52. Olton DS. Mazes, maps and memory. *Am. Psychol.* 1979; 34(7): 583-596.
 53. Liu Y, Wang K, YU C, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: A review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1648-1656.
 54. Sperling RA, Bates JF, Chua EF, et al. FMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 44-50.

El electroencefalograma como herramienta pronóstica postparo: ¿qué tanto podemos afirmar?

Electroencephalogram as a pronostic tool after cardiac arrest: how much we can affirm?

Ana Laura Vives Rodríguez¹ - Roberto Vargas Howell²

Resumen

Se presenta una revisión sobre los aspectos técnicos y clínicos de la electroencefalografía, en el contexto de pacientes en estado post paro cardiorrespiratorio, quienes han recibido resuscitación cardiopulmonar y se encuentran en encefalopatía hipóxica residual, como herramienta para la determinación del pronóstico funcional de estos pacientes.

Palabras clave: electroencefalografía, paro cardiorrespiratorio, encefalopatía hipóxica

Abstract

A clinical and technical review of the main aspects of electroencephalography is here presented, in order to determinate its major role in the functional prognosis of patients with hypoxic encephalopathy after cardiac arrest and resuscitation maneuvers.

Key words: electroencephalography, cardiac arrest, hypoxic encephalopathy

1. Médico Residente de Neurología, Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

2. Médico Asistente Especialista en Neurología. Epileptólogo. Sección de Neurociencias. Servicio de Neurología. Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia. Caja Costarricense del Seguro Social.

Correspondencia: anavivesr@gmail.com

Introducción

La implementación cada vez más oportuna y organizada de las técnicas de soporte cardiaco básico y avanzado, ha provocado que el médico hospitalario con más frecuencia deba abordar pacientes en estado post resucitación de paro cardiorrespiratorio. La pregunta inmediata del clínico al enfrentarse con un paciente en estado postparo es qué tan indemne se encuentra su funcionalidad neurológica. Frecuentemente el médico tratante solicita asistencia al neurólogo para la determinación pronóstica en estos casos. La valoración del

neurólogo implica una gran responsabilidad y requiere de la evaluación conjunta de datos clínicos y estudios complementarios, pues su conclusión influirá en gran medida en el abordaje posterior del paciente y en la información que se le brinde a su familia.

El electroencefalograma (EEG) es el estudio complementario con mayor disponibilidad en el entorno hospitalario para la evaluación de la condición de pacientes en estado post paro, con encefalopatía residual hipóxica. Es frecuentemente solicitado tanto por neurólogos como por otros clínicos en general, para ayudar a definir estos pacientes.

El objetivo de esta revisión es determinar qué tanta ayuda puede proveer el EEG y qué tantas afirmaciones pronósticas se pueden hacer a partir de este estudio.

Aspectos técnicos del estudio electroencefalográfico en la encefalopatía hipóxica

Los requisitos técnicos mínimos para la valoración de un estudio electroencefalográfico para encefalopatía hipóxica y sospecha de inactividad cerebral se rigen de acuerdo con las guías de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN por sus siglas en inglés) para diagnóstico de muerte cerebral¹:

- Tener un mínimo de 8 electrodos de superficie
 - La impedancia interelectrodo debe ser entre 100-10,000 ohm
 - La integridad de todo el sistema de registro debe evaluarse previamente
 - La distancia entre electrodos debe ser de al menos 10 cm
 - La sensibilidad debe aumentarse al menos a 2 microvoltios por 30 minutos
 - El filtro de alta frecuencia no debe ser menor a 30 Hz y el filtro de baja frecuencia no debe ser mayor a 1 Hz

Tiempo óptimo para realizar el estudio

La literatura es poco específica para determinar el momento óptimo para realizar una valoración neurológica clínica en un paciente postparo cardiorrespiratorio. Booth et al en 2004, mediante un metaanálisis de 11 estudios y más de 2000 pacientes analizados, lograron determinar un valor predictivo pronóstico óptimo al realizar la primera evaluación a las 24 horas post paro. Cabe recalcar que su estudio se concentró en hallazgos clínicos y no en hallazgos neurofisiológicos.²

Las guías publicadas por la AAN en 2006 para la predicción post paro cardiorrespirato-

rio, establecen que la utilidad pronóstica de los parámetros clínicos se da entre las 24 y 72 horas³. No se determina un tiempo óptimo para la realización de un EEG pues hay mucha heterogeneidad entre los estudios. El tiempo recomendado para otros estudios neurofisiológicos, como los potenciales evocados somatosensoriales, también se establece entre las 24 a 72 horas.

La AAN no indica un momento específico para realizar la primera evaluación en caso de existir una clínica de muerte cerebral, solo señala que debe pasar un periodo de tiempo significativo para excluir una posible recuperación¹.

Tampoco existe evidencia clara para afirmar cuándo es el mejor momento para la realización de un estudio electroencefalográfico en hipoxia. Sin embargo puede ser prudente no realizar estos estudios muy temprano (primeras horas) en la evolución del paciente post paro, excepto que haya sospecha de un status epiléptico no convulsivo, donde el EEG sería urgente para su oportuno diagnóstico y tratamiento.

Valor pronóstico de los hallazgos electroencefalográficos

Hockaday, en 1965, fue el primero en proponer una escala predictiva pronóstica, basada en hallazgos electroencefalográficos, para los pacientes en coma posterior a un paro cardiorrespiratorio⁴. Éste demostró una confiabilidad de 80% en sus hallazgos. En 1987 Scollo-Lavizzari y Bazzetti⁵, modificaron la escala ligeramente y demostraron su valor predictivo en 408 casos reportados en la literatura (ver Tabla 1).

Tabla 1. Escala de Hockaday Modificada⁵ para la clasificación de EEG en pacientes post paro cardiorrespiratorio en estado de coma

Grado I	Actividad dominante normal alfa Actividad dominante normal alfa con actividades theta-delta
Grado II	Actividad theta-delta dominante con actividad alfa detectable
Grado III	Actividad theta-delta sin actividad alfa
Grado IV	Actividad delta, bajo voltaje Actividad alfa-coma Fenómenos periódicos generalizados con voltaje muy bajo de fondo
Grado V	EEG muy aplanado a isoelectrico (<10-20 mV)

Según la escala modificada, los pacientes con hallazgos de EEG correspondientes al Grado I tienen muy buen pronóstico de recuperar de la función neurológica íntegra, con un 79% de recuperación sin secuelas. Los pacientes con Grado II y III presentan un pronóstico incierto o no definitivo (recuperación sin déficit neurológico de un 51% en el Grado II y 26% en el Grado III), pero una mejoría en electroencefalogramas posteriores pueden modificar el pronóstico final. Los pacientes con Grado IV y V tienen muy mal pronóstico; de 200 casos analizados, ninguno presentó mejoría completa. El 98% de los pacientes en Grado IV y el 100% de los pacientes en Grado V fallecieron. Un estudio posterior realizado por Yamashita en 1995, reprodujo los hallazgos de esta escala con una población más pequeña de 79 pacientes⁶.

En 1988, Synek publicó una modificación a la escala de Hockaday para agregar otros patrones electroencefalográficos que ocasionalmente se observan en coma, así como para incluir la reactividad a estímulos externos.^{7,8} La escala separa los mismos grados descritos por Hockaday en patrones benignos, patrones indeterminados y patrones malignos (Ver Tabla 2). Posteriormente valoró la escala en 63 pacientes en coma post anóxico y en 104 pacientes con trauma craneoencefálico. Según sus hallazgos en esta población, esta escala presentó una confiabilidad pronóstica del 98.4% en encefalopatía hipóxica a las 24-36 horas después del paro cardiorrespiratorio. Otros estudios han utilizado esta escala con una confiabilidad pronóstica de 80-90%. En el estudio prospectivo realizado por Young et al en el 2005⁷, los ritmos theta y delta presentaron mejor pronóstico, aunque aún con una mortalidad significativa del 27%, mientras que la actividad brote-supresión, coma alfa y supresión representaron el peor pronóstico, con una mortalidad en conjunto de 94%.⁹

Tabla 2. Escala de Synek⁷

Benignos	Indeterminado	Malignos
Grado I	Grado II	Grado III:
Grado II Reactivo	No reactivo	Delta de baja amplitud
FIRDA	Grado III	Grado IV:
	Delta difuso	Brote supresión
		Descargas epileptiformes
		Coma alfa
		Coma theta
		Grado V

Los grados se refieren a los descritos en la escala de Hockaday modificada. Las demás son actividades electroencefalográficas determinadas en las revisiones de los estudios en pacientes post paro cardiorrespiratorio.

Las guías de la AAN del 2006 analizaron la utilidad pronóstica tanto de elementos clínicos, de laboratorio y gabinete en estos pacientes.³ Para la valoración de la utilidad diagnóstica del EEG se tomaron en cuenta 11 estudios, 9 de estos con evidencia clase III. Se criticó en gran medida la heterogeneidad de los estudios en cuanto a escalas e intervalos de abordaje, lo cual no permitió sacar conclusiones de peso. No obstante, sí hubo patrones que en concenso, en todos los estudios coincidieron como malignos, tal es el caso de la supresión generalizada de voltaje, menor a 20 microvoltios; el patrón brote-supresión y los patrones periódicos en un fondo plano. Todos los anteriores se asociaron de manera fuerte con un mal pronóstico funcional, pero con una tasa de falso positivo de un 3%. Las guías recomendaron apoyarse más en datos clínicos y otros estudios de laboratorio y gabinete, como los potenciales somatosensoriales evocados y la enolasa sérica específica neuronal. El problema es que estas pruebas no están disponibles en todos los centros hospitalarios.

Los estudios pronósticos en la última década se han concentrado en crear estrategias multimodales donde la clínica, el electroencefalograma, los potenciales somatosensoriales y en ocasiones, hallazgos séricos e imagenológicos, sean evaluados en conjunto con complejos sistemas de puntuación, para así poder determinar un pronóstico más fiable.^{10,11} La dificultad en la aplicación de estos sistemas de puntaje ha hecho que esta metodología no sea práctica y por tanto, poco extendida.

Consideraciones en hipotermia terapéutica

A partir del 2010, la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) introduce en sus guías de manejo del

paro cardiorrespiratorio la hipotermia terapéutica. Esta medida demuestra en múltiples estudios una mejoría en la supervivencia de más de un 25% y una mejoría significativa en la recuperación neurológica del paciente.¹² Esta nueva intervención conlleva la necesidad de reevaluar, en este contexto, los valores predictivos tanto clínicos como neurofisiológicos preexistentes.

En el mismo año, Rossetti et al¹³, evaluaron los parámetros pronósticos, previamente validados por la AAN, en 111 pacientes que habían sido sometidos a hipotermia terapéutica postparo. Posterior a alcanzar una temperatura >35°C y estar libres de sedación y relajación muscular, los pacientes fueron valorados por un neurólogo en 2 ocasiones, entre las 36-72 horas posterior al paro. Además se realizó al menos un EEG con estimulación nociceptiva y auditiva para valorar reactividad. Los resultados mostraron que en esta población de pacientes, los hallazgos clínicos aislados fueron menos confiables que lo previamente establecido (excluyendo la ausencia de reflejos craneales y la aparición de mioclonus temprano).

La supresión generalizada difusa en el EEG, el patrón brote-supresión con actividad epileptiforme generalizada y los complejos periódicos generalizados, se relacionaron significativamente con peor pronóstico funcional a los 2 meses. La ausencia de reactividad del EEG fue el único predictor pronóstico fuerte electroencefalográfico de mortalidad intrahospitalaria. La ausencia de potenciales evocados somatosensoriales bilateralmente fue el predictor de mortalidad más específico, de acuerdo con lo documentado previamente. Los autores sugirieron precaución a la hora de aplicar las guías previas en este grupo de pacientes, especialmente los elementos clínicos.

Siempre en 2010, Rossetti publicó además un estudio que evaluaba la utilidad pronósti-

ca de la monitorización continua electroencefalográfica durante el periodo de hipotermia. Se realizó un video-EEG desde que se iniciaba la hipotermia hasta al menos 6 horas posterior al recalentamiento. Se evaluó la reactividad mediante estímulos nociceptivos y auditivos, durante y posterior al estudio. En los resultados finales, se valoraron 34 casos, y nuevamente la ausencia de reactividad en el EEG durante la hipotermia fue fuertemente predictivo de mal pronóstico. La reactividad no fue afectada por la sedación o la hipotermia, pues se mantuvo consistente en ambas fases, hipotermia y recalentamiento. Además, el patrón de brote supresión persistente y la actividad epileptiforme generalizada (Grado V en la escala de Hockaday) también predijeron un pronóstico ominoso¹⁴.

Propuesta de reporte electroencefalográfico en encefalopatía hipóxica

En el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia, desde el año 2012, se sistematizó el reporte electroencefalográfico en los pacientes con probable encefalopatía hipóxica. Esto se realizó con el fin de homogenizar las conclusiones dadas por los diferentes neurólogos que valoran estos estudios, y poder darle al médico tratante una herramienta pronóstica adicional en la toma de decisiones clínicas y así desarrollar futuros estudios predictivos a nivel nacional con esta información y poder validar estos hallazgos en nuestra población.

El reporte cumple con las reglamentaciones propuestas por la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica e incluye la escala de Hockaday modificada, ya que ésta es la que tiene mayor trayectoria en la literatura y ha sido validada en más de 450 pacientes a nivel mundial. Se adjunta una hoja de reporte del Servicio hospitalario mencionado (ver Apéndice)¹⁵.

Conclusiones

El EEG como herramienta pronóstica en la encefalopatía hipóxica tiene más de 40 años de utilizarse. Sin embargo, la creación de múltiples escalas pronósticas, la heterogeneidad de los protocolos de investigación y las poblaciones pequeñas de los estudios, ha dificultado el análisis de los resultados y no ha permitido extraer conclusiones sólidas. Aún así, sigue siendo una de las herramientas más disponibles para el clínico y por eso perdura en el tiempo su uso para estos fines.

El advenimiento de la hipotermia terapéutica postresucitación cardíaca, y la inconsistencia de los hallazgos clínicos en esta población de pacientes, crea un nuevo interés en el valor de los hallazgos electroencefalográficos para pronóstico neurológico. El valor del EEG en este grupo de pacientes requiere ser evaluado en estudios de mayor magnitud.

La utilización de una herramienta sistematizada de interpretación y reporte, como se propone en este artículo, puede ayudar a disminuir la diferencia interobservador a la hora de reportar electroencefalogramas, de manera que se homogeniza y facilita el uso de los resultados en la decisión clínica, o bien en estudios clínicos y epidemiológicos.

Cabe destacar que sea el EEG o cualquier otro estudio paraclínico, no deben de ser utilizados como únicos elemento para la toma de decisiones, se debe de mantener un abordaje multimodal que tome en cuenta hallazgos clínicos y neurofisiológicos, para así aumentar el valor predictivo positivo de la evaluación.

Contribuciones

Los autores declaran participación equitativa en el manejo clínico del caso, recavación de información y elaboración de este artículo.

Conflictos de Interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Wijdicks EFN, Varelas PN, Gronseth GS et al. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. *Neurology* 2010; 74 (23): 1911-1918.
2. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G et al. Is This Patient Dead, Vegetative, or Severely Neurologically Impaired? Assessing Outcome for Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *JAMA* 2004; 291(7): 870-879.
3. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB. Practice parameter. Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). *Neurology* 2006; 67:203-210.
4. Hockaday JM, Potts F, Epstein E. EEG changes in acute cerebral anoxia from cardiac respiratory arrest. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1965; 18: 575-586.
5. Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. Prognostic Value of EEG in Post-anoxic Coma after Cardiac Arrest. *Eur Neurol* 1987; 26: 161-1709.
6. Yamashita S, Morinaga T, Ohgo S et al. Prognostic Value of Electroencephalogram in Anoxic Encephalopathy after Cardiopulmonary Resuscitation: Relationship among Anoxic Period, EEG Grading y Evolución. *Intern Med* 1995; 34(2): 71-76.
7. Synek V. Prognostically Important EEG Coma Patterns in Diffuse Anoxic and Traumatic Encephalopathies in Adults. *J Clin Neurophysiol* 1998; 5(2): 161-174.
8. Synek V. Value of a Revised EEG Coma Scale for Prognosis after Cerebral Anoxia and Diffuse Head Injury. *Clin Electroenceph* 1990; 21(1): 25-30.
9. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-Ischemic Encephalopathy. Clinical and Electrophysiological Associations with outcome. *Neurocrit Care* 2005; 2:159-164.
10. Daubin C, Guillotin D, Etard O et al. A clinical and EEG scoring system that predicts early cortical response to somatosensory evoked potentials and outcome after cardiac arrest. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8:35. 11. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A et al. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *Q J Med* 2012; 105:551-561.
12. Scirica B. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Circulation* 2013. 127: 244-250.
13. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G et al. Prognostication after Cardiac Arrest and Hypothermia: A Prospective Study. *Ann Neurol* 2010; 67: 301-307.
14. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F et al. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2010; 14:R173.
15. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 7: Guidelines for Writing EEG Reports. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23(2): 118-21.

APENDICE

REPORTE DE ELECTROENCEFALOGRAFÍA
EN ENCEFALOPATIA HIPÓXICA

I. Datos Generales

Fecha del Estudio: _____

Hora: _____

Nombre del Paciente: _____

Cédula: _____

Edad: _____

II. Introducción

Se realizó un estudio electroencefalográfico para documentar Inactividad Electro-Cerebral bajo los siguientes parámetros:

Sensibilidad: 2 μ V/mm
Distancia interelectrodo: 10 cm
Impedancia: 100-10,000 Ω

Mínimo de 8 electrodos
Filtro de baja frecuencia: < 1 Hz
Filtro de alta frecuencia: > 30 Hz

III. Descripción del Registro

En el estudio se documenta:

Actividad dominante	Alfa	<input type="checkbox"/>	Persistente	<input type="checkbox"/>		
	Theta-Delta	<input type="checkbox"/>				
	Beta	<input type="checkbox"/>	Intermitente	<input type="checkbox"/>		
	Delta	<input type="checkbox"/>				
	Alfa-coma	<input type="checkbox"/>				
	EEG plano	<input type="checkbox"/>				
Actividad no dominante	Alfa	<input type="checkbox"/>				
	Theta-Delta	<input type="checkbox"/>				
	Beta	<input type="checkbox"/>				
Fenómenos anormales	Puntas	<input type="checkbox"/>	Difusos	<input type="checkbox"/>	Continuo	<input type="checkbox"/>
	Ondas agudas	<input type="checkbox"/>	Lateralizados	<input type="checkbox"/>	Intermitente	<input type="checkbox"/>
	Ondas Lentas	<input type="checkbox"/>	Focales	<input type="checkbox"/>	Periódicos	<input type="checkbox"/>
	Fenómenos Periódicos	<input type="checkbox"/>				
	Especifique _____					

IV. Interpretación

Clasificación Pronóstica según Escala Hockaday Modificada*

Hallazgos EEG		Pronóstico (%)		
		Recuperación	Daño neurológico Permanente	Muerte
Grado I	Actividad alfa dominante Actividad alfa dominante con actividad theta-delta	79	10	11
Grado II	Actividad theta-delta dominante con actividad alfa detectable	51	13	36
Grado III	Actividad theta- delta sin actividad alfa	26	7	67
Grado IV	Actividad delta, bajo voltaje Actividad alfa-coma Fenómenos periódicos generalizados con voltaje muy bajo de fondo	0	2	98
Grado V	EEG muy aplanado a isoelectrico (<10-20 mV)	0	0	100

***NOTA ACLARATORIA:** Esta es una clasificación pronóstica basada meramente en hallazgos EEG que no son infalibles. Se debe de hacer una valoración pronóstica integral tomando en cuenta elementos clínicos pues el pronóstico puede ser modificado de acuerdo a ellos.

V. Conclusión del Estudio

Neurólogo que reporta el Estudio _____

Firma y Código

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 apegarse 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, filológica 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 aparecen 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 (2) Julio - Diciembre, 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.

Indice

Editorial 6

Carta al Editor: Aneurismas Gigantes Complejos 7
Manuel S. Gadea Nieto

Reporte de caso

Calcificaciones Cerebrales extensas en una paciente con hipoparatiroidismo de larga data: Caso clínico y revisión de la Literatura..... 9
Gabriel Carvajal Valdy, Zaray Miranda Chacón, Carlos Araya Fonseca

Paroxismos de Inestabilidad Autonómica (Crisis Diencefálicas): Reporte de Caso y Revisión de Literatura 12
Diana Minot, Juan Ignacio Padilla Cuadra

Primer reporte en Costa Rica de tumor fibroso solitario benigno con afección del sistema nervioso central 18
Ricardo Murillo Álvarez

Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson: Hallazgos electroencefalográficos, radiológicos y clínicos de un caso y revisión de la bibliografía..... 25
Lionel García-Chinchilla

Estudios Clínicos

Resultados de la callosomía como tratamiento quirúrgico para epilepsia desde 1993 hasta 2012. Centro de Ciencias Médicas del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera..... 33
Alexander Petgrave Pérez, Justiniano Zamora Chaves, Juan Luis Segura Valverde

Revisión Clínica

Enfermedad de Alzheimer: Modelos animales como una alternativa para entender la patología y buscar estrategias terapéuticas más exitosas..... 44
Sofía Salas Castillo, Jaime Fornaguera Trías

El electroencefalograma como herramienta pronóstica postparto: qué tanto podemos afirmar? 55
Ana Laura Vives Rodríguez, Roberto Vargas Howell

Información para Autores 63