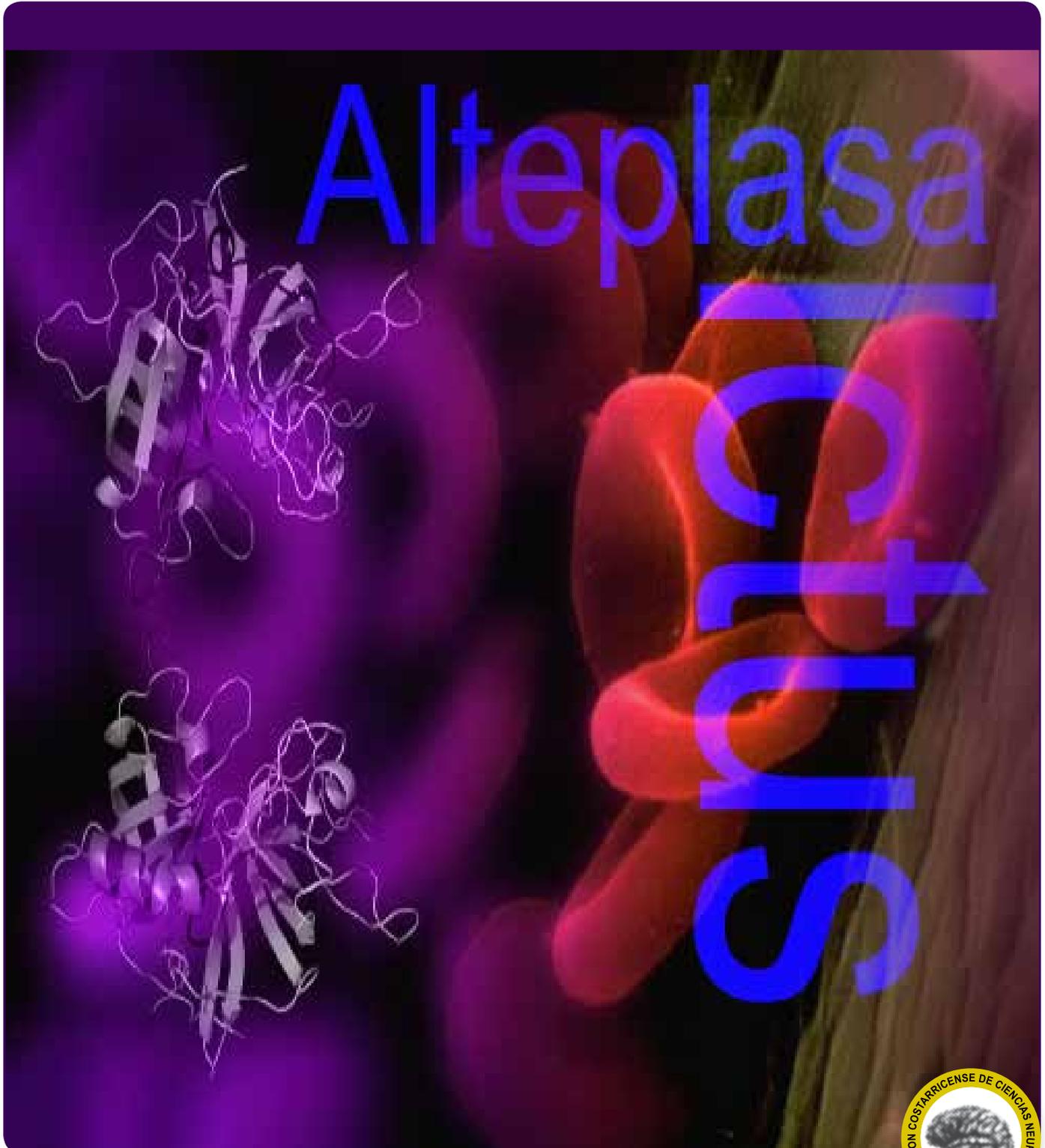


Neuroeje

Volumen 27 (1) Enero - Junio 2014 , • 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 27 (1) Enero - Junio 2014 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 27 (1) Enero - Junio 2014 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.



Índice

Editorial..... 6

Reporte de caso

Evento cerebrovascular isquémico de la corteza motora como manifestación del síndrome antifosfolípido 8
Emmanuel Martínez Martínez, José Chang Segura, Miguel Barboza Elizondo

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital Santo Tomás de Ciudad de Panamá 17
Eduardo Cortés, Fernando Gracia, Iván Ávila, Luis Varón, Esther Chang, Diógenes Arjona

Diabetes insípida central secundaria a un tumor pineal en una joven de 19 años.
Reporte de caso y revisión de literatura 24
Johana Vásquez Céspedes, Natalia Jiménez Brenes, Miguel Barboza Elizondo, Juan I. Padilla Cuadra,
Katherine Escoe Bastos.

Estudios Clínicos

Síndrome de Guillain Barré: Características epidemiológicas y su asociación con infecciones respiratorias y
diarréicas en el Hospital Calderón Guardia en el período 2007 a 2011..... 31
Yúrika Dorado Arias, Carlos Araya-Fonseca

Cirugía como tratamiento para epilepsia refractaria: experiencia en el Hospital Nacional de Niños de
Costa Rica en el período 2000 a 2008. 43
Rodríguez Moreno, Virginia, Sittenfeld Appel, Mauricio, Romero Zúñiga, Juan José

Trombolisis del Evento Cerebrovascular Isquémico en Costa Rica: La experiencia del Hospital Dr. R.A
Calderón Guardia..... 55
Dra. Ana Laura Vives Rodríguez, Dr. Domingo Campos Ramírez, Dr. Huberth Fernández Morales

Revisión Clínica

Meningiomas cavernosos: estrategia quirúrgica 62
Manuel Gadea Nieto, Tze Yu Yeh Hsieh, Eva Moreno M

El enfoque de las diferencias individuales en el estudio de factores neurobiológicos relacionados con el
desarrollo de la depresión y la ansiedad..... 69
Ana Laura Vives Rodríguez, Roberto Vargas Howell

Información para Autores 81

Fe de erratas..... 84

Editorial

El primer reporte de tratamiento del ictus isquémico con un trombolítico fue reportado en 1958 por Sussman y Fitch, usando Fibrinilysin, en su estudio los investigadores trataron tres pacientes de los cuales uno mejoró luego de recanalizar la arteria cerebral media, los otros dos pacientes no mejoraron a pesar de que la recanalización de un gran vaso intracraneal fue reportado en uno de estos casos. Durante ese año Clifton recibe los créditos por utilizar por primera vez un derivado purificado del activador del plasminógeno tisular.

Posteriormente, Meyer y colaboradores en 1960 tratan un grupo de 73 pacientes víctimas de infartos isquémicos durante las primeras 72 horas del evento, 37 pacientes recibieron estreptoquinasa más heparina vs 36 pacientes que únicamente recibieron heparina intravenosa, un 43% y un 58% de los pacientes en cada grupo respectivamente mostraron mejoría con el tratamiento, sin embargo, 4 pacientes del grupo tratado con heparina y 13 pacientes del grupo tratado con heparina y estreptoquinasa, fallecieron.

Luego de este estudio, el uso de estreptoquinasa se ve limitado en pacientes con ictus isquémicos. Sin embargo en la década de los 80s nuevos intentos con la estreptoquinasa, esta vez utilizada de forma intra arterial en territorio basilar y carotideo fueron llevados a cabo por los grupos de Hacke y Del Zoppo respectivamente, sin embargo las complicaciones hemorrágicas en algunos de los pacientes tratados limitan la instauración de esta terapia en forma rutinaria.

A partir de la década de los 90's se reinician los estudios clínicos con rTPA, el más importante de estos estudios, el NINDS incluyó 624 pacientes. Los resultados obtenidos en puntaje del NIHSS a las 24 horas en los pacientes tratados durante la primera etapa, da lugar a la segunda parte del estudio, siempre con los mismos criterios de inclusión, que contemplan un periodo de ventana menor de 3 horas, valorado el impacto del trombolítico con la escala de Rankin a los 3 meses. Los resultados obtenidos esta vez permiten la aprobación del rTPA por la FDA en 1996 para el uso en ictus isquémicos de menos de 3 horas de evolución.

Concomitante con este estudio en Europa tiene lugar los estudios ECAS, el tercero de estos estudios, permite la extensión del periodo de ventana hasta 4,5 horas en pacientes menores de 80 años con ictus isquémico, esta nueva indicación se contempla en las guías de manejo del ictus a partir de 2008.

En este número de Neuroeje, el Departamento de Neurociencias del HRCG, presenta el reporte de los primeros 55 casos de pacientes trombolizados con RTPA en la seguridad social de Costa Rica, proyecto que es el producto de la implementación del programa de atención de pacientes con ECV, que da sus primeros pasos en el 2002, con el proyecto de la creación de la unidad de neurovascular y la capacitación del personal durante los años posteriores.

El comité Central de farmacoterapia institucional decide dar luz verde al proyecto de trombolisis y en diciembre de 2011, el primer paciente es tratado bajo esta modalidad. Los resultados son más que promisorios. A pesar de la falta de educación de nuestra población en el tema, de un 20 al 30% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con evento cerebrovascular isquémico lo hace antes de las primeras 3 horas. El tiempo en el que se realiza la tomografía es de solo 30 minutos, un tiempo aceptable, si consideramos que el hospital cuenta con solo un tomógrafo para la población que atiende. Los resultados en la mejoría del NIHSS y el Rankin son las mismas observadas en centros de países desarrollados. En estos momentos la unidad de neurovascular cuenta con pacientes con ictus isquémicos tratados exitosamente mediante trombolizados intra arterial y con dispositivos de tromboaspiración, esto como segunda parte del proyecto de atención de pacientes con ictus.

Sirva la oportunidad para agradecer, en nombre de los pacientes, al personal de la salud del HRCG (Enfermería de salón y

urgencias, médicos, personal técnico de rayos X, farmacia y laboratorio) por su trabajo incondicional a favor de los cerebros costarricenses.

Dr. Huberth Fernández Morales

Jefe de la Sección de Neurociencias, Hospital Calderón Guardia.

Evento cerebrovascular isquémico de la corteza motora como manifestación del síndrome antifosfolípido

Ischemic stroke of motor cortex as a manifestation of antiphospholipid syndrome

Emmanuel Martínez Martínez¹, José Chang Segura², Miguel Barboza Elizondo³

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad de origen autoinmune, que se caracteriza por manifestaciones tromboticas y obstétricas, en el contexto de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

El SAF puede ser primario o secundario a otra enfermedad autoinmune, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES). La etiología del síndrome se encuentra dada por factores genéticos y ambientales que funcionan como gatillo para desencadenarlo; la fisiopatología se asocia con la presencia de AAF, los cuales generan daño directo sobre los vasos sanguíneos de los órganos blanco, lo cual les produce lesión isquémica. Las manifestaciones neurológicas son variadas, se encuentran principalmente relacionadas con la isquemia, por el daño directo sobre el parénquima cerebral, como es el caso del síndrome similar a esclerosis múltiple. Otras presentaciones se consideran de fisiopatología mixta, como es el caso de las crisis convulsivas y trastornos cognoscitivos. Los criterios para el diagnóstico de SAF son de dos tipos, clínicos y de laboratorio. Una vez realizado el diagnóstico, se deben tratar el síndrome para evitar mayores complicaciones, lo cual se realiza principalmente con anticoagulantes y esteroides.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, sistema nervioso central, anticoagulante lúpico, evento cerebrovascular isquémico, trombofilia.

Abstract

Anti-phospholipids syndrome (APS) is an autoimmune-induced disease, which is defined for its thrombotic and obstetrics manifestations, in presence of anti-phospholipid antibodies (APA). This syndrome can be primary or secondary to another autoimmune disease, mainly systemic lupus erythematosus (SLE). Its etiology includes genetic factors, as well as environmental factors, which can trigger the APS. Its pathophysiology is associated with APA, which generate damage on the target organ, and also on the blood vessels of this tissues, to generate ischemia. The neurological manifestations are mainly related to ischemia, however, some others are considered to be caused by direct damage on brain parenchyma, like in sclerosis-like syndrome. There are also manifestations of mixed physiopathology, like seizures and cognitive disorders. Diagnostic criteria are divided in two kinds, clinical and laboratory criteria. Once the diagnosis is warranted, it is advised to start treatment soon, in order to avoid further complications. This is achieved by using anticoagulant drugs and steroids.

Key words: Anti-phospholipid syndrome, central nervous system, lupus anticoagulant, cerebrovascular ischemic stroke, thrombophilia

1. Dr. Emmanuel Martínez Martínez
Médico Interno
Universidad de Costa Rica

2. Dr. José Lee Chang Segura Residente de Neurología
Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
Caja Costarricense del Seguro Social

3. Dr. Miguel Barboza Elizondo
Neurólogo
Departamento de Neurociencias
Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
Caja Costarricense de Seguro Social

Correo de contacto:
miguebarb17@hotmail.com

Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 37 años de edad, hipertensa sin tratamiento, con antecedente de trombosis venosa profunda ocho años atrás, con cinco embarazos en total, de los cuales hubo tres abortos y desarrolló preeclampsia en otro.

Consultó al servicio de emergencias porque presentó de forma súbita un cuadro de debilidad y parestesias del miembro superior izquierdo, mientras se encontraba en una reunión familiar.

En el examen físico se encontró debilidad 3/5 proximal y distal del brazo izquierdo, con hiperreflexia e hipoestesia asociada, además de signo de Babinski ipsilateral. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) que no evidenció lesiones. Un control tomográfico a las 48 horas demostró una hipodensidad en la circunvolución precentral derecha.

Se realizaron exámenes de gabinete y laboratorio, entre los cuales se describen: ultrasonido doppler de vasos del cuello sin hallazgos relevantes, ultrasonido de abdomen sin datos patológicos, electrocardiograma en ritmo sinusal, anticuerpos IgG anticardiolipina mayor a 91 unidades (considerado positivo con > 14 unidades), anticuerpos IgM anticardiolipina en 5 unidades (considerado negativo si < 7 unidades), anticuerpos anti glicoproteína beta 2 positivo; el resto de exámenes de laboratorio normales.

La paciente presentó una evolución clínica muy favorable, con recuperación prácticamente total de la fuerza muscular y la sensibilidad de su miembro superior izquierdo. Se egresó con el diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico, probablemente secundario a SAF. Fue citada 12 semanas después para realizar exámenes de laboratorio confirmatorios, según se indica en los criterios diagnósticos.

El caso anterior ejemplifica las manifestaciones del SAF en el sistema nervioso central.

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.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

El SAF es una condición autoinmune que se define por trombosis, ya sea venosa o arterial, además de morbilidad obstétrica, por lo general abortos a repetición. Estos eventos deben estar asociados con la presencia de AAF en sangre. Entre estos, están los

anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y la glicoproteína $\beta 2$.^{1,2,3}

El SAF puede llegar a ser devastador si no se trata a tiempo, principalmente por las complicaciones trombóticas. El reconocimiento pronto de este síndrome es de gran importancia, ya que produce en pacientes, principalmente en edades jóvenes, a complicaciones como ictus venoso o arterial, cardiopatía isquémica y trombosis venosa profunda, tanto en miembros inferiores como a nivel pulmonar. Además, la recurrencia de los eventos es muy alta, alrededor de un 70% en el caso de los eventos venosos y de aproximadamente un 90% en los eventos arteriales.^{4,5,6}

Dentro de las manifestaciones obstétricas se encuentran el aborto repetitivo, la preeclampsia y los nacimientos prematuros.^{7,8}

El SAF puede ser primario, cuando se encuentra como único hallazgo etiológico de un evento isquémico. Esto se da en más del 50% de los casos. También existe el SAF secundario, cuando se asocia a otro trastorno del tejido conectivo, por lo general al LES.^{4, 7, 8} Alrededor de un 20% de los pacientes con LES pueden desarrollar SAF.⁴

El SAF afecta principalmente a mujeres en edad fértil, rara vez se presenta en niños y solo un 12% de los pacientes debuta después de los 50 años. La edad promedio de presentación es de 34 años. La relación hombre : mujer es de 1 : 3,5 para la forma primaria y de 1 : 7 en relación con LES.⁴

Para la población pediátrica, la edad promedio de aparición es a los 10 años, y no existe diferencia entre sexos. Mientras tanto, en los pacientes mayores de 50 años se da principalmente en varones, quienes debutan con enfermedad coronaria o ictus.⁴

Criterios de diagnóstico

Se dividen en criterios clínicos y criterios de laboratorio. El SAF está presente si se alcanzan al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.⁷

Criterios clínicos

- Uno o más episodios de trombosis vascular, ya sea arterial, venoso o de pequeño vaso, en cualquier tejido, que se pueda confirmar por criterios objetivos (como histopatología o estudios de imágenes).

- Morbilidad obstétrica, que consista en una o más muertes fetales posteriores a la semana 10 de fetos morfológicamente normales, uno o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34) de fetos morfológicamente normales debido a eclampsia o preeclampsia severa, la presencia de insuficiencia placentaria, o 3 o más abortos espontáneos consecutivos previos a la semana 10 de gestación. Se excluyen las causas genéticas y los defectos hormonales en los padres.

Criterios de laboratorio

- Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más muestras, con un espacio de 12 semanas entre la medición de cada una de las muestras.

- Anticuerpo IgG anticardiolipina y/o isotipo IgM en suero o plasma, en títulos altos o medianos en dos o más ocasiones, con 12 semanas de separación entre las medidas de cada una de las muestras, usando el método de ELISA.

- Anticuerpo anti glicoproteína $\beta 2$ IgG y/o del isómero IgM en suero y en plasma, presente en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de separación en la medición, usando el método de ELISA.

Etiología y fisiopatogenia

Existen factores genéticos y ambientales que intervienen en la aparición del SAF. Con respecto a los primeros, la asociación de diferentes loci de HLA ha sido demostrada. En relación con los factores ambientales, se ha visto asociación con infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Se ha observado además, que algunas drogas y las neoplasias se asocian con aparición de AAF.⁹

Todo el sistema inmune se encuentra involucrado en la patogénesis de esta condición. Los AAF están

dirigidos contra una amplia variedad de proteínas ligadas a fosfolípidos, tal es el caso de la Glicoproteína I β 2, la proteína más frecuentemente alterada. Los AAF inducen un estado proinflamatorio y procoagulante en los vasos sanguíneos, especialmente los de pequeño calibre, principalmente a nivel cerebral.^{10,11}

Cuando se forma el complejo antígeno anticuerpo, este puede producir: 1) activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas, 2) activación del complemento, 3) interferencia con la coagulación y 4) fibrinólisis y efectos proaterotrombóticos.^{10,11}

El efecto de los AAF en los mecanismos homeostáticos es muy complejo, y pueden resultar en resistencia de la proteína C, inhibición de la proteína S, inhibición de la antitrombina y del factor tisular. Además, impiden la fibrinólisis por inhibición del activador del plasminógeno tisular (tPA).⁷

Con la activación del complemento, por ejemplo de C3 y de C5, se activan monocitos y macrófagos, lo que aumenta la producción de factor tisular, se estimulan las células endoteliales, se activa el proceso inflamatorio e inflige daño tisular directo por ataque del complemento a la membrana celular. La relación entre anticuerpos anti glicoproteína β 2 y aterosclerosis aún no se ha podido ser demostrada en los estudios clínicos.

Se cree que unos pequeños brotes de la membrana celular, llamadas micropartículas, se encuentran en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, especialmente en aquellos con complicaciones trombóticas. Estas micropartículas son ricas en fosfolípidos, por lo que podrían estar ligadas a la formación de trombina y producir trombosis. De hecho, los efectos de los AAF en el sistema nervioso central son consistentes con lo descrito previamente.⁷

Además de los AAF, es bien sabido que algunas citoquinas se asocian al SAF, como es el caso del factor de necrosis tumoral α (FNT α), el cual refleja el proceso inflamatorio que ocurre en el endotelio. También existen niveles elevados de prostaglandina E.¹²

Se considera que las manifestaciones neurológicas se deben a una combinación de eventos trombóticos y al daño autoinmune directo sobre los tejidos del

sistema nervioso central.^{10,11}

El rol de los AAF en las manifestaciones neurológicas no relacionadas con trombosis es menos claro. El déficit cognitivo y la desmielinización probablemente se dan por la interacción entre los AAF y las membranas. Se cree que la disrupción de la barrera hematoencefálica o la producción intratecal de los AAF podrían ser los responsables.

En el caso de los pacientes con mielitis transversa, aún no se ha establecido un mecanismo fisiopatológico, sin embargo, se considera que se puede deber a interacción directa entre los AAF y los elementos celulares del sistema nervioso central. Se cree que podría existir un anticuerpo específico para la mielina, que aún no ha sido reconocido.^{7,11}

Finalmente, se considera que la disrupción de la barrera hematoencefálica se debe a la isquemia de la microvasculatura. Además se produce adhesión leucocitaria y activación del complemento, lo que contribuye aún más al daño sobre esta barrera.¹⁰

Manifestaciones en el sistema nervioso central

Las manifestaciones del SAF en el sistema nervioso central (SNC) son comunes y se caracterizan por diferentes formas clínicas, las cuales incluyen eventos cerebrales isquémicos, epilepsia, demencia, déficit cognitivo, cefalea, desordenes psiquiátricos, corea, mielitis transversa y síntomas oculares. La presencia de AAF en pacientes sin criterios de SAF pueden asociarse, además, con desordenes neuropsiquiátricos y cognitivos.^{7,8}

Enfermedad cerebro vascular

El infarto cerebral isquémico y la isquemia cerebral transitoria (ICT) son los eventos trombóticos arteriales más frecuentes del SAF. Se pueden presentar como un evento único, pero pueden repetir. Por lo general afectan pacientes jóvenes (20% de los casos se dan en menores de 45 años) y más frecuentemente en mujeres.

Existen estudios que muestran una asociación marcada entre la presencia de anticuerpos anti

glicoproteína I β 2 y la incidencia de manifestaciones cerebrovasculares (como epilepsia, migraña e ictus) o coronarias. De hecho, se estima una razón de momios (OR) de 43.1 para sufrir infartos cerebrales en presencia de este anticuerpo, principalmente en pacientes jóvenes.¹⁰

Una variante interesante del ictus en SAF es el síndrome de Sneddon. Este es un desorden neurológico progresivo, de etiología desconocida que combina enfermedad cerebro vascular y livedo reticularis. Afecta principalmente arterias de pequeño y mediano calibre de la piel y el cerebro. La patología predominante es la arteriopatía oclusiva no inflamatoria. Se ha descubierto que cerca del 41% de los pacientes con síndrome de Sneddon poseen AAF positivos.⁷

Síndrome similar a esclerosis múltiple

Algunas de las manifestaciones de los pacientes con SAF pueden imitar a las de los pacientes con esclerosis múltiple. Dentro de estas se encuentran las mielopatías, así como problemas en sistemas de balance y sensoriales.⁷ En estos pacientes se aprecian daños en la sustancia blanca y en ganglios de la base, lo cual también lleva a trastornos de movimiento.¹⁰

Con el examen físico y el cuadro neurológico no se pueden diferenciar entre estas dos patologías. De hecho aproximadamente un tercio de los pacientes con AAF positivos fueron evaluados por esclerosis múltiple en algún momento de su vida. Existen manifestaciones neurológicas muy similares, como las lesiones multifocales de sustancia blanca. Algunos de los pacientes con SAF muestran disfunción motora, sensorial, neuritis óptica o mielitis transversa.

En la secuencia T2 de la RM, se muestran lesiones múltiples hiperintensas en el cerebro, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple. Se sugiere que las lesiones provocadas por el SAF son estáticas, a diferencia de las lesiones dinámicas que se observan en la esclerosis múltiple.

La morfología de las lesiones también es importante: las lesiones alargadas en forma de ovoide (dedos de Dawson) y los “agujeros negros” son más

características de la esclerosis múltiple, y en esta enfermedad sería atípico encontrar lesiones que afecten los núcleos basales. La distribución de las lesiones también hace diferencia, ya que las lesiones subcorticales son más comunes en el SAF, mientras que las lesiones periventriculares, y especialmente en el cuerpo calloso, son más comunes en esclerosis múltiple. También existe mielitis transversa y neuritis óptica en los pacientes con SAF, sin embargo, son manifestaciones más raras.⁷

La esclerosis múltiple, el SAF primario y el LES neuropsiquiátrico, con o sin SAF, son enfermedades autoinmunes sistémicas con episodios similares de recaída remisión, afectan a la misma población y pueden tener lesiones multifocales en sustancia blanca en la RMN.⁷

Los pacientes con LES neuropsiquiátrico y con SAF secundario se pueden ver beneficiados de un tratamiento conjunto de inmunosupresores y anticoagulación con warfarina. Los pacientes con AAF y enfermedad similar a esclerosis múltiple también se ven significativamente beneficiados por la terapia anticoagulante.⁷

Los esteroides son útiles en LES neuropsiquiátrico y en esclerosis múltiple, especialmente en la enfermedad activa. En los pacientes con esclerosis múltiple se debe considerar el diagnóstico diferencial de SAF o de LES neuropsiquiátrico, especialmente si se presentan de manera atípica. La determinación periódica de los AAF puede ser necesaria. De resultar positivos, se debe considerar el diagnóstico de SAF, y se recomienda iniciar anticoagulación con un INR meta entre 3 y 4.⁷

Crisis convulsivas

Varios estudios han demostrado la asociación entre convulsiones epilépticas y la presencia de AAF, especialmente relacionados a LES con o sin SAF secundario. Esto se da sobretodo en aquellos casos con títulos altos de anticardiolipina.^{7,10} Se sabe que la prevalencia de epilepsia en pacientes con SAF es de hasta 20 veces mayor que en la población general.⁷

Por otra parte, se considera que la epilepsia

en estos pacientes es una secuela de isquemia neuroparenquimal. La lesión autoinmune del tejido cerebral también es considerada, especialmente con títulos altos de AAF, los cuales podrían intervenir en la función neuronal adecuada, principalmente por la unión de los neurotransmisores a sus receptores, así como la inhibición del receptor de GABA, lo cual también aumenta la excitabilidad neuronal.⁷

Adicionalmente, se sabe que los anticuerpos antiglicoproteína $\beta 2$ se unen a los receptores de glutamato, lo que aumenta la excitabilidad y la neurotoxicidad. Finalmente, este mismo anticuerpo se une a las membranas de los astrocitos y neuronas, y les disminuye su viabilidad.¹⁰

Cefalea y migraña

La cefalea es uno de los desórdenes neurológicos más comunes en pacientes con SAF.⁷ Se estima que un 20,2% de los pacientes con SAF presentan esta sintomatología.¹⁰ Se pueden presentar como episodios intermitentes de migraña o de cefalea crónica. Los estudios que intentan correlacionar la presencia de AAF con migraña han sido controversiales.⁷ Un estudio piloto observacional intervino a 5 pacientes con migraña crónica refractaria y SAF, en los cuales, con la anticoagulación durante una semana, se presentó una franca mejoría de la cefalea.^{14,15}

Corea y distonía

Son manifestaciones raras en pacientes con LES o con SAF, sin embargo, están altamente asociadas a la presencia de AAF. Se ha reportado que hasta un 58% de los pacientes con SAF y corea también tienen LES. También se menciona que aproximadamente un 35% de los pacientes con corea y SAF presentan infartos evidentes en la TAC o en la RM de cerebro.^{7,14}

Por lo general, estos trastornos del movimiento tienden a ser unilaterales, de presentación aguda y seguidos por otras manifestaciones neurológicas, por lo que se consideran de causa isquémica. La corea ha sido tratada exitosamente con corticoesteroides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, haloperidol o una combinación de estos medicamentos.¹⁴

Trastornos cognoscitivos

Los trastornos cognoscitivos han sido pobremente estudiados como manifestación del SAF, y se ha hecho principalmente en el contexto de demencia por multiinfartos cerebrales.⁷ Sin embargo, las imágenes muestran cambios microestructurales en pacientes con SAF y trastorno cognoscitivo, incluso en ausencia de eventos trombóticos.¹⁰

Las quejas más comunes son deterioro de la memoria, dificultada para la concentración o para mantenerla por periodos prolongados. El reconocimiento de los trastornos cognoscitivos en los pacientes con SAF se facilita con el uso de pruebas neuropsicológicas. Se ha descrito que pacientes con anticoagulante lúpico positivo tienen pobres resultados en el estudio de la memoria verbal, la flexibilidad cognitiva y en velocidad psicomotora. Lo anterior se debe probablemente a eventos microtrombóticos.¹⁵

Algunos autores demostraron que el déficit cognitivo es encontrado comúnmente en pacientes con SAF, independientemente de la presencia de otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Además, describieron que el livedo reticularis y la presencia de lesiones en la sustancia blanca en RM eran factores de muy alto riesgo de disfunción cognitiva.^{7,15} La severidad de estas lesiones es el factor predictor más fuerte de cuanto afección cognitiva presentará un paciente.^{7,10,15}

Se ha observado en estudios animales, que los especímenes que son portadores de SAF pueden mostrar además hiperactividad y dificultad para la coordinación de movimientos.^{14,15}

En otro estudio se observó que pacientes con LES y títulos altos de anticuerpos anticardiolipina tienen puntuaciones más bajas en las distintas pruebas neuropsicológicas que los pacientes con LES y con estos anticuerpos negativos. No se sabe si el mecanismo de estos déficits es secundario a isquemia cerebral recurrente o a daño neuronal directo de los anticuerpos sobre las membranas.⁷

Se ha descubierto de manera accidental que pacientes portadores de SAF han mejorado sus

funciones cognitivas con uso de terapia anticoagulante, lo que apoya la teoría de que el déficit se debe a isquemia arterial como causa principal. Sin embargo, no existe evidencia que una terapia anticoagulante agresiva deba ser administrada a pacientes con SAF que solo tengan un trastorno cognitivo. Se cree que la terapia anticoagulante con INR bajo como meta terapéutica, puede ser beneficiosa en estos pacientes. También se puede utilizar de forma alternativa el uso de antipalúdicos y de aspirina a dosis bajas.⁷

Adicionalmente, se han realizado estudios que miden la presencia de AAF en pacientes con demencia y pacientes sanos adultos mayores, y se ha descubierto una mayor concentración de estos anticuerpos en los pacientes con demencia, no solo vascular sino también de tipo Alzheimer.^{14, 15}

Síndromes oculares

Estos síntomas se dan, por lo general, por oclusiones de vasos oftálmicos. La amaurosis fugax es una de las manifestaciones más comunes. También se puede encontrar como neuropatía oftálmica, la cual tiende a ser bilateral en los pacientes que tienen SAF secundario a LES, mientras que es más unilateral y menos frecuente en los pacientes con SAF primario. No es extraño que las manifestaciones oculares se asocien con mielitis transversa, por lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con la neuromielitis óptica.¹⁴

Mielitis transversa

Este es un proceso que involucra el grosor completo del cordón espinal y es una manifestación rara del SAF. Se ha descubierto en pequeños grupos de estudio una relación entre la presencia de los AAF y esta manifestación clínica. Se ha visto que en pacientes portadores de LES, los que presentan mielitis transversa tienen títulos más altos de AAF que los que no presentan esta patología. No se sabe cuál es la patogénesis de la mielitis transversa, pero se cree que es debido a procesos de vasculitis y trombosis local.^{14, 16}

Hipertensión intracraneal idiopática

Si bien no se ha reportado la presencia de hipertensión idiopática en pacientes con SAF, en estudios retrospectivos se ha notado una prevalencia de un 8% de pacientes con hipertensión intracraneal idiopática que tienen positiva la determinación del anticoagulante lúpico.¹⁴ No obstante, es controversial establecer si hay rol etiopatogénico o es un epifenómeno.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

El SAF catastrófico o síndrome de Asherson es una variante muy severa y rara (alrededor del 1% de los pacientes) del SAF. Se caracteriza por una rápida extensión de lesiones oclusivas en pequeños vasos en diferentes órganos, en la presencia de AAF en títulos altos. Por lo general, afecta pulmones, riñones y sistema nervioso.

Los principales precipitantes de esta condición son las infecciones, las cirugías, la suspensión de la anticoagulación oral, algunas drogas y medicamentos, las complicaciones obstétricas y las neoplasias.

Normalmente se manifiesta como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con rápida falla multiorgánica. La insuficiencia respiratoria se produce por pulmón lesional, tromboembolismo o hemorragia alveolar. La falla renal se debe principalmente a la microangiopatía glomerular y a infartos renales. Puede además cursar con livedo reticularis, púrpura y úlceras cutáneas. La insuficiencia hepática también es común. A nivel del SNC sistema nervioso se manifiesta como ictus, encefalopatía aguda, convulsiones, cefalea, enfermedad cerebrovascular silente y oclusión de senos venosos.

Si se sospecha un SAF catastrófico, se debe iniciar tratamiento antes de establecer el diagnóstico, pues presenta una mortalidad de un 44%. Aunque el tratamiento es controversial, consiste principalmente en la aplicación de esteroides a dosis altas, anticoagulación y transfusiones de plasma cuando se requiere.^{4, 17, 18}

Neuroimágenes en SAF

Los hallazgos más frecuentes son secundarios a las múltiples trombosis venosas o arteriales. Infartos isquémicos o lesiones de sustancia blanca son las principales anomalías vistas en la TAC o en la resonancia magnética (RM) de sistema nervioso central. (Ver figura 1).⁷

Los hallazgos de la RM pueden ser similares a aquellos vistos en la esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad de Adamantiades-Behcet, sarcoidosis y enfermedad cerebrovascular.¹² Los criterios en la RM se basan en el tamaño, número, localización y aumento del contraste de las hiperintensidades focales en las secuencias de T2 o en FLAIR. Los pacientes con SAF poseen hiperintensidades difusas en estas secuencias, ubicadas en la sustancia blanca subcortical y por lo general son estáticas.¹³

Sin embargo, se ha demostrado que los ictus y las ICT son los eventos trombóticos que más recurren en estos pacientes, a pesar de manejar INR entre 2 y 3. De hecho se ha postulado que estos regímenes de warfarina solo protegen contra eventos trombóticos venosos.¹⁰ Sin embargo, aún está indicado el tratamiento con

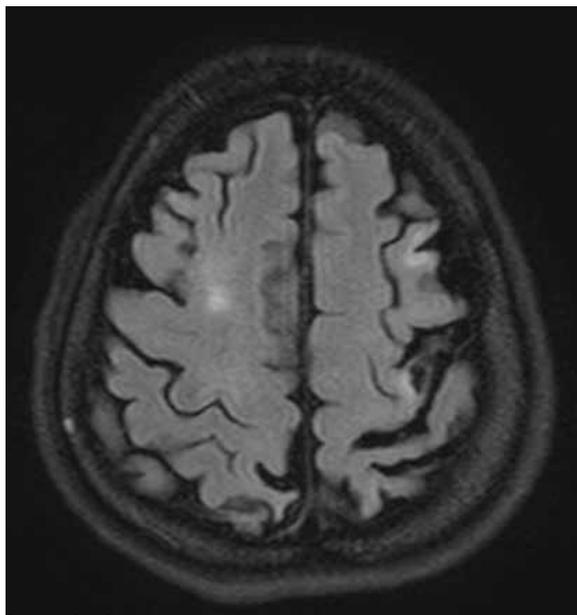


Figura 1. Resonancia Magnética de Cerebro en secuencia FLAIR. Demuestra lesiones isquémicas corticales frontales derechas y una lesión isquémica de sustancia blanca frontal izquierda.

estos fármacos, y se deben emplear de por vida, una vez ocurrido el evento.¹⁶

En casos de difícil manejo de SAF en SNC, se debe considerar el uso de glucocorticoides en dosis altas por vía intravenosa, asociar ciclofosfamida, transfusiones de plasma o inmunoglobulinas intravenosas. También se ha reportado con éxito el uso de rituximab. Se debe dar control sintomático, como anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y analgésicos.⁷

Los pacientes que presentan cefalea, problemas de balance y pérdida de memoria, mejoran casi de manera inmediata con el uso de heparina de bajo peso molecular. Esto se descubrió de manera accidental cuando mujeres con SAF cambiaban a heparinas de bajo peso molecular durante el embarazo y mejoraban drásticamente de su sintomatología neurológica durante este periodo.¹⁹

También se ha descrito en modelos animales, que el tratamiento con aspirina y heparinas de bajo peso molecular, específicamente enoxaparina, disminuye significativamente tanto los niveles de FNT α como de prostaglandina E.¹³

Por último, el uso de estatinas podría bloquear la activación del endotelio por parte de los AAF, lo que llevaría a un menor depósito de fibrina y menor activación de plaquetas.¹⁴

Conclusión

El SAF es una enfermedad de origen autoinmune, genético y ambiental, que requiere de alta sospecha clínica para evitar el subdiagnóstico. Las manifestaciones clínicas vasculares y obstétricas son la marca fundamental para orientarse, así como la presencia de AAF como marcadores diagnósticos si se siguen los criterios de clasificación.

Una vez que se identifica un caso, se debe ofrecer tratamiento adecuado, para evitar complicaciones serias como un SAF catastrófico, con secuelas neurológicas devastadoras, e incluso a la muerte del paciente.

Contribuciones

Los autores participaron activamente en la atención clínica del caso descrito. EMM y JLCS desarrollaron la revisión del material literario y la redacción del artículo, bajo la tutela, dirección y revisión de MBE.

Conflictos de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Mayera M et al. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112: 602–608.
2. Kasper, D, Fauci A, Longo D et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Cap. 300. Systemic Lupus Erythematosus. Edición 18. McGraw- Hill. 2012. 1960-68.
3. Rand J. The Antiphospholipid Syndrome. *Annual Reviews Med* 2003; 54: 409-24.
4. Muscal E, Brey RL. Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. *Lupus* 2010; 19: 406.
5. Muscal, E. Brey, RL. Neurologic Manifestations of the antiphospholipid Syndrome: risk assessments and evidence- based medicine. *Int J Clin Pract* 2007; 61(9): 1561-1568.
6. Roper A, Brown R et al. *Principios de Neurología de Adams y Victor*. Novena ed. Cap. 34. Cerebrovascular diseases. McGraw- Hill 2010; 660-747.
7. Cohen D et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010; 340: 1125-1132.
8. Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much More than thrombosis and Pregnancy loss: The antiphospholipid síndrome as a systemic disease. *Clin Rheumatol* 2012; 26: 79- 90.
9. Hughes G. Heparin, antiphospholipid antibodies and the brain. *Lupus* 2012; 21: 1039-1040.
10. Tanne D et al. Interaction of inflammation, thrombosis, aspirin and enoxaparin in CNS experimental antiphospholipid syndrome. *Neurobiol Dis* 2008; 30: 56–64.
11. Arnson Y et al. The Antiphospholipid Syndrome as a Neurological Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40 : 97-108
12. Cervera R et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the CAPS Registry. *J Autoimmun* 2009; 32: 240–5.
13. Derksen R, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 470.
14. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1671–6.
15. Tektonidou M et al. Cognitive Deficits in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2278-84.
16. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgrad Med J* 2008; 84: 127–32.
17. Lim W et al. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome a Systematic Review. *JAMA* 2006; 295(9): 1050-57.
18. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: From pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmunity Reviews* 2023; 12: 752- 757.
19. Bot J et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging”. *Radiology* 2002; 223: 4

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital Santo Tomás de Ciudad de Panamá

Creutzfeldt-Jakob Disease in Santo Tomás Hospital at Panama City

Eduardo Cortés¹, Fernando Gracia², Iván Ávila³, Luis Varón⁴, Esther Chang⁵, Diógenes Arjona⁶

Resumen

Las enfermedades por priones son neurodegenerativas, progresivas y con períodos de incubación prolongados. Su patogenia se relaciona con la acumulación de la forma anormal de una proteína denominada prión. La incidencia reportada es de un caso por cada millón de habitantes por año.

En esta revisión se presenta una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en el Hospital Santo Tomás (HST), Panamá, en el período comprendido entre los años 1992 y 2012.

Durante el período señalado, se diagnosticaron 3 pacientes con ECJ, todos los casos fueron mujeres, con edades entre 40 y 65 años. Ninguna tenía antecedentes familiares de la enfermedad, ni historia de exposición iatrogénica de riesgo. Los hallazgos neurológicos más frecuentes fueron demencia progresiva, incoordinación motora y mioclonías. Únicamente en un caso se logró obtener el diagnóstico histopatológico, el cual demostró el estado espongiforme a nivel cerebral, además de pérdida neuronal y gliosis no inflamatoria. Además, los hallazgos en electroencefalograma (EEG) demostraron actividad paroxística periódica, característica de ECJ. En Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral en dos pacientes, se encontró restricción de la difusión en núcleos de la base, tálamo y a nivel cortical, así como el signo pulvinar del tálamo en un caso. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Abstract

Prion diseases are neurodegenerative, progressive and they have prolonged periods of incubation. Its pathogenesis is related to the accumulation of the abnormal form of a protein called prion. The reported statistic is about one case per million of inhabitants per year.

This is a review of cases with diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) in Santo Tomás Hospital (HST), at Panama City, between 1992 and 2012.

During this period of time, 3 patients were diagnosed with this disease. All of them were women between 40 and 65 years old. None of them had family background for CJD, neither history of suspicious iatrogenic exposition. The most common neurological findings were progressive dementia, involuntary movements and myoclonus. Only in one case, a histopathological diagnosis was obtained, in which a spongiform change in the brain was found, as well as neuronal loss and non-inflammatory gliosis. Electroencephalograms (EEG) showed a periodic paroxysmal activity, which is a characteristic of CJD. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed in two patients, where it was described a restriction in diffusion of the basal ganglia, thalamus and cortex. Thalamic pulvinar sign, suggestive of CJD, was also found. The cerebrospinal fluid (CSF) revealed positive 14-3-3 protein and high tau protein.

Conclusion: In one medical center at Panama City, there were found three cases

1. Residente de tercer año de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.

2. Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Santo Tomás.

3. Neurorradiólogo. Hospital Santo Tomás.

4. Residente de tercer año de Neurocirugía. Hospital Santo Tomás.

5. Funcionaria del Servicio de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.

6. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.
Correspondencia: corts_eduardo@yahoo.com

reveló la presencia de proteína 14-3-3 positiva y proteína tau elevada.

Conclusión: En un centro de la Ciudad de Panamá se documentaron tres casos de ECJ, en el período comprendido entre 1992 a 2012, lo cual podría indicar subdiagnóstico o subregistro de la enfermedad. Esto señala la necesidad de una mayor vigilancia epidemiológica, de forma activa y permanente. El impacto en la salud pública y sociofamiliar por la ECJ es significativo, a pesar de ser una enfermedad neurodegenerativa de baja prevalencia.

Palabras clave: Demencia, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiiforme, prión, signo pulvinar, vigilancia epidemiológica.

of CJD, in a 20 years period, since 1992 until 2012. This may indicate a possible under-reporting or underdiagnosis. Thus, it is necessary an increased, active and ongoing epidemiological surveillance. The impact of CJD in public and sociofamiliar health is meaningful, in spite of being a neurodegenerative disease of low prevalence.

Key words: Dementia Creutzfeldt-Jakob Disease, spongiform encephalopathy, prion, pulvinar sign, epidemiological surveillance.

Introducción

Las enfermedades por priones o encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) son neurodegenerativas, progresivas y con períodos de incubación prolongados.^{1,2}

Existen tres presentaciones clínicas de enfermedades priónicas en humanos: la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio fatal familiar.^{3,4}

En 1920, Hans Gerhard Creutzfeldt describió el primer caso de ECJ. Luego, en 1921, Alfons Maria Jacob reportó cinco casos más.⁴

En 1982, Stanley Prusiner desarrolló la hipótesis priónica, acuñando el término prión (proteinaceous infectious agent). El agente responsable de las EET estaba compuesto en su totalidad por una proteína “priónica”. Años después descubrió el gen PRNP, que codifica dicha proteína tanto en células normales como infectadas.^{2,4,6}

En 1995, en Inglaterra, fueron descritos los dos primeros casos de una nueva variante

de la ECJ y actualmente existe una fuerte evidencia de su relación con el consumo de carne vacuna contaminada con encefalitis espongiiforme bovina.⁴

La ECJ puede presentarse en cuatro formas diferentes: esporádica (85%), familiar (10-15%), y las formas más raras, que son adquiridas: la iatrogénica y la nueva variante.^{2,4}

La edad promedio de inicio para la ECJ esporádica es de 60 años, con un rango comprendido entre los 45-75 años. En general, el 90% de los pacientes fallecen durante el primer año de la enfermedad. La incidencia es muy baja, aproximadamente hay un caso por millón de habitantes por año.^{2,4}

El agente transmisible es una versión anormal de la proteína priónica, la cual normalmente se encuentra en la superficie externa de las células.^{4,5}

La proteína celular normal (PrPc) tiene una estructura interna α -helicoidal, la cual sufre un cambio conformacional a pliegues beta, dando la forma patógena (PrPSc). Este cambio hace a la proteína anormal

más resistente a agentes que normalmente la degradarían, por lo que forma agregados proteicos. Además, la PrP^{Sc} puede inducir en proteínas normales el mismo cambio conformacional, lo que las hace un agente transmisible. Las enfermedades por priones son resultado de la acumulación de esta proteína anormal en las células del sistema nervioso central. El gen que produce la proteína priónica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 20, donde ocupa el locus llamado PRNP y es un gen autosómico dominante.^{2-4,6}

El diagnóstico de la ECJ en Panamá es infrecuente. Se revisó un registro hospitalario, retrospectivo y prospectivo entre 1992 y el 2012 para evaluar su caracterización clínica y epidemiológica.

Casos Clínicos

Se revisaron los archivos clínicos de pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de ECJ, según la revisión del Consorcio RMN-ECJ y OMS/EuroCJD 2010, durante el período comprendido entre 1992 y 2012, en el HST, que es un centro docente, de investigación, atención terciaria y referencia nacional.^{7,8}

Se obtuvieron tres casos, todos femeninos, sin antecedentes familiares relacionados, sin historia de enfermedad cerebrovascular, trauma cráneo encefálico reciente ni infecciones del sistema nervioso central; tampoco de exposición iatrogénica (como tratamiento con hormona de crecimiento de origen pituitario humano, trasplante de duramadre y de córnea, o exposición a instrumentos neuroquirúrgicos provenientes de un donador con ECJ definido o probable). Ninguna tenía antecedentes médicos significativos.

Se realizó, en todas las pacientes, pruebas de laboratorio, que incluyeron hemograma

completo, glicemia, creatinina, nitrógeno de urea, electrolitos, calcio, fósforo, pruebas funcionales hepáticas, pruebas tiroideas, niveles séricos de ácido fólico y de vitamina B12, las cuales fueron normales en todos los casos.

El estudio serológico por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y el VDRL fueron negativos también. Los análisis con frotis de Gram, tinta india, estudio por bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y los cultivos fueron negativos en el LCR.

La tomografía axial cerebral (TAC) fue reportada normal en todos los casos. Se descartaron causas tóxicas, metabólicas, autoinmunes y desmielinizantes. Solamente a un caso se le hizo necropsia.

En dos de ellos se les realizó RMN cerebral y estudios específicos en LCR para proteína 14-3-3 y proteína tau. Estas proteínas tienen un alto valor predictivo positivo para ECJ en el contexto clínico de demencia.⁹ En uno de los casos se realizó estudio cromosómico.

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 propanolol (40mg tid), tizanidina (4mg c/ 8 h), clonazepam (0.55mg tid) y agregando analgesia con metadona (5mg c/ 12h).

Caso 1

Mujer de 60 años de edad, procedente de la provincia de Veraguas, quien acudió con historia de seis meses de evolución de pérdida progresiva de la memoria, períodos

de confusión mental transitoria, dificultad en la coordinación de movimiento en miembros superiores, mutismo y aislamiento social. Dos meses antes de su admisión, no reconocía a sus familiares más cercanos, tenía alteración del equilibrio, con caídas frecuentes, movimientos mioclónicos generalizados, y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, de difícil control. Se admitió en estado comatoso profundo, con hiperreflexia generalizada, Babinski bilateral, movimientos mioclónicos generalizados espontáneos y desencadenados por estímulos dolorosos. El EEG mostró paroxismos agudos, alrededor de uno por segundo, casi continuos. La condición general de la paciente se deterioró rápidamente, falleció dos meses después, luego de múltiples infecciones respiratorias y de las vías urinarias. Las secciones histopatológicas de la corteza cerebral teñidas con hematoxilina y eosina en la autopsia realizada cinco horas post-mortem fueron consistentes con estado espongiiforme (Figura 1).

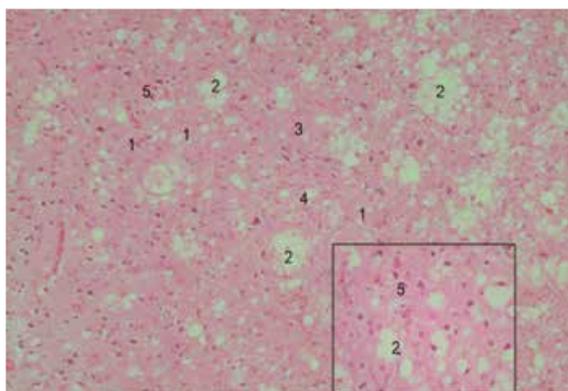


Figura 1. Fotomicrografía de sección de corteza cerebral. Se aprecia degeneración vacuolar del neuropilo, denominado cambio espongiótico (1), el cual puede coalescer y formar un status spongiosus (2). Hay pérdida de la población neuronal (3) y proliferación gliar reactiva, gliosis y notable ausencia de infiltrado celular inflamatorio (4). Las neuronas piramidales son normales (5).

Los hallazgos histopatológicos fueron ratificados por el servicio de Neuropatología del Beth Israel Hospital de la Universidad

de Harvard, en Boston, Massachusetts. La evaluación sistémica de la necropsia reveló una bronconeumonía, que se consignó como la causa inmediata de muerte.¹⁰

Caso 2

Mujer de 40 años de edad, procedente de la provincia de Veraguas, con un cuadro de 9 meses de evolución, el cual inició con cefalea leve, episodios de visión borrosa, diplopía con la mirada lejana, además de movimientos involuntarios de sus extremidades. Seguidamente presentó cambios en la personalidad, incapacidad en las funciones ejecutivas, se tornó compulsiva, ansiosa, verborreica, con episodios de agresividad, confabulación, insomnio, inestabilidad a la marcha, convulsiones tónico-clónicas, mioclonías y disestesias generalizadas. El EEG no evidenció hallazgos significativos. La RMN mostró el signo pulvinar del tálamo, sugestivo de la ECJ. (Figura 2).

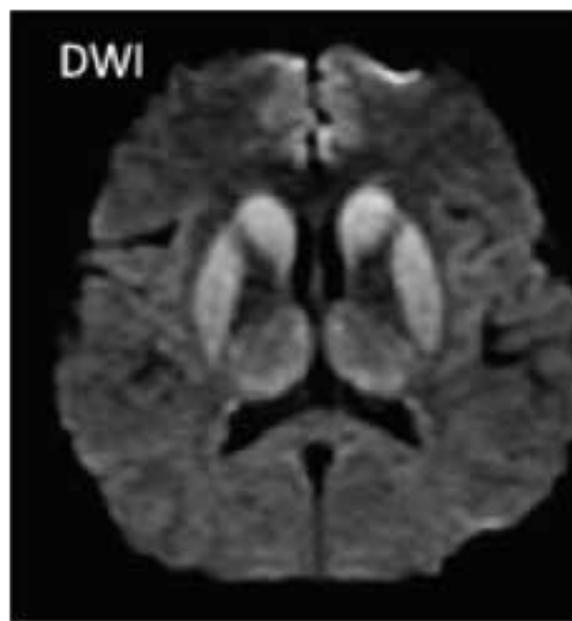


Figura 2. Resonancia Magnética cerebral con secuencia ponderada de difusión. Se observa restricción de la difusión en núcleos de la base, tálamos y en la corteza fronto-medial y el signo pulvinar del tálamo.

Se envió muestra de LCR al Centro de Vigilancia Nacional de enfermedad por priones en Cleveland, Ohio, demostrando positividad en la proteína 14-3-3. También se determinó la proteína tau, que resultó en una medición de 22 581 pg/mL (punto de corte: 1 200 pg/mL).⁹ Se realizó además un análisis del cromosoma 20 en el Laboratorio de Identificación Genética de la Universidad de Granada, España, donde se obtuvo en el codón 129 el polimorfismo valina/valina, compatible con el diagnóstico.¹² La paciente evolucionó hacia un coma profundo y falleció 22 meses después de iniciado su padecimiento.

Caso 3

Mujer de 65 años, de la provincia de Coclé, con historia de tres meses de mareos, marcha inestable, disartria, disfagia, trastornos cognitivos caracterizados por déficit de atención y de sus funciones ejecutivas, se observaron mioclonías faciales y en extremidades, rigidez tipo parkinsoniana e hiporreflexia generalizada, con respuesta plantar flexora. El EEG mostró presencia de ondas deltas polimorfas y thetas continuas generalizadas. La RMN cerebral mostró hallazgos sugestivos de enfermedad por priones (Figura 3).

En el LCR se encontró la proteína 14-3-3 positiva, mientras que la proteína tau se cuantificó en 18 715 pg/mL (punto de corte: 1150 pg/mL). La enfermedad fue progresiva, con infecciones recurrentes a lo largo del curso natural, el cual llegó hasta el coma profundo. Falleció a los 16 meses de inicio de su enfermedad.

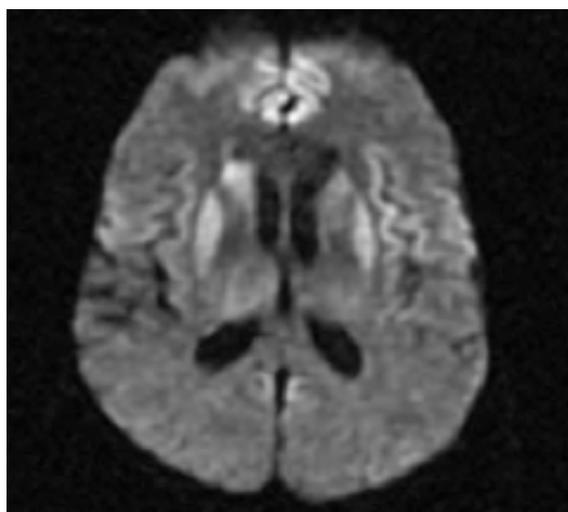


Figura 3. Resonancia Magnética Cerebral en secuencia de difusión

Se aprecia la restricción de la difusión a nivel del neocórtex, tálamo y giro del cíngulo, hallazgos radiológicos característicos de enfermedad por priones.

Discusión

La ECJ ha sido descrita en diferentes países de Latinoamérica.¹³⁻¹⁶ En Panamá, se comprobó el primer caso en 1992.¹

En el Hospital Santo Tomás, hasta el año en curso, se han diagnosticado tres casos, sin ningún nexo epidemiológico, los cuales provienen de la región central del país (Figura 4).



Figura 4. Distribución geográfica de los casos diagnosticados en el Hospital Santo Tomás de Panamá

Los dos primeros casos fueron procedentes de Santiago, provincia de Veraguas y el tercero de Penonomé, provincia de Coclé.

La presentación clínica predominante en esta casuística fue la de un cuadro demencial subagudo y progresivo, acompañado de

mioclonías e incoordinación motora, como bien se describe en la literatura al respecto.
2, 8, 17

En el primer caso hubo una comprobación definitiva con los hallazgos histopatológicos. Los otros dos se diagnosticaron de acuerdo con los criterios del Consorcio RMN-OMS, los cuales incluyen los hallazgos en EEG, los estudios neurorradiológicos, la presencia de proteínas anormales en LCR y los estudios cromosómicos. Estas últimas dos pruebas fueron realizadas en instituciones internacionales, ya que no se encuentran disponibles en Panamá, lo que limita diagnósticos precoces en los pacientes nacionales.

Luego de analizar la evidencia clínica y los estudios epidemiológicos, se concluyó que los tres casos fueron de tipo esporádico. Tampoco se comprobó en ninguno de ellos un nexo familiar ni contaminante.

El Ministerio de Salud, en conjunto con el Ministerio de Desarrollo Agropecuario, han activado la vigilancia epidemiológica para esta patología, siguiendo las recomendaciones internacionales. Al igual que con otras enfermedades crónicas degenerativas de baja prevalencia, la ECJ ha tomado cada vez más importancia y consideración en el medio panameño, debido al gran impacto tanto en la condición individual como para salud pública.⁸⁻¹⁰

La identificación de esta enfermedad en Panamá debe alertar a la comunidad científica sobre el riesgo de transmisión por productos sanguíneos y material médico-quirúrgico. Otras instituciones y sectores implicados serían el de seguridad alimentaria, la farmacovigilancia, los programas de vacunación y el manejo de la contaminación ambiental. Se solicita por tanto, una adecuada atención por parte de las autoridades de salud correspondientes, para hacer énfasis en el sistema de vigilancia

epidemiológica de forma permanente, para el diagnóstico oportuno y temprano de la ECJ en Panamá.

Contribuciones

Los autores han participado de forma equitativa en la revisión de datos y formulación del manuscrito. Los datos de los pacientes fueron tomados de los expedientes clínicos correspondientes. Los estudios realizados en estos casos fueron costeados por el Ministerio de Salud de Panamá y el Patronato del Hospital Santo Tomás.

Conflictos de interés:

Los autores no tienen nada por declarar.

Agradecimientos:

Al Dr. Rosendo Díaz, Jefe del Departamento de Patología del HST, por su contribución en los estudios histopatológicos en el primer caso; a la Dra. Eira García, Jefa del Departamento de Diagnóstico e Infectóloga de nuestra institución, por su apoyo en la consecución de los procedimientos diagnósticos en las instancias internacionales; finalmente al Ministerio de Salud de Panamá, por facilitarnos la evaluación epidemiológica en los tres casos.

Referencias

1. Gracia F, Díaz R, Larreategui M, Castillo L. ECJ Panamá. *Rev Méd Panamá* 1992; 17(2): 86-92.
2. Girón JA, Montes M, Martín M, García E. Infecciones por priones. *Medicine* 2002; 8(72): 3875-80.
3. Venneti S. Prion diseases. *Clin Lab Med* 2010; 30: 293-309.
4. Villegas-Lanau CA. Enfermedades por priones: de la clínica a la biología molecular. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26: 87-111.

5. Prusiner SB. Prions. *Sci Am* 1984; 231(4): 48-57. *Int Mex* 2007; 23: 34-46.
6. *Neuroimag Clin N Am* 18 (2008) 163-182.
7. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, USA.
8. Centro de Referencia Neuropatológico y de Biología Molecular Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: www.fleni.org.ar/uploads/contenido/Centro_de_Referencia_Neuropatologico.pdf /Lab. de Biología Molecular
9. The National Prion Disease Pathology Surveillance Center: www.cjdsurveillance.com
10. Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Neuropathology Service: www.massgeneral.org/pathology/clinical/surgical/neuropathology.aspx
11. Manners DR. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1425-1431.
12. Laboratorio de Identificación Genética de la Universidad de Granada. LORGEN GDP: www.lorgen.com.
13. Díaz V, Silva C, Atinao J, et al. Epidemiology of Creutzfeldt-Jacob in Chile. Morbidity and Mortality. *Neurol* 2012; 78 (Meeting Abstracts 1).
14. Hernández A, Céspedes G, González J, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Venezuela: informe de 10 casos y revisión de la literatura. *Rev Inst Nac Hig* 1999; 30: 27-36.
15. Nogueira G, Sundblad A, Gomez-Molina O. Creutzfeldt-Jakob disease in Argentina. *Arch Neurol*. 1979; 36(3): 181.
16. Taratuto A, Piccardo P, Leiguarda R et al. Creutzfeldt-Jakob disease: report of 10 neuropathologically verified cases in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49(4): 293-303.
17. Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med*

Diabetes insípida central secundaria a un tumor pineal en una joven de 19 años. Reporte de caso y revisión de literatura

Central diabetes insipidus secondary to a pineal tumor in a 19 year-old girl. Case report and literature review

Johana Vásquez Céspedes¹, Natalia Jiménez Brenes², Miguel Barboza Elizondo³, Juan I. Padilla Cuadra⁴, Katherine Escoe Bastos⁵

1. Médico Residente de Neurología. Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. Caja Costarricense de Seguro Social.

2. Médico General y Farmacéutica, Hospital Nacional Psiquiátrico, Caja Costarricense de Seguro Social.

3. Médico Asistente Especialista en Neurología, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

4. Médico Asistente Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia.

5. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

Correspondencia: miguebarb17@hotmail.com

Resumen

La diabetes insípida central es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por la secreción inapropiada de la hormona arginina vasopresina, también conocida como hormona antidiurética. Esta alteración produce un síndrome caracterizado por poliuria y polidipsia, asociado con la producción de grandes cantidades de orina diluida. Su etiología es diversa, donde convergen numerosas condiciones que afectan al sistema hipotálamo-neurohipófisis. Se presenta el caso de una paciente adolescente, tratada en el Hospital Calderón Guardia, quien acudió con un cuadro de anorexia central, diabetes insípida y panhipopituitarismo, por un probable disgerminoma cerebral.

Palabras clave: diabetes insípida central, hormona antidiurética, anorexia central, disgerminoma cerebral.

Abstract

Central diabetes insipidus is an uncommon condition due to inappropriate arginine-vasopressin hormone excretion, also known as antidiuretic hormone. This alteration leads to polyuria and polydipsia, which are related to high amounts of diluted urine. Its etiology is varied, and the final result is a condition that affects the hypothalamic-neurohypophyseal system. In this review it is presented the case of a teenage girl who was assessed at Dr. Calderón Guardia Hospital, with clinical features of central anorexia, central diabetes insipidus and panhypopituitarism, all of them caused by a probable brain dysgerminoma.

Key words: central diabetes insipidus, antidiuretic hormone, central anorexia, brain dysgerminoma.

Introducción

La diabetes insípida central (DIC) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la secreción disminuida o ausente de la hormona arginina vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (HAD). Esto produce un

síndrome caracterizado por poliuria y polidipsia, asociado a la producción de grandes cantidades de orina diluida.^{1,2,3}

Su etiología es diversa, es el resultado final de un número de condiciones que afectan al sistema hipotálamo-neurohipófisis. Las causas más conocidas incluyen principalmente al germinoma, el

craneofaringioma, la histiocitosis de células de Langerhans, la respuesta inflamatoria local, las enfermedades autoinmunes o vasculares, el trauma resultante de una cirugía o un accidente, la sarcoidosis, metástasis en línea media, malformaciones cerebrales o craneales y en casos raros, defectos genéticos en la síntesis de vasopresina u HAD. Sin embargo, del 30 al 50% de los casos se consideran idiopáticos.^{3,4}

Encontrar esta enfermedad asociada con tumores del sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente en la práctica clínica, por lo que se presenta un caso de una paciente adolescente tratada en el Hospital Calderón Guardia (HCG), quien consultó por un cuadro de anorexia central, diabetes insípida y panhipopituitarismo, producida por un probable disgerminoma cerebral.

Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 19 años, con antecedente de astigmatismo, quien consultó por un cuadro caracterizado por amenorrea de un año y medio de evolución, asociado con unos siete meses de anorexia, lipotimias a repetición, cefalea generalizada e intensa que no aliviaba con medicamentos y vómitos postprandiales. La madre agregó que fue valorada en una clínica periférica, en donde le realizaron exámenes de rutina y como se encontraron normales, la refirieron con un psicólogo privado. Este le diagnostica un cuadro depresivo asociado con problemas familiares, y le recomendó iniciar tratamiento con fluoxetina. Sin embargo, la paciente persistió con los síntomas y añadió una pérdida de peso de 15kg (52kg a 37kg) durante esos siete meses, por lo que fue ingresada en el HCG para estudio.

Los exámenes de laboratorio al ingreso

documentaron hipernatremia (158 mEq/L) con hiperclorémia (117 mEq/L), asociados con un panhipopituitarismo: se documentó una disminución en la concentración sérica de las hormonas estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), la hormona paratiroidea (PTH), la cortisolemia al azar y su determinación basal a las 8 am, así como para la hormona luteinizante (LH), la foliculo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) y la hormona liberadora de gonadotrofinas (GRH).

Como parte del manejo inicial, se le aplicó hidratación endovenosa, para corrección del trastorno hidroelectrolítico, así como estudios de gabinete (ultrasonido de abdomen, endoscopía digestiva, radiología convencional de tórax) que no demostraron patología evidente. Fue valorada por psiquiatría, y se recomendó la continuación de estudios para descartar alguna condición orgánica de su trastorno del apetito. Posteriormente se egresó con cita en la consulta externa de endocrinología, además de un tratamiento de base con hidrocortisona 20mg por la mañana y 10 mg en la tarde, vía oral.

No obstante, la paciente persistió con su cuadro de deprivación dietética, por lo que fue ingresada en el Hospital Nacional Psiquiátrico (HNP) dos meses después de la primera evaluación, para completar su abordaje diagnóstico en relación con su condición nutricional. Del HNP es referida al HCG, con un cuadro de apatía importante, desnutrición severa y un examen neurológico que evidenciaba un claro signo de Parinaud, midriasis bilateral y papiledema grado II.

Ya en el HCG, se realizó una tomografía computarizada (TC) cerebral y se encontró una hidrocefalia triventricular, con una lesión

hiperdensa a nivel de la región pineal y otra en la región selar (Figura 1). Dada esta situación, se programó para la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP), la cual fue realizada exitosamente y sin complicaciones.

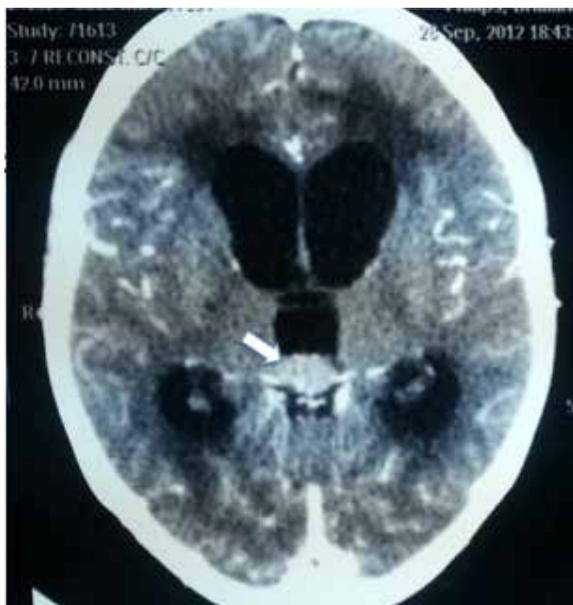


Figura 1. Tomografía axial cerebral en corte axial. Se evidencia hidrocefalia triventricular con edema periventricular, asociado con una lesión hiperdensa a nivel de glándula pineal (flecha blanca).

En la evolución postoperatoria, persistió la hipernatremia, con líquido extracelular (LEC) contraído. El volumen urinario era inapropiado por exceso (diuresis de 3,6 cc/kg/h), la orina hipotónica (osmolaridad urinaria en 109 mOsm/kg) y la osmolaridad sérica se encontró elevada (329 mOsm/kg). Se realizó entonces una prueba de dilución modificada de 3 horas, con lo que se corroboró el diagnóstico de DIC (ver Tabla 1).

Posteriormente se inició el derivado sintético de amino-D-arginina vasopresina (DDAVP) intranasal en dosis de 0,1 mg bid, con lo cual se obtuvo una adecuada respuesta y la normalización de valores de sodio sérico, así como la corrección de volumen de diuresis horaria.

Como parte del estudio, se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral, la cual demostró una lesión hipointensa a nivel de la región pineal, en las secuencias T1 y T2, así como una lesión tumoral que expandía la silla turca hasta la región supraselar. Ambas lesiones se reforzaban ávidamente con la inyección de gadolinio (ver Figura 2).

Adicionalmente, durante la colocación de la DVP, se tomó una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), en el cual se encontró una elevación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (subβ hCG) cuantificada (17.42 mUI/mL), así como un nivel bajo de alfa fetoproteína (<0,5 U/mL). A nivel sérico, los valores sanguíneos de subβ hCG estaban elevados (14.2U/mL), mientras que la alfa fetoproteína se midió en 4.09mUI/mL (no elevada). Estos valores orientaron la sospecha diagnóstica hacia un disgerminoma.

Seguidamente, se comentó el caso con el servicio de radioterapia, para coordinar la aplicación de radioterapia focal. La paciente fue egresada del hospital con levotiroxina oral 100 mcg por día, hidrocortisona 60 mg por día (dividida la dosis oral en 40 mg am y 20 mg pm) y DDAVP intranasal 0,05 mg dos

Tabla 1. Valores obtenidos en la prueba de dilución modificada de 3 horas

	P. A. (mmHg)	F.C (lat./min)	Ortost.	Na ⁺ sérico (mEq/L)	Na ⁺ orina (mEq/L)	Osm sérica (mOsm/L)	Osm Orina (mOsm/L)
Basal	90/67	76	negativo	145	8	209	9
1 hora	100/57	70	negativo	147	9	211	9
2 horas	98/54	70	negativo	149	10	306	10
3 horas	90/54	88	positivo	151	26	319	26

veces al día.



Figura 2. Resonancia magnética cerebral en corte sagital, en secuencia T1 con inyección de gadolinio. Se observa una lesión hiperintensa a nivel de la región selar y supra-selar, que realza con el medio de contraste (flecha blanca), así como lesión con hiperintensidad difusa, a nivel de la glándula pineal (flecha negra).

Discusión

La HAD es producida por las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos paraventricular y supraóptico, cuyos axones se proyectan hasta la neurohipófisis, donde se secreta la hormona a la corriente sanguínea. La liberación de la misma se produce principalmente por señales enviadas por los pares craneales IX y X, al darse una disminución de al menos 5% del volumen circulante efectivo, o bien por estímulo en los osmorreceptores del hipotálamo anterior, los cuales detectan variaciones de hasta el 1% en la osmolaridad sérica. El umbral osmótico es de 280 mOsm/kg. Otros estímulos menos frecuentes que producen liberación de la HAD son el estrés, el dolor, la hipoxia, la hipoglucemia, la hipercapnia, las náuseas y algunos fármacos.^{2,3,5}

Las cantidades liberadas de HAD son suficientes como para mantener un efecto basal por 30 a 50 días, o hasta permitir una antidiuresis máxima durante 5 a 10 días. Su acción se produce al actuar sobre el túbulo

colector cortical y medular en el riñón, donde se incrementa la permeabilidad al agua en estos segmentos de la nefrona.³

La DIC es el resultado de cualquier condición que afecte la síntesis, el transporte, y la liberación de la HAD. Se produce en ambos sexos por igual y afecta a todas las edades; la edad más frecuente de aparición es entre los 10 y 20 años.⁶ Es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1:25.000; menos del 10% de la diabetes insípida puede ser atribuida a formas hereditarias.³ Las causas son diversos trastornos, sean congénitos, adquiridos o genéticos. Entre los adquiridos se encuentra el daño a la región hipotálamo-neurohipófisis por tumores primarios del SNC o metastásicos, como el germinoma y el craneofaringioma,^{4,6} de los cuales, el germinoma resulta ser la causa más común.⁷

La enfermedad se caracteriza por la excreción de un volumen de orina en exceso, de 2 L/m²/d o aproximadamente 150 mL/kg/24h en recién nacidos, 100–110 mL/kg/24 h hasta los 2 años de edad y 40–50 mL/kg/24 h en niños mayores y adultos.³ La concentración de orina cesa y se produce poliuria cuando más del 80% de las neuronas secretoras de HAD están dañadas.³ Esto provoca una osmolaridad urinaria inferior a lo normal, una reducción del agua corporal total, un aumento de la osmolaridad plasmática y la concentración de sodio plasmático. Lo anterior estimula la sed, como mecanismo para compensar las pérdidas urinarias. Si el paciente tiene alguna alteración en el mecanismo de la sed, o por diversas circunstancias no tiene acceso a agua, presentará hipernatremia y otros signos de deshidratación.^{1,2,3}

Para diferenciar los distintos tipos de diabetes insípida se utiliza la prueba de

privación de líquidos o prueba de dilución, la cual consiste en privar al paciente de la ingesta de agua, vigilando cada hora el peso corporal, la osmolaridad plasmática, concentración plasmática de sodio y la osmolaridad urinaria. En un paciente sano, la privación de líquido disminuirá el volumen urinario y aumentará la osmolaridad urinaria, con el fin de mantener la osmolaridad plasmática dentro del rango normal, es decir, concentrará la orina. Mientras tanto, en el paciente con diabetes insípida no se concentrará la orina (osmolaridad >300 mosm/kg con densidad <1.010), persistirá con poliuria y tanto la osmolaridad como el sodio plasmático no rebasarán el límite superior de lo normal, al menos antes de que disminuya el 5% del agua corporal.^{1,2} Es importante suspender la prueba si el paciente pierde un peso mayor al 5% de su medición basal, el sodio plasmático es mayor a 143mEq/L o la osmolalidad plasmática es mayor a 295 mOsm/kg .³

La diferencia entre DIC o nefrógena (DIN), se realiza al administrar DDAVP 0.03ug/kg por vía SC o IV y se mide la osmolaridad de la orina 1 o 2 h después de esta aplicación. El incremento de la osmolaridad urinaria mayor al 50% indica una DIC, mientras que una respuesta menor o nula señala una DIN.²

El apoyo con técnicas radiológicas resulta fundamental en el diagnóstico diferencial de esta entidad. La identificación en imágenes de RM de una hiperintensidad pituitaria en la parte posterior de la silla turca, así como el análisis cuidadoso de la forma y el tamaño del tallo hipofisario, se consideran un claro marcador de integridad funcional neurohipofisaria. Una alteración de estos patrones de imágenes ayudan a identificar posibles causas de DIC.^{2,3}

Diabetes insípida y lesiones pineales

Los tumores pineales son poco frecuentes, representan solo 1% de los tumores de sistema nervioso central. Actualmente se conocen cuatro tipos de tumores pineales: germinomas, tumores no germinatosos de células germinativas, pineomas (pineocitoma, pineocitoma atípico y pineoblastoma) y glioma. El tipo más frecuente corresponde a los germinomas, con una frecuencia de un 41-50% en este grupo.^{8,9,10} Entre un 50% a un 65% de los germinomas intracraneales se originan en la región pineal, y del 25% al 35% se encuentran en la región supraselar.^{11,12}

Los germinomas son neoplasias gonadales que pueden presentarse de forma extragonadal en las estructuras de la línea media, donde el sistema nervioso central es el sitio más frecuente. Se presentan generalmente en la primera y segunda década de la vida, en el 90% de los casos los pacientes son menores de 20 años. Son más frecuentes en hombres.⁹ Suelen alcanzar 3-4 cm de diámetro y tienden a comprimir los tubérculos cuadrigéminos posteriores, la superficie posterior del cerebelo, estrechan el acueducto de Silvio y se extienden al tercer ventrículo, donde comprimen el hipotálamo.^{8,9,10}

Existen varias teorías sobre el origen de los germinomas intracraneales. Una de estas señala una migración aberrante. Según esta teoría, en lugar de que las células germinales migren desde el saco vitelino a su ubicación normal en los ovarios o los testículos, migran a otros lugares, donde llegan a descansar en su mayor parte en loci de la línea media corporal, los cuales incluyen el tercer ventrículo, el mediastino y la región sacrococcígea.¹² Otra teoría es la de la célula embrionaria, en la que las células embrionarias pluripotenciales dan lugar a los tumores de células germinales.¹²

También en el grupo de tumores de células germinales el más frecuente es el germinoma, que se comporta a nivel radiológico como una masa homogénea, que presenta una intensidad y una atenuación de la señal similar a la materia gris y por lo general envuelve a una glándula pineal calcificada densamente.¹²

Los tumores de células germinales en el SNC producen generalmente oncoproteínas en suero y LCR, tales como α -fetoproteína (α -FP), sub β hCG y fosfatasa alcalina placentaria (FAP). Ver Tabla 2.¹⁴

El papel de la sub β hCG y otros marcadores tumorales en el diagnóstico temprano de germinoma no se entiende muy bien. Un resultado negativo de sub β hCG en el LCR no excluye el diagnóstico de germinoma.³

Es por lo anterior que el diagnóstico del caso presentado fue orientado hacia un disgerminoma pineal, ya que tuvo un valor positivo para la sub β hCG y negativo para α -FP en LCR. Además se trataba de una paciente joven y el disgerminoma representa el tumor más frecuente de esta ubicación anatómica en este grupo etáreo. Este tipo de tumoración es además el que más frecuentemente se correlaciona con aparición de DIC. 7,¹²

Presentación clínica de los germinomas

Los tumores de células germinales en la región pineal, independientemente del subtipo histológico, se relacionan en forma más común con hidrocefalia, una notable variación de síntomas visuales, signos piramidales y ataxia.

Los germinomas supraselares suelen presentar disfunción hipotalámica - pituitaria, lo que más comúnmente incluye diabetes insípida, desarrollo sexual retardado, hipopituitarismo y retraso del crecimiento.^{13,15} A pesar de la gran invasión cerebral adyacente que estos tumores suelen hacer, el pronóstico es bueno (supervivencia a 5 años en alrededor del 90%) y las lesiones son muy sensibles a terapia de radiación.¹²

Diagnóstico de germinoma por imágenes

La TC suele mostrar una masa hiperdensa, circunscrita, que envuelve una glándula pineal calcificada.¹² El aumento de la atenuación está relacionado con el componente altamente celular de linfocitos en el tumor.^{12,13} La RM típicamente revela una masa sólida que puede tener componentes quísticos.¹² En la RM, los germinomas tienden a ser iso a hiperintensos

Tabla 2. Tumores germinales y oncoproteínas asociadas en LCR¹²

Tipo de Tumor Germinal	α -FP	sub β hCG	FAP
Germinoma puro	-	-	+/-
Germinoma Sincitiotrofoblástico	-	+	+/-
Teratoma maduro	-	-	-
Teratoma inmaduro	+/-	+/-	-
Coriocarcinoma	-	+	+/-
Tumor de saco vitelino	+	-	+/-
Carcinoma embrionario	-	-	+
Germinoma mixto	+/-	+/-	+/-

en las secuencias T1 y T2, y demuestran gran homogeneidad en el realce en las imágenes poscontraste.¹

El diagnóstico diferencial de estas lesiones incluye los tumores pineales primarios. Sin embargo, la presencia de oncoproteínas o la inmersión de una glándula pineal calcificada, ayudan a estrechar el diagnóstico diferencial.¹² La aparición del germinoma en la RM puede ser limitado inicialmente a un engrosamiento del tallo hipofisario y posteriormente a la formación de una masa supraselar.⁷

Conclusión

El abordaje clínico de las alteraciones hidroelectrolíticas y los signos que acompañan a una diabetes insípida de origen central pueden resultar en un reto para el médico. El adecuado seguimiento del patrón de diuresis, así como signos acompañantes asociados a trastornos del eje hipotálamo-hipofisario resultan fundamentales en el proceso diagnóstico de esta entidad. La búsqueda de una lesión ocupante de espacio en este contexto, exige a los médicos tratantes a extremar medidas en la búsqueda de la etiología del desorden, con el fin de ofrecer al paciente las opciones terapéuticas óptimas.

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. Garcia EJ. Diabetes insípida. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:44-53.

2. Fauci A, Braunwald E, Kasper D et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª edición. México, Mc Graw Hill. 2012.

3. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE et al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr* 2012; 77:69–84.

4. Maghnie M, Cosi G, Genovese E et al. Central Diabetes insipidus in children and young adults. *N Eng J Med* 2000; 343:998-1007.

5. Briceño L. Hipernatremia. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 2007; 9:38-43.

6. Makaryus A, McFarlane S. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Clev Clin J Med* 2006; 73:65-71.

7. Bakoto N, Strivay M. Germinome responsible for central diabetes insipidus. *Rev Med Liège* 2009; 64:386-89.

8. Ropper A, Brown R. Adams y Victor: *Principios de Neurología*. 9ª edición. México, Mc Graw Hill. 2011.

9. Dahiya S, Perry A. Pineal Tumors. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 419–27.

10. Srinivasan N, Pakala A, Mukkamalla C et al. Pineal Germinoma. *South Med J* 2010; 103: 1031-7.

11. Pardo S, Fernández-Villa JM, Molet J et al. Tumores de región pineal: manejo, tratamiento quirúrgico y seguimiento de 21 casos. *Neurocirugía* 1997; 8:183-98.

12. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopolus JG. Lesions of the Pineal Region: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2010; 30:2001–20.

13. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial Germ Cell Tumors. *The Oncologist* 2000; 5:312-20.

14. Loureiro C, Martínez A, Fernández R et al. Diabetes insípida en pediatría. Serie Clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2009; 8:245-55.

15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97–109.

Síndrome de Guillain Barré: Características epidemiológicas y su asociación con infecciones respiratorias y diarreicas en el Hospital Calderón Guardia en el período 2007 a 2011

Guillain-Barré Syndrome: Epidemiologic characteristics and its association with respiratory infections and diarrhea at Hospital Calderón Guardia in the period 2007-2011

Yúrika Dorado Arias¹, Carlos Araya-Fonseca²

Resumen

Antecedentes: El Síndrome de Guillain Barré (SGB) comprende un grupo heterogéneo de polirradiculoneuropatías inflamatorias agudas autoinmunes, las cuales se caracterizan por debilidad simétrica de extremidades. La incidencia se reporta entre 0.6 a 4 casos por 100000 personas al año y aumenta con la edad; tiende a ser más frecuente en hombres. En Costa Rica, la información sobre el SGB es limitada.

Objetivos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo del SGB en el Hospital Calderón Guardia (HCG) durante un periodo de 5 años, para determinar las características sociodemográficas de esta enfermedad, las causas desencadenantes, la asociación con las infecciones respiratorias y diarreicas, los subtipos de SGB encontrados, así como el manejo suministrado.

Métodos: Se realizó una revisión de expedientes de pacientes egresados del HCG con el diagnóstico de SGB, en el periodo comprendido entre 2007 y 2011, previa la aprobación del Comité Local de Bioética. Se incluyeron 100 pacientes como muestra de estudio, para efectuar la caracterización de la población, mediante el uso de estadística descriptiva.

Resultados: De los 100 pacientes estudiados, un 63% correspondieron a sujetos varones, y la edad promedio del grupo fue de 47 años. Se observaron 2 picos de incidencia durante el año: uno en enero y otro entre agosto y setiembre. No se encontró correlación entre el pico de incidencia de SGB y el aumento estacional de casos de infecciones de vías respiratorias (IVR) ni de diarreas. No obstante, los pacientes con SGB reportaron como los factores precedentes más frecuentes la enfermedad diarreica aguda (EDA) y IVR, en un 40% y 32% de los casos, respectivamente. En un 4% se reportó el antecedente de vacunación y un 2% fue vacunación contra la influenza.

El número de días que transcurrieron entre el inicio de los síntomas y la consulta hospitalaria fue de 6.74 días. Los pacientes se presentaron más frecuentemente con afección de 4 extremidades

Abstract

Background: Guillain-Barré Syndrome (GBS) consists of a heterogeneous group of peripheral autoimmune inflammatory polyneuropathies, which are characterized by symmetrical weakness of the limbs and absent or diminished deep tendons reflexes, and they are generally preceded by a triggering event. The incidence of GBS has been reported to be between 0.6 and 4 cases per 100,000 persons per year. It increases with age and is more frequent in men than in women. Epidemiological data for this disease in Costa Rica are limited and a few retrospective trials have been conducted.

Objectives: This is a retrospective and descriptive study of patients with GBS at the Hospital Calderón Guardia (HCG), evaluated during a period of 5 years, to determinate demographic characteristics of patients, their most frequent triggering events, the association with influenza vaccine and diarrhea, subtypes of clinical presentation and the type of treatment used and their respective response to treatment.

Methods: A sample of 100 clinical charts of patients discharged at the HCG with diagnosis of GBS were reviewed. The 5 years-period between 2007 and 2011 was the time delimitation designed. Approval from the local bioethics board was formerly obtained. The clinical characteristics of the selected population was analyzed by using descriptive statistics.

Results: We included 100 patients, most of them males (63%), with an average age of 47 years. Two seasonal incidence peaks were observed: one in January and the other one in August and September. We did not find any correlation between the incidence peaks of GBS and the seasonal rise in the number of cases of respiratory tract infections and diarrhea. Nevertheless, patients most frequently reported to have diarrhea and respiratory tract infections as triggering events, accounting for 40% and 32% respectively. Only 4% of the patients had received a vaccine, half of them corresponded to the influenza vaccine.

The average number of days between symptoms

1.Médico Residente de Medicina Interna, UCR-CENDEISSS. Hospital Calderón Guardia.

2.Médico Asistente Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Calderón Guardia. Correspondencia: yudorado@gmail.com

(59%). El 74% de los casos fue incapaz de caminar, un 6% requirió ventilación mecánica asistida (VMA) y el 11% fue ingresado a la unidad de cuidado intensivo (UCI).

En promedio, el 53% de los pacientes presentaron disociación albúmino-citológica. Las velocidades de conducción nerviosa mostraron que el subtipo más frecuente fue la neuropatía axonal motora aguda, seguido por la neuropatía axonal motora y sensitiva aguda; por último, la polineuropatía desmielinizante aguda inflamatoria, con 54%, 27% y 10%, respectivamente. Un 5% de los pacientes presentaron la variante de Miller Fisher (SMF).

A la mayoría de pacientes (94%) se les trató inicialmente con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). La tasa de éxito fue del 80%. Como tratamiento de rescate, un 67% de la población fue tributaria de plasmaféresis.

Conclusión: En la población estudiada en el HCG, durante el período de 2007 a 2011, el SGB tuvo un comportamiento estacional predominante en pico bifásico, enero y agosto-setiembre. Esta enfermedad afectó predominantemente adultos jóvenes, ligeramente más a los varones. La EDA y la IVR fueron los eventos precedentes más frecuentes, sólo un 11% requirieron asistencia en UCI, de los cuales, un 6% requirió VMA. La variante más frecuente del SGB fue la neuropatía motora axonal aguda. La tasa de respuesta adecuada a la aplicación de IGIV fue del 80%, aunque a dos terceras partes de los pacientes se les aplicó plasmaféresis cuando fue necesario un retratamiento.

Palabras clave: Síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante aguda inflamatoria, disociación albumino-citológica.

presentation and clinical diagnosis was 6.74. Patients presented most frequently with 4-limb weakness, in 59% of cases, and 4-limb weakness plus cranial nerve palsy in 23% of cases. Seventy-four percent were unable to walk, 6% required mechanical ventilation and 11% were admitted to the intensive care unit.

On average, 53% of patients presented with albuminocytological dissociation in the cerebrospinal fluid (CSF) at the beginning of the disease. Nerve conduction studies showed that the most common clinical subtype of GBS was acute motor axonal neuropathy, followed by acute motor sensory axonal neuropathy and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (54%, 27% and 10%, respectively). Five percent of patients presented Miller Fisher Syndrome (MFS).

Most patients (94%) were treated with immunotherapy, with an efficacy rate of 80%. For retreatment, the majority of patients (67%) received plasmapheresis. In this study, we did not find potential factors related to therapeutic failure to immunotherapy.

Conclusions: In the studied population at the HCG, during the period between 2007 and 2011, GBS had a biphasic seasonal pattern, mainly in January and August-September. This disease affected predominantly young adults, men slightly more. Diarrhea and upper airways infections were the most frequent triggering events; only 11% of cases required intensive care and just 6% of them needed mechanical ventilation. The most frequent GBS clinical variant was acute motor axonal neuropathy. Therapeutic benefit rate was around 80% when using intravenous gammaglobulin (IVIG), although two-thirds of patients required plasma exchange when a re-treatment became necessary.

Key words: Guillain-Barré Syndrome, acute demyelinating inflammatory polyneuropathy, albumin-cytological dissociation.

Introducción

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) comprende un grupo de polirradiculoneuropatías agudas inflamatorias de origen autoinmune, que abarcan formas axonales, desmielinizantes y mixtas; las cuales pueden causar parálisis neuromuscular aguda con pérdida de reflejos miotáticos.¹

La incidencia reportada oscila entre 0.6 a 4 casos por 100 000 personas por año y aumenta linealmente con la edad, además, es 1.5 veces más frecuente en hombres que en mujeres. El SGB causa discapacidad severa hasta en el 20% de los pacientes y aproximadamente el 5% fallecen, a pesar de tratamiento.¹⁻⁴

Epidemiológicamente, la aparición del SGB se ha asociado con infecciones

virales y bacterianas. El agente causal más frecuentemente identificado es el *Campylobacter jejuni*. Otros agentes infecciosos que se han relacionado son el virus de Epstein Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), virus de varicela zoster (VVZ), virus de influenza A y B, *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, hasta en el 60-70% de los casos de SGB en países occidentales no se identifica un agente causal.⁵⁻⁶

Con respecto a la vacunación y su relación con el SGB, la evidencia muestra que, a excepción del programa de inmunización contra influenza porcina en Estados Unidos en 1976, los eventos de SGB atribuibles a la vacunación han sido por casualidad.⁶

El diagnóstico es clínico, pero se puede confirmar con velocidades de conducción nerviosa (VCN), las cuales, además, son el medio para definir el componente axonal o desmielinizante del cuadro.¹ Así, el SGB tiene varias presentaciones neurofisiológicas descritas. Las tres más relevantes son la neuropatía aguda motora axonal (AMAN, de sus siglas en inglés), la neuropatía sensitiva y motora aguda (AMSAN, de sus siglas en inglés) y la polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP, de sus siglas en inglés).

El SGB se presenta con disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta en el 50% de los pacientes en la presentación inicial del cuadro, pero esto puede llegar hasta el 90% después de la primera semana de síntomas. Esta disociación se refiere al aumento de proteínas en el LCR debido al proceso inflamatorio subyacente, sin aumento de la celularidad del líquido.¹

Desde el punto de vista de manejo médico, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), iniciado en las primeras 2 semanas desde la presentación del cuadro inicial, ha demostrado ser tan efectiva como

la plasmaféresis.⁷⁻⁹ La plasmaféresis, por cierto, se prefiere en pacientes con SGB severo, es decir, con manifestaciones muy comprometedoras de la funcionalidad motora del individuo (marcha, deglución, respiración).¹⁰ La combinación de ambas terapias no ha demostrado beneficio, cuando se comparan cada una de ellas en forma aislada.^{1,6,8,11}

En Costa Rica hay poca información en relación con esta enfermedad y su incidencia, pues hay pocos estudios y con población limitada.¹²⁻¹⁴ Por tanto, se ha planteado este estudio, el cual incluye pacientes con diagnóstico de SGB, manejados y egresados del Hospital Calderón Guardia (HCG), durante un período de 5 años, comprendidos entre 2007 y 2011, para determinar las características sociodemográficas de los pacientes con esta patología; conocer si existe estacionalidad con las infecciones de vías respiratorias (IVR) y la enfermedad diarreica aguda (EDA); además para analizar la asociación con la vacunación contra el virus de la influenza. Se pretende también conocer los subtipos neurofisiológicos más frecuentes del SGB, así como el tratamiento inicial más aplicado, y la necesidad de utilización de tratamiento de rescate.

Materiales y métodos

Se efectuó un estudio descriptivo y retrospectivo de una población de pacientes con SGB atendidos en el HCG. La información se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos de estos casos. Se incluyeron todos pacientes de 13 años cumplidos en adelante, egresados con diagnóstico de SGB, vivos o fallecidos, durante el período comprendido entre enero de 2007 a diciembre de 2011. Se excluyeron los pacientes ingresados con sospecha de SGB, pero que posteriormente se reclasificaron con otro diagnóstico. Se

analizó la totalidad de casos registrados en el departamento de Bioestadística del HCG, para un total de 100 individuos en la población. Se obtuvo, para la revisión de los expedientes, el permiso respectivo del Comité Local de Bioética respectivo.

Del servicio de Bioestadística se obtuvo una lista de 147 expedientes que cumplían con las características que se describieron previamente. En esa lista hubo 3 números de expedientes que se repetían, pues los pacientes tenían reingresos. Una vez descartados, el número total de expedientes fue de 144. En el servicio de archivo se localizaron 128 de estos expedientes, para efectos de la revisión, pues hubo 16 no localizables. De los 128 expedientes revisados se excluyeron 28 casos por tener información incompleta o no cumplir con los criterios de selección de muestra. Así entonces, se incluyeron 100 pacientes para el presente análisis.

Por otra parte, se solicitó información al Departamento de Vigilancia Epidemiológica de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) acerca de la incidencia IVR y enfermedad diarreica aguda EDA, distribuida por semana epidemiológica, durante el período definido para el estudio, para comparar si hubiese un patrón estacional.

Para obtener la información de los expedientes, se utilizó un cuestionario estándar de recolección de datos. Se usó estadística descriptiva simple para reportar el comportamiento de las variables estudiadas. Para las comparaciones de dichas variables y la determinación de significancia estadística, se utilizó la prueba de chi cuadrado. La definición de significancia estadística toleró un nivel de confianza de $<0,05$.

Resultados Epidemiológicos

La edad promedio de la población estudiada fue de 47 ± 17 años. Se analizó la muestra por quinquenios (Ver gráfico 1).

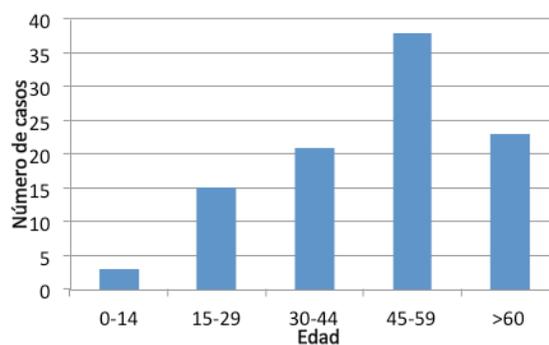


Gráfico 1. Distribución por edad de los pacientes con SGB en el HCG, período 2007-2011.

El 63% de los pacientes correspondieron al sexo masculino y el 37% al femenino. Esto corresponde a una relación de 1.7 hombres por cada mujer. Los casos consultaron, en promedio, $6,74 \pm 7,75$ días posterior al inicio de los síntomas neurológicos.

Solamente se analizaron las comorbilidades de diabetes mellitus (DM), cáncer de cualquier tipo y alcoholismo, pues todas estas enfermedades pueden asociarse con la génesis de polineuropatía. En el 78% de los pacientes no se presentó ninguna de estas comorbilidades. El 13% de los individuos eran diabéticos, el 2% tuvieron cáncer (uno de próstata y otra de cérvix) y el 7% tenían antecedente de alcoholismo.

El 3% de los pacientes tenían antecedentes de SGB previo. Un paciente lo había presentado 2 años antes. Otro paciente se presentó con el cuarto episodio de SGB, los episodios previos los había presentado hacía 6, 14 y 22 años, respectivamente. En el último caso no fue posible obtener el dato, debido a que la historia clínica estaba incompleta.

Cuadro 1. Eventos desencadenantes de SGB y período prodrómico, HCG, período 2007-2011.

Evento	Porcentaje	Días previo a SGB
Enfermedad diarreica aguda	40	9.60 ± 9.31
Infección de vías respiratorias	32	10.78 ± 11.69
Vacunación	4	11.26 ± 2.63
Síndrome febril inespecífico	4	17.75 ± 10.28
Ninguna	26	No aplica
Otra	3	61.0 ± 77.17

La EDA fue el evento precedente que se presentó con mayor frecuencia, en un 40% de los pacientes. La diarrea apareció, en promedio, 9.6 ± 9.31 días previo al inicio de síntomas. La IVR se observó en el 32% de los pacientes, con un período prodrómico previo al SGB de 10.78 ± 11.69 días. En ninguno de los casos se obtuvo aislamiento de microorganismos, ya que los pacientes habían estado asintomáticos por varios días y no se solicitaron los estudios (Ver Cuadro 1).

En el 26% de los pacientes no se documentó ningún evento desencadenante. El 4% de los pacientes presentaron un síndrome febril inespecífico. Con respecto a la vacunación, sólo un 4% del total habían sido vacunados, como promedio 11.26 ± 2.63 días antes del inicio de síntomas. Dos pacientes fueron vacunados contra la influenza estacional, uno contra difteria y tétanos (DT). En el otro caso, no se documentó en el expediente la vacuna que se le había aplicado.

El 3% restante tuvo otros eventos desencadenantes: uno había presentado un internamiento previo por una celulitis en pierna derecha, otro tenía un diagnóstico reciente (15 días antes) de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), mientras que otro paciente era sintomático respiratorio desde hacía 5 meses atrás, y durante el internamiento por SGB se le hizo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, por lo que además requirió de inicio de tratamiento antifímico.

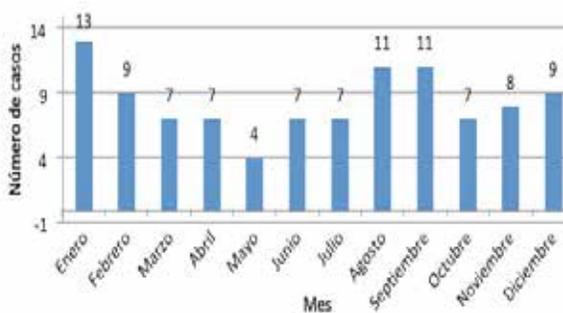


Gráfico 2. Número de casos de SGB distribuidos por mes, en el HCG, durante el período 2007-2011.

En cuanto a la presentación estacional del SGB, se observaron 2 picos de incidencia: uno en el mes de enero y otro en los meses de agosto y setiembre (Ver gráfico 2). Tomando en cuenta la información anterior, así como la suministrada por la CCSS sobre la incidencia de IVR y EDA a lo largo del año en el HCG, se analizó la relación estacional de estas enfermedades infecciosas con los casos de SGB.

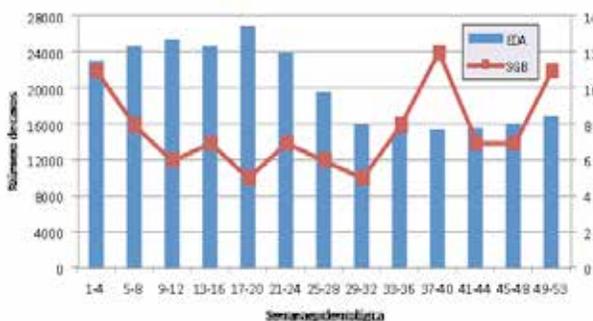


Gráfico 3. Distribución de casos de EDA y SGB por semana epidemiológica en el HCG, durante el período 2007-2011.

¹ Fuente: Caja Costarricense de Seguro Social, 2013

Como se observa en el Gráfico 3, el pico de casos de SGB se observó en las semanas 1-4 y en las semanas 37-40 del año, lo que corresponde a los meses de enero y agosto-setiembre, como se mencionó anteriormente. Sin embargo el aumento de incidencia de EDA inicia desde el principio del año y hace su pico máximo en las semanas 17-20, para luego descender y tener la incidencia más baja en las semanas 33-40. Por lo tanto, en la población estudiada, no se encontró una correlación entre el patrón estacional del SGB con respecto al pico de presentación de EDA.

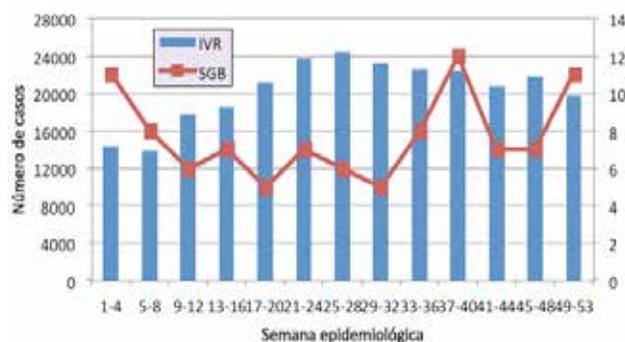


Gráfico 4. Distribución de casos de IVR y SGB por semana epidemiológica en el HCG, en el período 2007-2011.
¹Fuente: Caja Costarricense de Seguro Social, 2013

En el Gráfico 4 se observa que el número de casos de IVR empieza a aumentar a partir de la semana 9, para hacer un pico en las semanas 25-28 y mantenerse elevado prácticamente hasta la semana 48. En este caso, tampoco se encontró correlación entre el pico estacional de IVR y la presentación de SGB, en la población estudiada.

Diagnósticos

Con respecto a los métodos diagnósticos utilizados en la población estudiada, la punción lumbar (PL) se realizó en el 91% de los pacientes, de los cuales, el 53% presentó disociación albúmino-citológica y en el 38% no se documentó. Al analizar si existía

diferencia en la presencia de disociación albúmino-citológica dependiendo del momento en la evolución de la enfermedad, se observó que los pacientes a los cuales se les realizó la PL en los primeros 7 días del inicio de síntoma, sólo el 49% la presentaron. Mientras tanto, en los pacientes en los cuales se efectuó la PL cuando tenían más de 7 días de haber iniciado con los síntomas, el 77% tuvo disociación.

En lo referente a los estudios neurofisiológicos, se realizaron las velocidades de conducción nerviosa (VCN) a 81% de los pacientes estudiados. De las pruebas realizadas, en el 11% de los casos el reporte no estaba archivado en el expediente y no fue posible conseguirlo. Por lo tanto, sólo en un 70% de los casos analizados se pudo conocer el subtipo neurofisiológico de SGB (Ver gráfico 5).

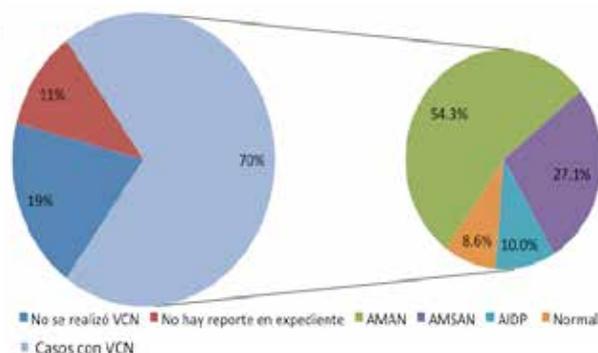


Gráfico 5. Subtipos neurofisiológicos de SGB, HCG, período 2007-2011.

De los casos en los que se pudo analizar el reporte de VCN, el 54% correspondió al subtipo AMAN del SGB. El segundo en frecuencia fue el AMSAN, con un 27%. La variante AIDP se presentó sólo en un 10% de los casos. El estudio neurofisiológico fue reportado normal en el 8.6% de los pacientes (Ver Gráfico 5).

Un 5% de los pacientes se presentaron con el subtipo clínico de Síndrome de Miller Fisher (SMF). En 3 de ellos se comprobaron velocidades de conducción nerviosa

normales. En los otros 2 no fue posible obtener el reporte del estudio realizado.

Al analizar la relación entre el subtipo neurofisiológico de SGB y el antecedente de EDA, se encontró que 23 de los 38 pacientes que presentaron la variante AMAN (60%, $p < 0.01$) tuvieron diarrea como evento desencadenante. Los subtipos AIDP y AMSAN no mostraron tener una relación significativa con el antecedente de EDA.

Clínicos

La presentación clínica inicial, en el 59% de los pacientes, fue debilidad de 4 extremidades. Un 23% presentó afección de 4 extremidades y pares craneales. El 11% tuvo sólo compromiso solamente en miembros inferiores. Un 4% tuvo manifestación únicamente de pares craneales y en el 3% de los pacientes la debilidad fue sólo de miembros superiores. Un 11% de los casos requirió de ingreso a unidad de cuidado intensivo (UCI) y un 6% de ellos requirieron ventilación mecánica asistida (VMA). (Ver cuadro 2).

Variable Clínica	Resultado
Incapacidad para caminar	74%
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	11 %
Necesidad de Ventilación Mecánica Asistida	6%
Duración de Ventilación Mecánica Asistida	28 días
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos	25 días

Cuadro 2. Características clínicas y evolución intrahospitalaria de los pacientes con SGB en el HCG, durante el período 2007-2011.

Al evaluar la severidad de la enfermedad según el subtipo neurofisiológico de SGB, se encontró que independientemente de la variable del síndrome, un porcentaje similar de pacientes se presentó con incapacidad para caminar (85%, 81% y 78% para AIDP, AMAN y AMSAN, respectivamente).

La debilidad de 4 extremidades se observó con mayor frecuencia en los pacientes con

variable AMAN. En los 3 subtipos de SGB, la tasa de ingreso a unidad de cuidado intensivo fue similar. La necesidad de VMA fue difícil de evaluar desde un punto de vista estadístico, debido al bajo número de pacientes que requirieron VMA (Ver Cuadro 3).

Tipo de SGB	AIDP (%)	AMAN (%)	AMSAN (%)
Requerimiento de VMA	1 (14.3)	2 (5.3)	2 (10.5)
Requerimiento de UCI	1 (14.3)	5 (13.2)	4 (21.1)
Incapacidad para caminar	6 (85.7)	31 (81.6)	15 (78.9)
Debilidad de 4 extremidades	3 (42.9)	28 (73.7)	11 (57.9)

Cuadro 3. Severidad del SGB según subtipo neurofisiológico, HCG, período 2007-2011.

Terapéuticos

El tratamiento inicial fue instaurado en promedio 7.4 días posterior al inicio de los síntomas, lo cual correspondió, por lo general, al segundo día del ingreso hospitalario. Al 92% de los casos se les administró inmunoglobulina intravenosa (IGIV), al 2% se les aplicó IGIV y corticosteroides, otro 2% recibieron plasmaféresis y al 4% no se les ofreció tratamiento específico (Ver Gráfico 6).

En general, para el tratamiento inicial, los pacientes recibieron 5 dosis de IGIV o 7 sesiones de plasmaféresis, según el caso.

El corticosteroide utilizado en 2 casos fue metilprednisolona. Uno de estos pacientes era portador de nefropatía por IgA, aunque no se aclara si fue por esta condición que se aplicó el esteroide. En el otro caso que utilizó el corticoide, tampoco se especificó la justificación de dicha conducta terapéutica.

De los pacientes que no recibieron tratamiento inmunomodulador, dos de ellos tenían SMF. Otro paciente solicitó salida exigida del hospital, mientras que en el cuarto caso no se registra en el expediente la razón por lo cual no se le ofreció terapéutica.

Inicialmente, se pretendía hacer un análisis comparativo entre la eficacia de la IGIV versus la plasmaféresis. Sin embargo, al ser

tan escaso el grupo que recibió plasmaféresis (sólo 2 pacientes), esta comparación se hace no viable desde el punto de vista estadístico. Cabe resaltar que de los 2 pacientes que recibieron plasmaféresis, uno evolucionó adecuadamente, el otro tuvo progresión de la debilidad, y no recibió ninguna otra medida

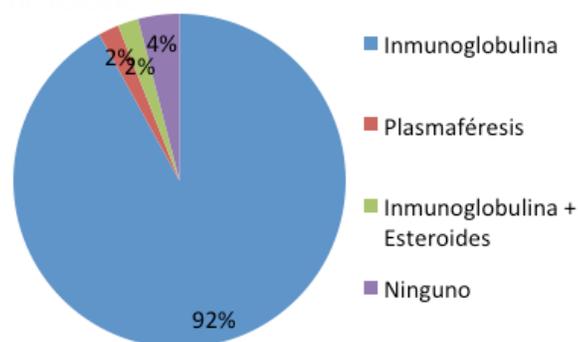


Gráfico 6. Tratamiento inicial en los pacientes con SGB en el HCG, período 2007-2011.

Por otra parte, se realizó un análisis de la eficacia del tratamiento con IGIV. Se tomaron en cuenta para este análisis los 92 pacientes que recibieron este medicamento, así como los 2 pacientes que recibieron IGIV más corticosteroides. Un 80% de ellos obtuvieron buena respuesta al tratamiento, mientras que en un 20% hubo falta de respuesta adecuada, por progresión de la debilidad.

Del 20% de los pacientes que fallaron al tratamiento inicial con IGIV, al 57% se les ofreció tratamiento de rescate, es decir, otro abordaje inmunomodulador. La razón por la cual un 43% de los pacientes no recibieron un tratamiento de rescate fue, en la mayoría de los casos, que no había posibilidad de realizar la plasmaféresis en el HCG en ese momento. De los 12 pacientes que sí recibieron tratamiento de rescate, a 8 pacientes (67%) se les realizó plasmaféresis, 2 (17%) recibieron una segunda aplicación de IGIV, un paciente recibió IGIV más corticosteroides y otro paciente recibió sólo corticosteroides.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la buena o mala respuesta a la IGIV y la edad de los pacientes. Tampoco hubo correlación con respecto al subtipo neurofisiológico de SGB, ni con el tiempo de instalación del tratamiento (que fue breve), ni con la presencia de diabetes mellitus y tampoco con la distribución de la debilidad (Ver cuadro 4).

Variable	Odds Ratio	IC del 95%	Valor de p
Edad	1.01	0.99 – 1.05	0.26
Subtipo AMAN	0.71	0.24 – 2.05	0.52
Subtipo AMSAN	2.41	0.78 – 7.51	0.13
Subtipo AIDP	1.79	0.32 – 10.0	0.51
Afección 4 segmentos	1.25	0.44 – 3.48	0.68
Diabetes mellitus	1.33	0.33 – 5.40	0.69
Tiempo desde el inicio síntomas hasta el tratamiento	1.01	0.93 – 1.09	0.89

Cuadro 4. Análisis univariado de potenciales factores de falla terapéutica a Inmunoglobulina en los pacientes con Síndrome de Guillain-Barré en el Hospital Calderón Guardia, período 2007-2011.

Logísticos

Los pacientes permanecieron hospitalizados en promedio 12.63 ± 14.68 días. La estancia mínima fue de 4 días y el tiempo máximo de estancia fue de 111 días. Cuatro pacientes necesitaron reingreso hospitalario, con una segunda estancia de 16 ± 9.13 días. Ninguno de los reingresos fue por recurrencia del SGB. Tres de ellos presentaron falla terapéutica a la inmunoglobulina y fueron egresados porque no había posibilidad de ofrecerles otro tipo de terapia, por lo que reingresaron con persistencia de la debilidad. Uno de los casos pudo obtener tratamiento con plasmaféresis en el Hospital México (HM), pero el reingreso al HCG se debió a una infección nosocomial.

No hubo fallecimientos en la población estudiada, en el período descrito. Un 84% de los pacientes fueron trasladados, una vez estabilizada su condición médica, al Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE), para la continuación de su terapia de rehabilitación.

Discusión

En este estudio se encontró una correlación lineal entre la incidencia del SGB y la edad de los pacientes, con un pico principal entre las edades de 45 y 60 años. Sin embargo contrario a lo que se describe, en los adultos mayores la incidencia disminuyó. La enfermedad se presentó con mayor frecuencia en hombres, con una relación 1.7 con respecto a las mujeres; lo cual también corresponde a lo descrito en general.^{1-4,15}

Un 78% de los casos revisados no presentaban ninguna de las comorbilidades principales que se estudiaron, a saber, diabetes mellitus, cáncer y etilismo, por lo que no se pudo establecer ninguna correlación de factores preexistentes y predisponentes para el desarrollo de SGB.

Tres por ciento de los casos estudiados tenían antecedente de SGB, lo cual es consistente con lo que se describe en la literatura acerca de las recurrencias del cuadro, las cuales se presentan en un 2-5% de los casos.^{6,16}

Con referencia a los eventos que precedieron la aparición del SGB, aproximadamente el 67% de los casos tuvieron antecedente de una enfermedad infecciosa autolimitada, ya sea EDA o IVR. Asimismo se demostró que la EDA fue el factor predisponente más importante para desarrollar la variante AMAN del SGB. La vacunación no fue un evento precedente importante el desarrollo de SGB. Todos estos aspectos están acordes con lo descrito en otras series revisadas.^{6,17-21}

Desde el punto de vista epidemiológico, los meses en que se observó un aumento en la incidencia de los casos de SGB fueron enero y agosto-setiembre. Al comparar este hallazgo con la información de vigilancia epidemiológica suministrada por la CCSS, se observó que no existe correlación entre el patrón epidemiológico del SGB con el

aumento de los casos de EDA ni con los de IVR. Lo anterior contradice lo que se reporta en la literatura mundial, con respecto a la estacionalidad del SGB de manera proporcional a las enfermedades infecciosas de vías respiratorias y tracto digestivo.¹⁷⁻²¹ Es posible que el hallazgo descrito se deba a un sesgo por selección de la muestra, sea por su tamaño, o por ser un solo centro de estudio.

El 82% de los pacientes se presentaron con debilidad de 4 extremidades, mientras que el 74% tenía incapacidad para caminar. Estos casos representaron los catalogados como severidad leve a moderada. El 6% requirieron ventilación mecánica y el 11% se ingresaron a la UCI, los cuales se interpretaron como casos severos.

Con respecto a las pruebas que apoyan el diagnóstico de la enfermedad, se encontró que al realizar la PL, el 53% de los casos tenía disociación albúmino-citológica. Pero, al separar por días de evolución a este grupo, se comprueba que conforme transcurren más días desde el inicio de los síntomas, la presencia de disociación albúmino-citológica aumenta en forma proporcional. Específicamente, el porcentaje pasó de 49% cuando la muestra de LCR se toma antes de 7 días a 77% cuando se toma después de 7 días. Lo anterior es consistente con lo descrito por la bibliografía consultada.¹

La VCN se realizó en el 81% de los pacientes, sin embargo el 11% de los reportes no se encontraron en el expediente. La realización de esta prueba diagnóstica de SGB ha aumentado en el HCG, ya que en el 2006, se había reportado en un estudio de este mismo centro entre el 2000 y el 2004, la VCN se había realizado sólo en el 63% de los casos.²² En el presente trabajo se contó con reporte de VCN en el 70% de los pacientes.

Este estudio demuestra que el subtipo de SGB más frecuente en nuestro medio es el AMAN, con un 54% de los casos, lo que se

asemeja más a la realidad de países orientales como China o Japón, como también en México. Contrario a lo que se describe en la literatura sobre la materia, en esta serie se encontró que un 27% de los casos correspondieron al subtipo AMSAN, pues en otras latitudes este hallazgo es sumamente infrecuente. Además, se observó que 10 pacientes pertenecían al subtipo AIDP, un número de casos muy bajo, tomando en cuenta que este subtipo es el más prevalente en Norteamérica y Europa, con un 90% de los reportes.¹

Por otra parte, se evidenció que el 5% de los casos correspondieron al subtipo de SMF, muy por debajo de lo que reportan algunos países asiáticos como Taiwán y Japón, donde se ha observado que hasta el 25% de los casos cumplen los criterios de SMF.¹⁸

Desde el punto de vista terapéutico, con respecto a la necesidad de VMA, se observó un menor requerimiento en los pacientes con variante AMAN. Sin embargo, la muestra fue pequeña como para poder hacer un análisis estadístico con significancia suficiente que sirva como regla clínica general. No obstante, no se observó mayor severidad con esta variante AMAN con respecto a los otros subtipos, lo cual no concuerda con lo que se sugiere en la literatura, en la cual, la variante mencionada del SGB, es la de mayor severidad y menor probabilidad de recuperación.

El hecho de que ninguno de los pacientes incluidos haya fallecido, genera un sesgo de selección. Lo anterior dificulta el análisis con respecto a severidad y evolución.

Si se toma en cuenta que al menos 6 pacientes se presentaron con un SGB severo, que sólo a 2 pacientes se les realizó aféresis y que las guías de manejo recomiendan en estos pacientes iniciar con aféresis, se aprecia que hubo varios pacientes a los cuales no se les ofreció la terapia indicada. Es posible que el bajo número de pacientes a los cuales se les ofreció la plasmaféresis,

se deba a limitaciones logísticas del centro del estudio (HCG). La plasmaféresis implica altos costos, desde el punto de vista de entrenamiento, disponibilidad de personal médico y de enfermería, además de un salón de monitoreo continuo, que muchas veces no está disponible.

Por otro lado, la facilidad de la aplicación de la IGIV, así como su disponibilidad, la hacen que sea una terapia ideal como manejo inicial, como se demostró con el 94% de los casos en los cuales se inició tratamiento con este medicamento.

En esta serie se reporta un 20% de pacientes que tuvieron respuesta terapéutica inadecuada a la IGIV. Sin embargo, este resultado debe analizarse con cautela, debido a que varios expedientes estaban incompletos y las notas médicas no describían la fuerza muscular en el examen físico, al finalizar el tratamiento o al egreso, lo cual dificultó la valoración de esta variable.

Con respecto al tratamiento de rescate, en caso de falla al primer agente utilizado, al no existir lineamientos de manejo, ni estudios grandes con diseño apropiado que dirijan la conducta terapéutica más adecuada, la decisión de tratamiento queda a criterio del médico. En el estudio presente, gran parte de este tratamiento fue definido por la imposibilidad de ofrecer la plasmaféresis.

Conclusión

Este estudio mostró consistencia con lo reportado en la literatura sobre SGB con respecto a las características sociodemográficas del síndrome, especialmente en que el número de casos aumenta con la edad, es más frecuente en hombres y la mayoría de los pacientes no tienen condiciones premórbidas.

La EDA y la IVR son los principales factores precedentes del SGB. Contrario a lo que se reporta internacionalesmente, en

esta investigación no se documentó una correlación entre el patrón estacional de las enfermedades infecciosas antes mencionadas y el pico bifásico anual encontrado con los casos de SGB analizados.

La mayoría de los pacientes se presentaron con debilidad de cuatro extremidades e incapacidad para caminar. La minoría de los casos amerita ventilación mecánica e ingreso a UCI.

Se demostró además, que en el HCG, durante el período revisado, predominó la variante AMAN del SGB. Asimismo, se ubicó en la segunda posición el subtipo AMSAN, lo que no había sido reportado previamente.

La mayoría de los pacientes recibieron como tratamiento inicial la IGIV; mientras que un porcentaje muy bajo fue tributario de plasmaféresis, como tratamiento inicial o de rescate. Este estudio no logró identificar factores predictivos de falla de respuesta a la IGIV.

Contribuciones

Los autores de este artículo contribuyeron de manera equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de Interés

Nada por declarar

Referencias

1. Yuki N, Hartung H. Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2294-304.
2. Hughes R, Cornblath D. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-66.
3. Van Doorn P et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008; 7: 939-50.
4. Hahn A. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
5. Newswanger D, Warren C. Guillain-Barré Syndrome. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2405-10.
6. Lehmann H et al. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 643-51.
7. Hughes R, et al. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 736-740.
8. Van Doorn, P. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome. *Presse Med* 2013; 42: e193-e201.
9. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11; 7: CD001798.
10. Cortese I, Chaudhry V, So YT et al. Evidence-based guideline: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76: 294-300.
11. Kuwabara S. Guillain-Barré Syndrome - Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Drugs* 2004; 64 (6): 597-610.
12. Gutiérrez B, Sittenfeld M. Síndrome de Guillain-Barré: Generalidades y Manejo. *Neuroeje* 1992; Vol 10 (N. 3): 4-27.
13. Quintero T, Boza R. Síndrome de Guillain-Barré: análisis de 36 pacientes. *Rev costarric cienc med* 1999; Vol 20 (n. 3-4).
14. Paredes D, Padilla JI. Síndrome de Guillain-Barré en Hospital Calderón Guardia, período del 2000 al 2004. Tesis, Universidad de Costa Rica: Ciudad Universitaria Rodrigo Facio; San José, Costa Rica, 2006.
15. Sejvar J, et al. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 123-133.

16. Kuitwaard K, et al. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 56-59.

17. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382–88.

18. Juurlink D, Stukel T, Kwong J, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217–21.

19. Haber P et al. Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-2481.

20. Geier M et al. Influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Clinical Immunology* 2003; 107:116–121.

21. Stowe J, et al. Investigation of the Temporal Association of Guillain-Barré Syndrome With Influenza Vaccine and Influenza-like Illness Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382–388.

22. Sejvar J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29: 599-612.

Cirugía como tratamiento para epilepsia refractaria: experiencia en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el período 2000 a 2008.

Surgery as a treatment for refractory epilepsy: experience at the Children's National Hospital in Costa Rica in the period since 2000 to 2008.

Rodríguez Moreno, Virginia¹, Sittenfeld Appel, Mauricio², Romero Zúñiga, Juan José³

Resumen

Objetivo: Describir los factores predictivos de pronóstico en cirugía de epilepsia refractaria, después de un año de la intervención quirúrgica, en la población de infantes atendidos en la Unidad de Monitoreo y Cirugía de Epilepsia (UMCE) del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, durante el período 2000 a 2008.

Antecedentes: La epilepsia es un problema de especial importancia en los infantes, especialmente cuando es refractaria al tratamiento médico, por lo que se ha intentado buscar soluciones diversas, médicas y quirúrgicas, a esta condición.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte histórica. Se revisaron los expedientes clínicos de 100 pacientes intervenidos en la UMCE durante el período 2000 a 2008. Se realizó estadística descriptiva y analítica en busca de factores predictivos del pronóstico mediante el riesgo relativo.

Resultados: En la población intervenida la edad promedio de inicio de las crisis fue < 3 años, la frecuencia de patología tumoral alcanzó el 11.3% y la prevalencia de esclerosis mesial temporal fue de un 22%. Los factores predictivos de refractariedad fueron: retardo mental severo (RR: 1.7; 1.3–2.2); antecedente de convulsiones febriles (RR: 2.0; 1.2–3.4); antecedente de evento cerebrovascular (RR 2.1; 1.3–3.6), lesión bilateral en la resonancia magnética nuclear (RR: 1.6; 1.1–2.3); callosotomía (RR: 2.3; 1.7–3.1); cirugía extratemporal (RR: 2.0; 1.2–3.4); histología tumoral (RR: 1.7; 1.1–2.7). Fueron factores protectores: dominancia diestra (RR: 0.7; 0.5–1.0);

Abstract

Objective: To describe the predictive prognostic factors for refractory epilepsy surgery, after one year of the procedure, in the infantile population assessed at the Unit for Monitoring and Surgery of Epilepsy (UMCE) at the Children's National Hospital in Costa Rica, during the period since 2000 to 2008.

Background: Epilepsy is a problem of particular importance in infants, especially when it is refractory to medical treatment; so diverse solutions have been attempted, both medical and surgical, for this condition.

Methods: A historical cohort study was carried out. One hundred clinical records were reviewed, from children assessed at UMCE between 2000 and 2008. Descriptive and analytic statistics looking for predictors of prognosis using relative risk (RR) was done.

Results: The average age of crises onset was < 3 years, frequency of tumor pathology rose to 11.3% and the prevalence of mesial temporal sclerosis was 22%. Refractory predictive factors were: severe mental retardation (RR 1.7 1.3-2.2); history of febrile seizures (RR 2.0; 1.2-3.4); history of stroke (RR 2.1; 1.3-3.6); bilateral lesion on magnetic resonance imaging (RR 1.6; 1.1-2.3), callosotomy (RR 2.3 1.7-3.1); extratemporal surgery (RR 2.0 1.2-3.4) and tumor histology (RR 1.7; 1.1-2.7). The protective factors were: dext (RR 0.7; 0.5-1.0); border intelligence quotient (RR 0.41; 0.2-0.9) and temporal lobe surgery (RR 0.64, 0.4 - 0.9).

Conclusion: The success of the UMCE program in Costa Rica may be compared to other programs at

1 Médico Especialista en Neurología, Servicio de Medicina Interna. Hospital de San Carlos, Costa Rica.

2 Médico Especialista en Neurología, Fellowship en Epileptología, Profesor de Posgrado de Neurología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. Servicio de Neurología, Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

3 Programa de Medicina Poblacional. Universidad Nacional, Costa Rica.

Correspondencia: vrmoreno@hotmail.com

coeficiente intelectual fronterizo (RR 0.41; 0.2–0.9) y cirugía de lóbulo temporal (RR: 0.64; 0.4– 0.9).

Conclusión: El éxito del programa de la UMCE en Costa Rica es comparable con otros programas a nivel internacional; asimismo, el uso de factores predictivos puede mejorar el pronóstico y la selección de los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

Palabras clave: epilepsia, infantes, cirugía de epilepsia, epidemiología.

international level, and the use of predictive clinical factors may improve the chose and prognosis for operated patients.

Key words: epilepsy, surgery, infants, epidemiology.

Introducción

Las convulsiones son el problema neurológico más común en la edad pediátrica: 4 a 10% de los niños sufren al menos una crisis convulsiva en los primeros 16 años de vida. Se calcula que aproximadamente 150 mil niños sufrirán, por año, al menos una crisis convulsiva no provocada; de los cuales, 30 mil desarrollarán epilepsia.¹

La frecuencia de la epilepsia refractaria no está totalmente determinada, debido a la falta de definición homogénea de refractariedad y a la heterogeneidad de la enfermedad.² Sin embargo, se considera que una tercera parte de las personas epilépticas son refractarias al tratamiento médico.³

La cirugía de epilepsia se convierte, entonces, en una terapia ampliamente aceptada en casos muy seleccionados.^{4,5} Esta cirugía incluye procedimientos resectivos (lobectomía, lesionectomía, hemisferectomía, resección focal), procedimientos de desconexión (callosotomía, transecciones subpiales múltiples) y procedimientos de estimulación (del nervio vago, talámica, transcraneal).⁶

El esquema de clasificación de la epilepsia es difícil de aplicar, pues algunos pacientes no calzan en un síndrome definido. Aun así, en la práctica clínica, se debe definir si la crisis es localizada o generalizada, lo cual tendrá un impacto directo en la elección

del tratamiento, médico o quirúrgico.

Este trabajo analiza factores independientes en busca de predictores del pronóstico a un año postquirúrgico, basados en la Escala de Engel⁷, en pacientes menores de 19 años sometidos a cirugía de epilepsia bajo el programa de la Unidad de Monitoreo y Cirugía de Epilepsia del Hospital Nacional de Niños (UMCE), ente enero de 2000 a noviembre del 2008.

Metodología

Tipo de estudio y muestra

Este es un estudio de cohorte histórica. Recibió aprobación por el Comité de Bioética del Hospital Nacional de Niños (HNN) de Costa Rica, Dr. Carlos Sáenz Herrera. Se revisaron los expedientes de los pacientes menores de 19 años sometidos a cirugía para epilepsia durante el período comprendido entre enero de 2000 hasta noviembre de 2008, bajo el programa de la UMCE, con seguimiento hasta el año postquirúrgico. Adicionalmente, se revisaron los expedientes clínicos de seguimiento de los casos en consulta externa y el servicio de hospitalización del HNN. La información se recolectó en una base de datos creada en el programa EpiInfo ver. 3.5.1. 8 Se localizaron y revisaron 97 expedientes de acuerdo con el criterio de inclusión.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de las variables demográficas, antecedentes médicos, características de las crisis, hallazgos clínicos, tipo de cirugía y región operada, en los pacientes sometidos a la fase III del programa (monitorización preoperatoria). Se trató de establecer predictores independientes para el pronóstico de funcionalidad y remisión de epilepsia, a un año postquirúrgico, según la escala de Engel, a través de estadística descriptiva.⁷ Se consideró exitosa la cirugía si clasifica para los estadios de Engel IA (libre de crisis), IB (crisis parciales simples no incapacitantes) o IC (libre de crisis en los últimos dos años, estandarizado a un año para fines de este estudio).

Mediante tablas de 2x2 se obtuvo, para cada una de las variables independientes respecto al mal pronóstico postquirúrgico (clase Engel ID en adelante), el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95%. El análisis se hizo con el programa EpiInfo versión 3.5.1.8

Resultados

Se estudió una población de 97 pacientes que cumplieron criterio de elegibilidad. Hubo una proporción similar por sexo. El 75% de los casos referidos a la UMCE para cirugía de epilepsia proceden del

mismo HNN.

Los antecedentes perinatales y personales patológicos más frecuentemente encontrados fueron: hipoxia/anoxia en 25 casos, trauma craneoencefálico en 19 casos (6 con pérdida de la conciencia), convulsiones febriles en 14 casos, anomalías congénitas y eventos cerebrovasculares (ECV) en 12 casos cada uno, infecciones del sistema nervioso central (SNC) en 10 pacientes e hipertensión inducida por el embarazo en 7 pacientes. Con menor frecuencia se encontraron la amenaza de aborto, la amenaza de parto prematuro o parto prematuro per se, diabetes mellitus gestacional, hipoglucemia e ictericia.

La edad promedio de inicio de la epilepsia fue de 3 años (rango 0-13). El 37.2% inició antes del año de edad; un 64.9% antes de los 3 años. Se determinó una frecuencia promedio de crisis alta en los individuos analizados (79.7% de la población tuvo crisis entre diarias y semanales). El tipo predominante de epilepsia fue la sintomática o secundaria, con un 68% de los casos; un 14.4% fueron casos criptogénicos. (Ver tabla 1).

La lateralidad de la lesión, determinada por hallazgos de resonancia magnética nuclear (RMN) involucró el lado izquierdo en 52 casos, mientras el derecho en 35 individuos. Hubo 16 casos con lesiones bilaterales en hemisferios cerebrales. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Variables relacionadas con la epilepsia en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia.

Variable	Estrato	No.	%	IC 95%	
				LI	LS
Clasificación sindrómica Previa a valoración en UMCE- HNN	Epilepsia Temporal Lesional	2	2.1	0.3	7.3
	Esclerosis tuberosa	4	4.1	1.1	10.2
	Hipomelanosis de Ito	3	3.1	0.6	8.8
	Lennox Gastaut	8	8.2	3.6	15.6
	Neurofibromatosis	1	1.0	0.0	3.0
	Encefalitis de Rasmussen	1	1.0	0.0	3.0
	Síndrome de West	1	1.0	0.0	3.0

	No específica	77	79.5	70.0	86.9
Manifestación clínica	Mioclónías	1	1.0	0.0	3.0
	Mixtas	30	30.9	21.9	41.1
	Parcial compleja	25	25.9	17.4	35.7
	Parcial compleja 2ª generalizada	30	30.9	21.9	41.,1
	Parcial simple	3	3.1	0.6	8.8
	Parcial simple 2ª generalizada	4	4.1	1.1	10.2
	TCG	1	1.0	0.0	3.0
	No específica	3	3.1	0.6	8.8
Frecuencia de crisis	Diarias	59	60.9	50.4	70.6
	Semanales	18	18.6	11.4	27.7
	Menos que mensuales	1	1.0	0.0	3.0
	Mensuales	17	17.5	10.6	26.6
	Desconocido	1	1.0	0.0	3.0
Lado de lesión por RMN	Bilateral	16	16.5	9.7	25.4
	Derecho	19	19.6	12.2	28.9
	Izquierdo	36	37.1	27.5	47.5
	No específica	26	26.8	18.3	36.8
Congruencia	EEG / RMN	12	12.4	6.6	20.6
	EEG / TAC	1	1.0	0.0	3.0
	EEG / TAC / RMN	9	9.3	4.3	16.9
	TAC / RMN	27	27.8	19.2	37.9
	No hay congruencia	47	48.5	38.2	58.8
	No específica	1	1.0	0.0	3.0
Fase II	Sí	35	36.1	26.6	46.5
	No	62	63.9	53.5	73.5

EEG: electroencefalograma interictal ambulatorio; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computada; TCG: tónico-clónico generalizada. LI: límite inferior. LS: Límite superior.
IC 95%: intervalo de confianza al 95%

El promedio de edad en que se practicó la cirugía de epilepsia fue de 10.3 años (rango 0 a 18 años). Del total de cirugías, 36 fueron a nivel temporal y 61 extratemporales. De todas las temporales, hubo 5 lesionectomías simples, 10 lobectomías focales y 21 lobectomías (Ver tabla 2).

tumorales, 14 fueron hallazgos inespecíficos, 8 casos de esclerosis mesial temporal, 4 ictus evolucionados, tres displasias corticales, dos ictus agudos, dos muestras con necrosis, una con microcalcificaciones y cinco normales. Hubo 38 callosotomías, en que no se realiza estudio histopatológico (Ver tabla 2).

De los resultados histopatológicos no

Tabla 2. Características del procedimiento en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia.

Variable	Estrato	No.	%	IC 95%	
				LI	LS
Procedimiento	Cirugía	50	51.5	41.2	61.8
	Cirugía y corticografía	12	12.4	6.6	20.6
	Retiro de electrodos y cirugía	23	23.7	15.7	33.4
	Retiro de electrodos, cirugía y corticografía	12	12.4	6.6	20.6
Propósito de cirugía	Paliativo	40	41.2	31.3	51.7
	Resectivo	57	58.8	48.3	68.7
Tipo de cirugía	Callosotomía	38	39.2	29.4	49.6
	Hemisferectomía funcional	8	8.2	3.6	15.6
	Lesionectomía simple	11	11.3	5.8	19.4
	Lobar focal	16	16.5	9.7	25.4
	Lobectomía	24	24.7	16.5	34.5
Región operada	Cuerpo calloso	38	39.2	29.4	49.6
	Frontoparietal	1	1.0	0.0	3.0
	Frontal no precentral	10	10.3	5.1	18.1
	Hemisferectomía	8	8.2	3.6	15.6
	Parietal no postcentral	3	3.1	0.6	8.8
	Temporal	36	37.1	27.5	47.5
	Temporoparietal	1	1.0	0.0	3.0
Lado de la cirugía	Callosotomía	38	39.2	29.4	49.6
	Derecho	25	25.9	17.4	35.7
	Izquierdo	34	35.1	25.6	45.4
Histopatología	Tumoral	11	11.3	5.8	19.4
	No tumoral	39	40.2	30.4	50.7
	Dato ausente	47	48.5	38.2	58.8
Complicaciones	Hidrocefalia	1	1.0	0.0	3.0
	Infección de tejido blando	1	1.0	0.0	3.0
	Meningitis	1	1.0	0.0	3.0
	Sangrado moderado	7	7.2	3.0	14.3
	Sangrado severo	1	1.0	0.0	3.0
	Ventriculitis	1	1.0	0.0	3.0
	Ninguna	84	86.6	78.4	92.7
	No específica	1	1.0	0.0	3.0

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Poco más de un tercio de la población analizada logró estabilizarse en estadios entre IA y IC de Engels, en el término de un año postquirúrgico; sin embargo, hubo un importante grupo en que la cirugía tuvo poco impacto (estadio IV). La callosotomía fue la cirugía con los peores resultados. La evolución al año postquirúrgico, según el tipo de cirugía realizada, se detalla en la Figura 1.

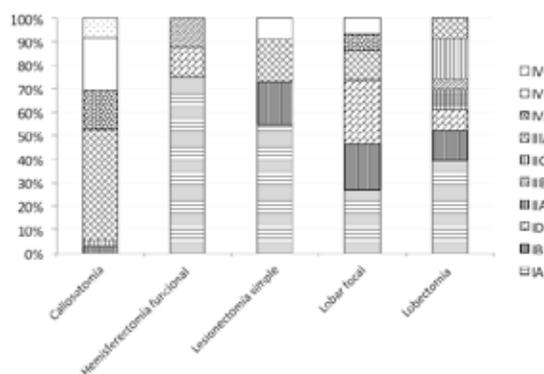


Figura 1. Evolución al año postquirúrgico en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia, según tipo de cirugía.

Los resultados del análisis de factores predictivos de la evolución postquirúrgica se resumen en la Tabla 3. Por otra parte, el análisis de factores predictivos según la clasificación sindrómica de la epilepsia no arrojó ninguna correlación estadísticamente significativa, como tampoco lo fue la correlación entre el electroencefalograma (EEG) y las neuroimágenes (TAC, RMN de cerebro).

Resaltaron como factores predictivos de mal pronóstico postquirúrgico: retardo mental severo (RR: 1.7; 1.3–2.2); antecedente de convulsiones febriles (RR: 2.0; 1.2–3.4); antecedente de evento cerebrovascular (RR: 2.1; 1.3–3.6), lesión bilateral en la RMN (RR: 1.6; 1.1–2.3); callosotomía (RR: 2.3; 1.7–3.1); cirugía extratemporal (RR: 2.0; 1.2–3.4) e histología tumoral (RR: 1.7; 1.1–2.7). Fueron encontrados como factores protectores: ser diestro, tener coeficiente intelectual fronterizo o mayor y someterse a cirugía a nivel temporal (Ver tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo independientes como predictores de la evolución postquirúrgica a un año.

Variable	Característica	RR	IC 95%
Sexo	Masculino	.	.
	Femenino	1.33	0.76 – 2.32
Dominancia	Diestro	.	.
	Zurdo	1.41	1.02 – 1.92
AHF epilepsia	Ausente	.	.
	Presente	0.68	0.38 – 1.20
APP	No	.	.
	Sí	1.23	0.68 – 2.22
Coeficiente intelectual	Normal	.	.
	Fronterizo	0.41	0.18 – 0.94
	Retardo leve	0.68	0.35 – 1.32
	Retardo moderado	1.14	0.84 – 1.56
	Retardo severo	1.66	1.26 – 2.18

Ant. de convulsiones febriles	No	.	.
	Sí	2.00	1.16 – 3.44
Ant. de TCE con PC	No	.	.
	Sí	0.33	0.05 – 2.07
Ant. de infección de SNC	No	.	.
	Sí	1.00	0.14 – 7.10
Antecedente de ECV	No	.	.
	Sí	2.12	1.27 – 3.55
Alteración al examen físico	No	.	.
	Sí	1.68	1.00 – 2.82
Lado de la lesión por RMN	Derecho	.	.
	Izquierdo	0.77	0.51 – 1.17
	Bilateral	1.57	1.08 – 2.26
Fase II	No	.	.
	Sí	1.33	0.78 – 2.27
Tipo de cirugía	Lesionectomía	.	.
	Callosotomía	2.31	1.69 – 3.14
	Hemisferectomía funcional	0.37	0.11 – 1.25
	Lobar focal	0.82	0.49 – 1.35
	Lobectomía	0.69	0.44 – 1.10
Región operada	Temporal	.	.
	Cuerpo calloso	2.31	1.69 – 3.15
	Frontoparietal	NC	NC
	Frontal no precentral	0.50	0.19 – 1.28
	Hemisferectomía	0.37	0.11 – 1.25
	Parietal no postcentral	0.78	0.19 – 3.16
	Temporoparietal	NC	NC
Cirugía extratemporal	No	.	.
	Sí	2.00	1.17 – 3.42
Complicaciones	No	.	.
	Sí	1.27	0.62 – 2.58
Histología tumoral	No	.	.
	Sí	1.73	1.11 – 2.67

AHF: antecedente heredofamiliar; APP: antecedente personal patológico; ECV: evento cerebrovascular; RMN: resonancia magnética nuclear; TCE con PC: trauma cráneo encefálico con pérdida de conciencia; SNC: sistema nervioso central.

Discusión

La edad de inicio de las crisis convulsivas coincide con lo descrito en la literatura⁹, con mayor incidencia en menores de 3 años de edad. Pese a que se describe un discreto predominio en el sexo masculino^{10,11}, en nuestra población no hubo diferencia por sexo.

Sobresale en este estudio la alta prevalencia de antecedentes personales patológicos que podrían, indirectamente, condicionar una lesión focal como origen de la epilepsia, y por ende, ser tributario al programa de cirugía de epilepsia del HNN. Además, la frecuencia de casos con alteración en el coeficiente intelectual (retardo leve, moderado o severo) que fue encontrada, puede reflejar el grado de lesión de base que tienen estos pacientes. Algunos casos presentaron claros hallazgos patológicos en el examen clínico, como monoparesia, hemiparesia, alteración en los campos visuales, mano no cortical, entre los más importantes.

Respecto a la epilepsia, dominaron las crisis parciales secundariamente generalizadas, seguidas de crisis parciales complejas, así como por la combinación de varios tipos de crisis. En la mayoría de los casos, hubo localización del foco epileptogénico (82.4%). No se debe olvidar, sin embargo, que el esquema de clasificación fue desarrollado para organizar y clasificar la epilepsia para fines didácticos; por tanto, este esquema es difícil de aplicar en algunos pacientes desde el punto de vista clínico, pues algunos no calzan en un síndrome definido.

Las categorías etiológicas de la epilepsia, a saber idiopática, sintomática y criptogénica, son a veces difíciles de determinar y pueden no tener una aplicación práctica. Sin embargo, la diferenciación clínica entre crisis localizadas o generalizadas, es fundamental en clínica porque tiene un impacto directo en

la elección del tratamiento. La clasificación inicial de los casos revisados, se realizó previo al ingreso del paciente al programa UMCE. Una mayoría significativa sufría de crisis convulsivas a diario, lo cual fue un factor cardinal para el ingreso al programa.

Dado que la congruencia entre los estudios paraclínicos (EEG, neuroimágenes, estudios neuropsicológicos) se considera un factor predictor del éxito de la cirugía,² se valoró este parámetro, con resultados pobres. Así, el EEG interictal ambulatorio no aportó información significativa para la ubicación del foco epileptógeno. Se hizo evidente la necesidad de someter a los pacientes a la fase I del Protocolo de UMCE.¹² Incluso a la fase II fue necesaria en la tercera parte del grupo, conociendo las limitaciones y los riesgos que esto implica.

En cuanto a la fase III propiamente dicha, no hubo diferencia significativa entre la frecuencia de cirugía paliativa y la resectiva. Los procedimientos más frecuentemente realizados fueron la callosotomía y la lobectomía. De las cirugías resectivas, la región más frecuente operada fue el lóbulo temporal, igual que se describe en las grandes series de cirugía de epilepsia, dado su mejor pronóstico comparado con los otros procedimientos.¹³ La literatura reporta mayor incidencia de lesionectomías temporales en niños, comparado con las lobectomías temporales en adultos.⁸ Sin embargo, en el grupo estudiado, dominaron las lobectomías temporales.

En niños, las patologías que más se someten a cirugía, de acuerdo con la literatura, son las displasias corticales (23-78%), seguido por tumores (17-38%).¹⁴⁻¹⁸ Sin embargo, la incidencia de displasias corticales en la población estudiada fue baja (3.1%), mientras que el grupo de patología tumoral se aproxima a lo descrito. Esto podría estar relacionado con la definición de edad del

paciente pediátrico, pues existe variabilidad de rango etario en los estudios descritos,¹⁹⁻²⁸ pero el resultado postquirúrgico es similar.⁶ Por otra parte, se debe considerar que la mayoría de las RMN realizadas en el período determinado son de máximo 1.0 Teslas, lo cual disminuye la sensibilidad para el diagnóstico de displasias corticales. Por último, debe considerarse la capacidad diagnóstica de displasia cortical a nivel histológico, pues influyen factores como la experiencia del patólogo, la preparación de la pieza, la calidad del tejido enviado y la técnica quirúrgica, entre otras.

Si se consideran solo las cirugías a nivel temporal, 22% presentaron esclerosis mesial, mientras que en la literatura revisada se describe entre un 13 y un 40%.^{15,17,29} Si se analizan todos los casos de cirugía, la prevalencia de esclerosis mesial se reporta entre un 8 al 29%^{20,22}, muy similar al grupo estudiado en HNN, con un 8.2%. Se reporta además que, de las esclerosis hipocampales operadas, 58-78% de los casos permanecerán libre de crisis al año postquirúrgico.^{15,17, 29-31} De los 8 casos reportados en nuestra serie como esclerosis mesial, al año de operados, seis permanecieron con escala de Engel en IC o grados menores de actividad (75%).

De las hemisferectomías, se consideran exitosas en la literatura (definidas por pacientes en clasificación de Engel IA) entre un 43 y un 79%^{15,31-36}, con los mejores resultados reportados en los casos de encefalitis de Rasmussen y en el síndrome de Sturge Weber^{31,36}. En el estudio en cuestión se obtuvo un 75% de éxito con las hemisferectomías realizadas.

En cuanto a las callosotomías, se consideran con un resultado exitoso cuando se da la reducción en al menos un 50% en la frecuencia de crisis convulsivas,⁶ lo cual equivale al estadio IIIA de Engel. En este estudio, 52.7% de las callosotomías alcanzaron este

estadio de acuerdo con frecuencia general de las crisis, pero no se logró especificar la reducción según el tipo específico de crisis convulsiva.

La morbilidad asociada a los procedimientos quirúrgicos, en los casos estudiados, es alta, pues alcanzó un 16%. Sin embargo, se incluyen ocho casos de sangrado transoperatorio y una infección de tejido blando, los cuales no tuvieron repercusión clínica posterior. Si se excluyen estos casos, la morbilidad se reduce a un 3%. La mayoría de complicaciones ocurrieron al inicio del programa. La mortalidad fue de 2% durante el período revisado. En general, se describe una mortalidad de 1%, y una morbilidad entre el 3 y 6%.¹³

Pese a que no hay una diferencia significativa en la evolución postquirúrgica según la escala de Engel, 35% alcanzó al menos un nivel IC, con lo cual se presupone un éxito postquirúrgico; esto conlleva una mejoría en la calidad de vida del paciente y su familia, además de la baja en costos por atención médica.

Un alto porcentaje de pacientes recibieron cirugía paliativa, principalmente callosotomías, para quienes las expectativas no son altas; de ahí el significativo número de pacientes en los que la cirugía no fue considerada del todo exitosa (Engel IV).

Dentro de las variables descritas como predictoras de resultados favorables se encuentra la resección unilobar temporal,^{15,17} esto mismo se cumple en el presente estudio. Si bien en este grupo no hubo asociaciones pronosticas estadísticamente significativas, el hallazgo de lesión cortical bilateral sí resultó ser un factor de mal pronóstico postquirúrgico.

La falta de crisis tonicoclónicas generalizadas de previo a la cirugía, también es considerada favorable en la literatura revisada;³⁰ sin embargo, este estudio no obtuvo asociaciones

significativas. Es probablemente necesario replantear el estudio con un mayor número de casos, para obtener el poder necesario para establecer estas correlaciones.

Otras variables asociadas al buen pronóstico, según lo revisado, incluyen la esclerosis mesial temporal, una mayor extensión de la resección de las estructuras mesiales temporales y el hallazgo de actividad epileptiforme interictal unilateral⁴. Lastimosamente, no fue posible valorar estas variables en el estudio.

Ser diestro fue factor protector. Esto podría suponer un mayor número de lesiones en el hemisferio derecho; sin embargo, no se documentó esta condición en el análisis según el lado de lesión. Está descrito que la dominancia del lenguaje varía no solo con la dirección sino también con el grado de dominancia: al no saber cuán diestros o cuán zurdos son los pacientes, no es posible definir, por sólo esta variable, la dominancia del paciente para el lenguaje.³⁷

El retardo mental severo tuvo mal pronóstico postquirúrgico. Esto podría deberse a múltiples factores, redundando ellos en el grado de lesión del SNC: frecuencia de crisis, pobre sustrato funcional y residual, lesión difusa, por mencionar algunas. Es clara la relación inversa entre una mala evolución postquirúrgica y un mayor compromiso intelectual. Quizás, con un mayor número de casos, un coeficiente global normal sería también factor protector, como resulta con el coeficiente fronterizo.

Es relevante, además, el antecedente de convulsiones febriles, condición que se asocia a la epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis mesial. A pesar de la baja prevalencia de este antecedente en el grupo, las convulsiones febriles resultaron ser un factor de riesgo para mala evolución postquirúrgica. De los 14 pacientes con este antecedente, ocho fueron sometidos a cirugía temporal: se reportó esclerosis mesial en cuatro. Podría plantearse

algún tipo de patología dual que llevara a este resultado, sin dejar de lado que se desconoce el contexto en que ocurrió el evento, desde una infección de vías respiratorias superiores hasta una posible encefalitis.

El antecedente de evento cerebrovascular es otro factor de mal pronóstico postquirúrgico, probablemente asociado al grado de lesión estructural secundaria, la extensión del mismo y la posibilidad eventualmente limitada de la resección o desconexión del área encefalomalásica.

Por último, a diferencia de lo descrito en la literatura, el tener un origen tumoral supone, en este estudio, un factor de mal pronóstico postquirúrgico. Esto podría ser secundario a resección incompleta de la lesión o a lesión propiamente del parénquima ya establecida, secundario al tumor.

Conclusión

Este estudio permite describir posibles correlaciones entre variables predictoras clínicas, de buena o mala evolución postoperatoria, para pacientes con epilepsia refractaria, tributarios a cirugía de epilepsia, los cuales han de considerarse en la selección de los pacientes para cirugía de epilepsia, considerando los riesgos.

La principal meta en relación con la cirugía de epilepsia es el control de las crisis convulsivas; sin embargo, existe otra serie de parámetros importantes en la valoración postquirúrgica: la mejoría en el desarrollo o el potencial cognitivo, el control de los trastornos de conducta y psicosociales, y la mejoría en la calidad de vida del niño y su familia. El seguimiento debería estar también orientado a estos otros parámetros.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de la UMCE del Hospital Nacional de Niños, así como al personal de los departamentos de Neurología y Neurocirugía de este centro.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no recibieron compensación económica para la realización de la investigación y que no medió interés en favorecer a institución o empresa particular. Como fuente de datos y financiamiento se contó con el apoyo de la Caja Costarricense de Seguro Social y de la Universidad Nacional. La participación de autores fue distribuida de manera equitativa en la elaboración de esta revisión.

Referencias

- McAbee GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1109-16.
- Sánchez-Alvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria en el adulto. *Rev Neurol* 2002; 35: 931-53.
- Schuele SU, Lüders, HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008; 7: 514-24.
- Engel J, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resection for epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 741-51.
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680-5.
- Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525-37.
- Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press. 1993: 609-21.
- Epi Info 2000. Versión 3.5.1. Center for Disease Control and Prevention. Agosto 2008.
- Vining EP. Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12: 973-88.
- Engel J Jr, Pedley T. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; 137.
- Chaves-Sell F, Dubuisson-Schonemberg. Perfil de la epilepsia en un servicio de neurología en Costa Rica. *Rev Neurol* 2001; 33: 411-13.
- Protocolo Manejo de los pacientes en la Unidad de Monitoreo y Cirugía de Epilepsia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Centro de Ciencias Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social.
- Thadani V, Taylor J. Surgical treatments for epilepsy. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007; 13: 152-76.
- Harkness W. Temporal lobe resections. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 936-44.
- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998; 44: 740-8.
- Cossu M, Lo Russo G, Francione S, et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 65-72.
- Cross H, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-9.
- Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collingnon F, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with non-lesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104: 113-24.
- Dulay MF, York MK, Soety EM, et al. Memory, emotional and vocational impairments before and after anterior temporal lobectomy for complex partial

- seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 1922–30.
20. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, et al. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 687–94.
21. Jutila L, Innonem A, Mervaala E, et al. Long-term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analysis of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 486–94.
22. Lee SY, Lee JY, Kim DW, Lee SK, Chung CK. Factors related to successful antiepileptic drug withdrawal after anterior temporal lobectomy for medial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 11–8.
23. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 465–71.
24. Salanova V, Markland O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia* 2002; 43: 170–4.
25. Sanyal SK, Chandra PS, Gupta S, et al. Memory and intelligence outcome following surgery for intractable temporal lobe epilepsy: relationship to seizure outcome and evaluation using a customized neuropsychological battery. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 147–55.
26. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after respective epilepsy surgery. *Neurology* 2005; 65: 912–1018.
27. Sperling MR, Saykin AJ, Roberts FD, et al. Outcome after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 970–7.
28. Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, et al. Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology* 2003; 61: 636–41.
29. Terra-Bustamante VC, Inuzuca LM, Fernandes RM, et al. Temporal lobe surgery in children and adolescents: clinical characteristics and clinical outcome. *Seizure* 2005; 14: 274–81.
30. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, et al. Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: an analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurgery* 2006; 59: 1203–14.
31. Mittal S, Montes JL, Farmer JP, et al. Long-term outcome after surgical treatment of temporal lobe epilepsy in children. *J Neurosurg* 2005; 103 (suppl 5): 401–12.
32. Dochowny M, Jayakar P, Resnick T, et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998; 39: 737–43.
33. Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556–66.
34. Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications and adaptive function. *Epilepsia* 2007; 48: 133–40.
35. Lettori D, Battaglia D, Sacco A, et al. Early hemispherectomy in catastrophic epilepsy: a neurocognitive and epileptic long-term follow-up. *Seizure* 2008; 17: 49–63.
36. Terra-Bustamante VC, Inuzuka LM, Fernandes RM, et al. Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 321–6.
37. Isaacs KL, Barr WB, Nelson PK, et al. Degree of handedness and cerebral dominance. *Neurology* 2006; 66: 1855–8.

Trombolisis del Evento Cerebrovascular Isquémico en Costa Rica: La experiencia del Hospital Dr. R.A Calderón Guardia

Thrombolysis of ischemic stroke in Costa Rica: experience at Dr. R.A. Calderon Guardia Hospital.

Dra. Ana Laura Vives Rodríguez¹, Dr. Domingo Campos Ramírez², Dr. Huberth Fernández Morales³

Resumen

Introducción: A partir de Diciembre del 2011, se inicia el Plan Piloto para el uso de la rTPA para la trombolisis del paciente con Ictus Isquémico Agudo en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia. El presente estudio busca conocer la evolución de los pacientes con Ictus Isquémico que han sido trombolizados en este centro.

Metodología: Es un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico. Se desarrolló en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia en el periodo entre Diciembre del 2011 hasta Octubre del 2013. Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de un Ictus Isquémico que fueron trombolizados con rTPA. Se realizó una comparación entre los pacientes que tuvieron una evolución favorable contra los que no.

Resultados: Se trombolizaron por vía intravenosa a 55 pacientes. Al comparar el NIHSS de ingreso y el NIHSS de egreso se obtiene una diferencia significativa (13.56 vs 8.78, $p < 0.001$). Los tiempos promedios alcanzados fueron: tiempo de primera valoración 7.9 minutos, valoración de Neurología 39.9 minutos, tiempo puerta-TAC 22 minutos y el tiempo Puerta-Aguja 93 minutos. Las complicaciones que presentaron estos pacientes fueron: 3 pacientes desarrollaron un edema cerebral maligno que ameritó craniectomía de emergencia, 7 pacientes presentaron transformación hemorrágica en el sitio del infarto cerebral y 4 pacientes fallecieron como consecuencia de: Edema cerebral (1), shock cardiogénico (2) y Tormenta Tiroidea (1). El puntaje en el NIHSS es el único factor predictivo de mala evolución clínica en este grupo.

Abstract

Introduction: In December of 2011, the first protocol for thrombolytic treatment for stroke in a Costarican Public Healthcare System started in the R.A Calderon Guardia Hospital. The study aims to evaluate the results that this protocol has obtained in the last 2 years.

Methods: This is a retrospective, observational study. It analyses the patients that arrived to the Calderon Guardia Hospital with an ischemic stroke and were trombolysed with TPA from December of 2011 to October 2013. We performed a comparison between the patients that had a favorable prognosis and the ones that did not.

Results: 55 patients were thrombolysed during the time elapsed. The difference between the NIHSS at arrival and at discharged was significant (13.56 vs 8.78, $p < 0.001$). The first evaluation on the ER was at 7.9 minutes, the first Neurological evaluation was at 39.9 minute and the time door-needle obtained was of 93 minutes. 3 patients developed a malignant edema that required an emergent craniectomy. 7 patients presented hemorrhagic transformation in the site of the infarct. 4 patients died due to cerebral edema (1), cardiogenic shock (2) and thyroid storm (1). The NIHSS was the only predictive factor of unfavorable outcome.

Conclusions: The results obtained in the first 2 years of the program have been favorable. We achieve a significant improvement on the NIHSS at discharged with morbidity that is not associated with the thrombolysis. The only predictive factor has been the NIHSS and it must be analysed for the patient selection process.

1 Medico Asistente Especialista en Neurología, Hospital Max Peralta, San Jose, Costa Rica.

2 Director sde Gestion de la Investigacion, Vicerrectoria de Investigacion, Universidad de Costa Rica, San Jose, Costa Rica.

3 Medico Asistente Especialista en Neurología y Jefe de Neurociencias Hospital Dr. R.A. Calderon Guardia, San Jose, Costa Rica

Contacto:
Ana Laura Vives Rodriguez. Correo Electronico: anavivesr@gmail.com

Conclusiones: Los resultados obtenidos en la mejoría funcional de los pacientes trombolizados han sido prometedores. Solo la Escala NIHSS tiene un valor predictivo en la población estudiada y debe tomarse en cuenta a la hora de tomar la decisión de trombolizar por cerebrovascular, ictus isquémico, rTPA, factores pronósticos

Key Words: thrombolysis, stroke, TPA, predictive factors

Introducción:

El evento cerebrovascular constituye la tercera causa de muerte a nivel mundial y la primera causa de discapacidad adquirida en adultos, generando un enorme costo individual, social y económico en el paciente, su familia y el Estado¹.

En 1996 fue aprobado por la FDA el uso del Factor Activador de Plasminógeno Tisular Recombinante (rTPA) para el tratamiento del ictus isquémico agudo basado en los buenos resultados del estudio NINDS. En este estudio se documentó que la utilización de rTPA, en las primeras 3 horas del evento, generaba una mejoría significativa en el pronóstico funcional del paciente a los 3 meses.² Desde ese momento, la rTPA se convirtió en la única opción terapéutica para estos pacientes. Por esto, el énfasis en la terapia del ictus isquémico se centró en cómo lograr agilizar el protocolo extra e intrahospitalario para que así, más pacientes se vieran beneficiados con la terapia.

Costa Rica, por su parte, por muchos años se mantuvo al margen de la evolución en el tratamiento del paciente con Ictus Isquémico. No existían protocolos definidos de manejo y el paciente con un Evento Cerebrovascular, a menudo era manejado de manera conservadora y empírica. Este retraso significó una brecha de quince años en la terapia del Evento Cerebrovascular en nuestro país en comparación con los países desarrollados.

No fue hasta inicios de los años 2000,

cuando un grupo de neurólogos de la Caja Costarricense del Seguro Social, se da a la tarea de colocar esta enfermedad a la vista de las autoridades de salud e inician la confección de un Protocolo Nacional de Manejo del Ictus Isquémico³. El objetivo del mismo era lograr la educación del personal médico y de enfermería, la estandarización del abordaje del paciente con Ictus y la creación de Unidades de Ictus en los diferentes hospitales estatales. La versión oficial fue presentada en el año 2010.

De igual manera, los continuos esfuerzos tanto clínicos como administrativos realizados por el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia, llevaron a la aprobación en Diciembre del 2011 de un Plan Piloto para el uso de la rTPA para la trombolisis del paciente con Ictus Isquémico Agudo. A partir de enero del 2012, se inicia el Protocolo de Trombolisis en este Servicio.

El objetivo de este estudio es describir la evolución de los pacientes con Ictus Isquémico que han sido trombolizados en el Hospital Calderón Guardia y así dar a conocer este gran avance que ha sido producto del trabajo de este gremio.

De la misma manera, se busca describir cuáles factores clínicos, bioquímicos y hemodinámicos pueden ser predictores pronósticos en este grupo de pacientes y así proporcionar una ayuda más para el clínico en la toma de decisiones.

Métodos:

La presente investigación corresponde a un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico. Se desarrolló en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia en el periodo entre el 31 de Diciembre del 2011 hasta el 1 de octubre del 2013.

Se analizaron todos los pacientes ingresados en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia con el diagnóstico de un Ictus Isquémico que fueron trombolizados con rTPA. Se analizó la evolución del Ictus con la Escala de NIHSS⁴, la Escala Funcional Rankin y la presencia de complicaciones intrahospitalarias registradas.

Para poder analizar posibles variables que tengan un valor predictivo pronóstico en la evolución de los pacientes, se realizó una comparación entre los pacientes que tuvieron buena evolución posterior a la terapia contra los que presentaron una mala evolución (Tabla 1).

Tabla 1: Criterios de Mala Evolución Posterior a la Trombosis

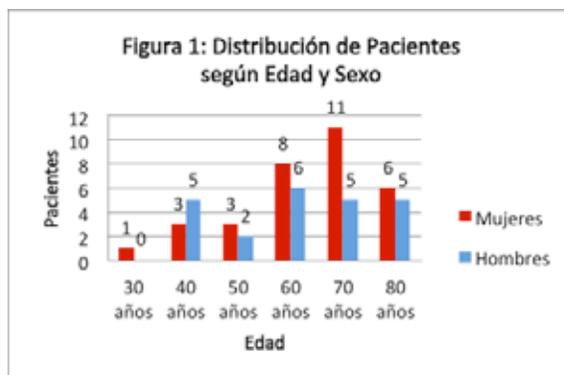
Todo paciente que presentó una de las siguientes situaciones:

- Paciente con empeoramiento del NIHSS de egreso de 4 o más puntos.
- Paciente que falleció en el internamiento
- Paciente que ameritó ventilación mecánica, gastronomía percutánea o traqueostomía
- Paciente que ameritó una hemicraniectomía decompresiva de emergencia
- Paciente con Escala Funcional de Rankin igual a 3 o más puntos en la cita control al mes

Las variables cuantitativas se describen mediante promedios y desviación estándar y las cualitativas mediante distribución de frecuencias. Se utilizaron regresiones logísticas y curvas de sensibilidad y especificidad para el análisis multivariado. Se define como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05.

Resultados:

Al final del periodo se había trombolizado por vía intravenosa a 55 pacientes. Había 32 mujeres (58%) y 23 hombres (42%) en la población estudiada. El rango de edad se extendía desde los 39 hasta los 85 años; con un promedio de 67 años de edad (± 13.23). 35 de los pacientes tenían más de 65 años (64%) y 11 pacientes tenían más de 80 años (20%).



En cuanto al Hospital de procedencia, 39 pacientes correspondían al área de atracción del Hospital Calderón Guardia (71%), 7 pacientes provenían del Hospital San Vicente de Paul (HSVP), 6 pacientes del Hospital San Juan de Dios (HSJD), 2 pacientes del Hospital Max Peralta (HMP) y 1 paciente del Hospital México (HM).

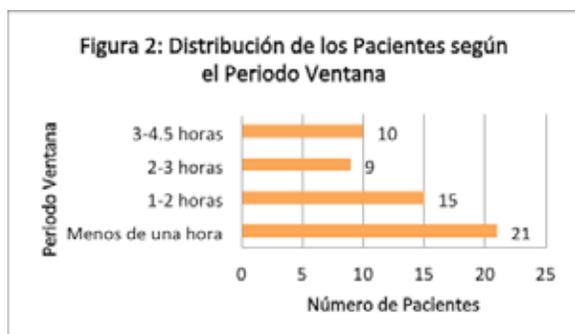
Tabla 2: Frecuencias de Factores de Riesgo Vascular en los Pacientes Trombolizados

Factores de Riesgo	Número de Casos
Hipertensión Arterial	44 (80%)
Dislipidemia	24 (44%)
Diabetes Mellitus	18 (33%)
Tabaquismo	14 (25%)
Fibrilación Auricular	10 (18%)
Ictus previo	10 (18%)
Cardiopatía Isquémica	10 (18%)
Insuficiencia Cardíaca	6 (11%)

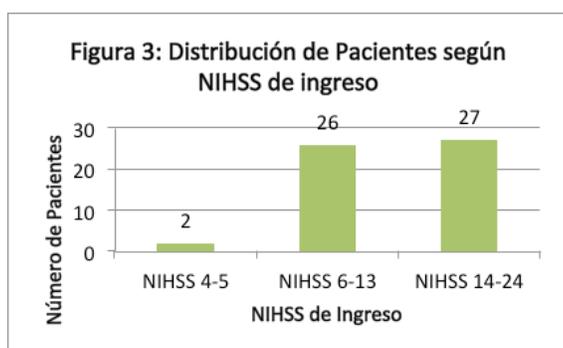
Los factores de riesgo vascular que presentaban los pacientes al ingreso se detallan en la Tabla 2.

El periodo de ventana registrado iba desde los 0 minutos (evento presenciado durante un procedimiento endovascular) hasta los 270 minutos (4.5 horas), con una mediana de 83 minutos. Consultaron, en menos de 1 hora, 21

pacientes (38%), entre la primera y segunda hora 15 pacientes (27%), entre la segunda y tercera hora 9 pacientes (16%) y entre la tercera hora hasta las 4.5 horas, 10 pacientes (18%).



El puntaje en la escala del NIHSS de ingreso (Fig.4) fue de 4 a 5 puntos en 2 pacientes (3.6%), de 6 a 13 puntos en 26 pacientes (47,3%) y de 14 a 24 puntos en 27 pacientes (49,1%).



El tiempo promedio transcurrido desde el ingreso del paciente hasta la primera valoración por el personal de Emergencias fue de 7.94 minutos (± 16.46), con una mediana de 2 minutos.

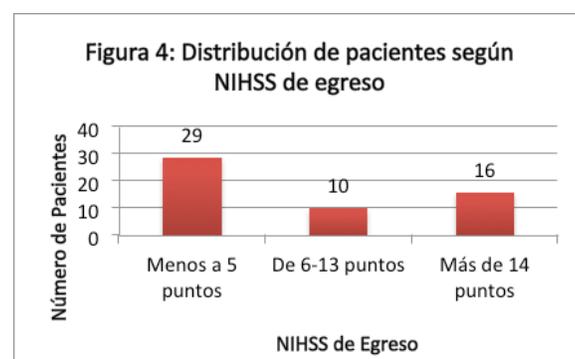
El tiempo transcurrido desde que ingresa el paciente hasta la valoración del Neurólogo encargado, fue de 39.93 minutos (± 38.85) con una mediana de 30 minutos.

El tiempo transcurrido desde el ingreso a la puerta de Emergencias hasta la realización de la tomografía cerebral, fue de 22.24 min en promedio (± 22.10), con una mediana de 15 minutos.

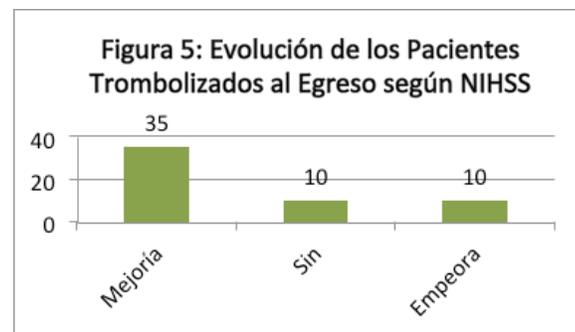
El tiempo puerta-aguja, definido desde

el ingreso del paciente hasta el inicio de la infusión trombolítica, fue de 93.29 en promedio (± 62.26) con una mediana de 87 minutos. Sólo 24 pacientes (43.64%) cumplieron la meta de tiempo recomendada por la AHA (trombolisis en menos de 60 minutos).

El puntaje en la escala del NIHSS de egreso (Fig.7) fue de menos de 5 puntos en 29 pacientes (52.7%), de 6 a 13 puntos en 10 pacientes (18,2%) y de más de 14 puntos en 16 pacientes (29,1%). El tiempo de hospitalización fue de 6.98 días ± 5.62 .



Se obtuvo una mejoría significativa en el NIHSS de egreso, definida como una disminución de al menos 4 puntos en comparación al NIHSS de ingreso, en 35 de los 55 pacientes (63.64%). Además, de los 35 pacientes que tuvieron mejoría, en 16 de ellos (29.09%) fue de 8 puntos o más en el NIHSS. 10 pacientes (18.18%) tuvieron un empeoramiento del NIHSS de egreso en comparación con el de ingreso y en 10 pacientes (18.18%), no hubo modificación significativa del NIHSS con el tratamiento.



Al comparar de manera pareada el NIHSS de ingreso y el NIHSS de egreso de los 55 pacientes mediante la prueba de T-student, se obtiene un promedio de NIHSS de ingreso de 13.56 (\pm 5.13) y un NIHSS de egreso en promedio de 8.78 (\pm 8.16), con una $t=5.945$, $g.l.=54$ y $p<0.001$.

En cuanto a las complicaciones que presentaron estos pacientes se documenta:

- 3 pacientes desarrollaron un infarto maligno de la arteria Cerebral Media que ameritó craniectomía de emergencia. De estos 3 pacientes, 2 presentaron un empeoramiento en la escala NIHSS y 1 paciente se mantuvo sin cambios en la escala.

- 7 pacientes presentaron transformación hemorrágica en el sitio del infarto cerebral.

- De estos pacientes, 2 pacientes presentaron un sangrado HI 1, 1 paciente tipo HI2, 1 paciente PH1 y 3 pacientes tipo PH2.

- 4 de estos pacientes aun así presentaron una mejoría clínica neurológica significativa. 3 pacientes se mantuvieron con el mismo déficit neurológico.

- 4 pacientes fallecieron como consecuencia de:

- Edema cerebral e infarto maligno de Arteria cerebral media: 1 caso

- Shock Cardiogénico: 2 casos

- Tormenta Tiroidea: 1 caso

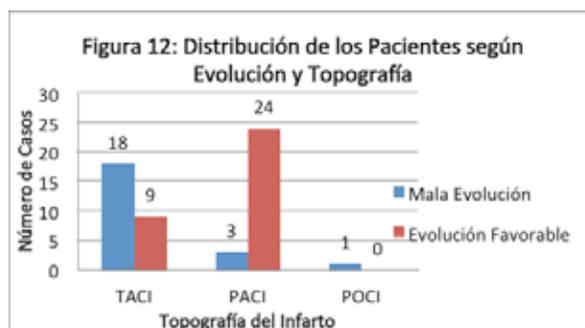
Al ejecutar un análisis de regresión logística, se encuentra que el único factor con valor predictivo de riesgo estadísticamente significativo para mala evolución intrahospitalaria fue el NIHSS de ingreso (Tabla 3). Factores clínicos como la edad, presencia de diabetes mellitus, periodo ventana o uso previo de antiagregantes no fueron estadísticamente significativos al comparar los sujetos de nuestra muestra con buena evolución de los que presentaron mala evolución.

Variable Clínica	OR	P	IC-95%
Edad	0.951	0.105	0.894-1.011
Sexo	0.320	0.189	0.059-1.7
Diabetes	0.875	1.881	0.153-5.013
Hipertensión	1.055	0.959	0.140-7.963
Uso de antiagregantes plaquetarios	0.162	0.058	0.025-1.062
Periodo Ventana	1.001	0.865	0.990-1.011
NIHSS de ingreso	1.259	0.002	1.089-1.454
ASPECTS	1.066	0.881	0.463-2.456
Tiempo puerta - aguja	1.008	0.224	0.995-1.021
Glicemia de Ingreso	1.015	0.052	1.000-1.031

El puntaje global en la escala de Dragon (escala propuesta para el análisis predictivo previo a la trombolisis⁵), presenta un valor predictivo estadísticamente significativo al incluirla en un modelo de regresión logística. Sin embargo, al analizar los puntajes desagregados de la escala, se observa que es el NIHSS el único rubro de la escala que es estadísticamente significativo (Tabla 4).

Escala Dragon	OR	P	IC-95%
Puntaje Total	1.98	0.012	1.159-3.379
Cambios en TAC	1.037	0.960	0.252-4.257
Edad	0.615	0.328	0.232-1.628
Glicemia	4.005	0.067	0.908-17.664
Periodo Ventana	0.801	0.786	0.162-3.973
NIHSS	5.434	0.001	2.077-14.216

La topografía del infarto, que tiene una correlación directa con el puntaje del NIHSS, también evidencia la asociación de las complicaciones con la extensión del infarto (Figura 6).



Discusión:

Se observa en la población estudiada una distribución, según edad y sexo, congruente con lo descrito en los estudios epidemiológicos donde se cita que el riesgo de evento cerebrovascular se duplica posterior a los 55 años^{6,7}. El 74% de los pacientes estudiados era mayor de 60 años.

Actualmente el Plan de Trombolisis en el Ictus Isquémico sólo está disponible en el Hospital R.A Calderón Guardia. Este centro, en este momento, acepta pacientes para trombolisis de todas partes del país, con el fin de brindar este beneficio de manera equitativa. Sin embargo, no se está logrando una equidad, pues el 71% de los pacientes que se beneficiaron de la aplicación del trombolítico fueron pacientes del área de atracción del hospital. Aunque hubo pacientes procedentes de otros centros del Área Metropolitana, estos fueron una minoría. Lo anterior puede ser explicado por el periodo ventana estrecho con el que se cuenta para la aplicación del medicamento y por las dificultades en el traslado de pacientes entre centros, pues dependen de la disponibilidad de ambulancias.

Al analizar el periodo ventana en estos pacientes, se puede observar que el 65% de los pacientes consultaron en las primeras 2 horas de iniciados los síntomas y el 38% durante la primera hora. Este hecho es importante pues, a pesar de que en nuestro país no ha habido mucha educación en los medios de comunicación sobre el reconocimiento de los signos del ictus, o de la importancia de consultar lo antes posible, los pacientes están consultando tempranamente. Esto da una oportunidad de obtener mejores resultados con la trombolisis.

Podemos ver que, en este Programa de Trombolisis, se están trombolizando pacientes con déficits neurológicos de moderados a severos (49% con NIHSS de 14-24 y 47%

con NIHSS de 6-13). Infartos que, de no ser intervenidos, evolucionarán pobremente con secuelas neurológicas importantes, dependencia para actividades cotidianas y en ocasiones la muerte. Los datos muestran el alto impacto que tiene la trombolisis en el estado neurológico del paciente al egreso. El 52% de los pacientes se egresan con un NIHSS menor a 5 puntos, lo que implica una discapacidad leve. Además, en dos terceras partes de la población estudiada, se reporta una mejoría del NIHSS, con una diferencia estadísticamente significativa entre el NIHSS de ingreso y de egreso ($p < 0.001$).

El protocolo de trombolisis del Hospital Calderón Guardia ha sido adecuado. Aunque así, aunque los tiempos se han estado cumpliendo, el tiempo puerta-aguja es de 93 minutos en promedio. Solo el 44% de los pacientes cumplen las recomendaciones de la AHA⁸ de trombolisis antes de la primera hora de ingreso al centro. Esto podría ser explicado por un retraso desde que se toma la decisión de trombolizar hasta que se entrega el medicamento.

En el presente estudio, todos los sangrados fueron en el sitio del infarto y no se observa un deterioro neurológico en ninguno de los pacientes. Por el contrario, 4 de los 7 pacientes que sangraron mostraron una mejoría en el NIHSS. Por este motivo, no se tomó el sangrado como un marcador de mala evolución pues la mayoría aun así mejoraron neurológicamente.

El edema cerebral masivo, que se presentó en 3 de los pacientes, sí fue una complicación que causó el fallecimiento de uno de los pacientes y causó el empeoramiento en la condición neurológica de otro. Esta complicación no tiene asociación directa con la aplicación del trombolítico, más bien muestra un fallo en la reperfusión de un infarto extenso que evolucionó a edema citotóxico masivo.

Los otros fallecimientos tampoco tuvieron una asociación directa con el trombolítico. Fallecieron por complicaciones agudas de sus comorbilidades de fondo como el hipertiroidismo y la insuficiencia cardiaca.

Al valorar los factores predictores pronósticos y analizar el complejo estadístico completo, solo el puntaje de la Escala del NIHSS cuantificado al ingreso, era lo suficientemente fuerte para mantener significancia estadística. El Odds ratio del NIHSS de ingreso muestra que, por cada punto que aumente la escala NIHSS, aumenta el riesgo de complicaciones y mala evolución funcional al mes 1.28 veces.

La escala de Dragon, inicialmente, al ser valorada de manera global también muestra un valor predictivo estadísticamente significativo. Sin embargo, la escala de Dragon es un valor compuesto. Al tomar cada rubro por separado, el único valor realmente significativo es la escala del NIHSS.

Conclusión:

Los pacientes con evento cerebrovascular agudo trombolizado con rTPA en el Hospital Calderón Guardia, han tenido una buena evolución clínica documentándose una mejoría del estado neurológico significativa al egreso.

El Servicio de Neurología del Hospital R.A Calderón Guardia ha hecho un gran trabajo y los resultados, en este grupo de pacientes, han sido prometedores. Sin embargo, aún queda mucho por hacer. Se debe de terminar de estratificar el riesgo de este grupo de pacientes y considerar otras opciones terapéuticas para los que presenten un alto riesgo de un pronóstico desfavorable, para así optimizar su desenlace funcional.

Contribuciones:

La primera autora realizó la totalidad del estudio. El segundo y tercer autor funcionaron como revisores calificados del trabajo.

Conflictos de interés:

Nada por declarar

Referencias:

1. Caplan L. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Saunders. 4ta edición. USA. 2009 Pg 3-12
2. The National Institute Of Neurological Disorders And Stroke Rt-Pa Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7
3. Fernández H et al. Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas. 2010
4. Brott T. Measurement of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. Stroke 1989; 20; 7: 864-869
5. Strbian et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. Neurology 2012; 78(6):427-32
6. Feigin V et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009; 8: 355-69
7. Lavados P et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. Lancet Neurol 2007; 6: 362-72
8. Edward C et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. 2013; 44:870-9471

Meningiomas cavernosos: estrategia quirúrgica

Cavernous meningiomas: surgical strategy

Manuel Gadea Nieto¹, Tze Yu Yeh Hsieh², Eva Moreno M³

1 Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Sección de Cirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

2 Médico Residente del Programa de Estudios de Postgrado en Neurocirugía, Caja Costarricense del Seguro Social.

3 Médico Asistente Especialista en Patología, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

Resumen

Los meningiomas cavernosos tienen dos porciones: una intra y otra extracavernosa. La porción extracavernosa puede ser extirpada en forma radical, mientras que la intracavernosa es de abordaje quirúrgico más difícil.

Durante los años 80, se desarrollaron las técnicas de cirugía de base de cráneo, con las cuales se han logrado intervenir de mejor manera estas lesiones tumorales benignas, sin embargo, aún en la actualidad, estos procedimientos representan un reto, aún en manos experimentadas y con un buen entrenamiento. Se presenta una revisión de la estrategia quirúrgica para el abordaje de los meningiomas cavernosos.

Palabras clave: seno cavernoso, meningioma, base de cráneo.

Abstract

Cavernous sinus meningiomas have two components: intra and extracavernous portions. The extracavernous component can be radically resected, while the intracavernous portion is more difficult to manage.

During the 80's, cranial base surgical techniques were developed and they have been a good tool in the attempt to resect these benign lesions, which even today represent a true challenge, although in experience and well trained hands. This is a revision of the surgical strategy to approach the management of cavernous meningiomas.

Key words: cavernous sinus, meningioma, skull-base.

Introducción

La mayoría de los meningiomas son tumores accesibles y benignos. La resección total de estas lesiones ha probado ser curativa. No obstante, cuando hay recidiva deja de ser simple de reseccionar, igual que cuando el tumor está adherido a las paredes de uno de los senos duros mayores, o bien cuando se adosan con estructuras nerviosas. Esta es la problemática de los meningiomas del seno cavernoso (SC), pues involucran consigo las estructuras vasculares y nerviosas de esta zona anatómica (Ver figura 1).

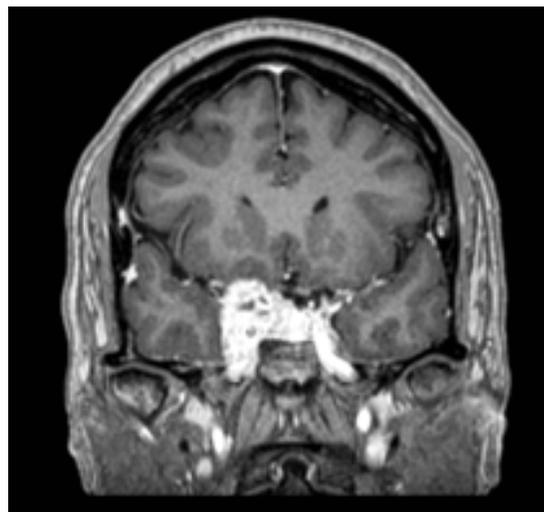


Figura 1. Meningioma cavernoso localizado en el seno cavernoso derecho (flecha). Imagen de resonancia magnética, corte coronal, secuencia T1 con medio de contraste de gadolinio.

Dentro del SC discurren la arteria carótida (AC), el nervio motor ocular común y el motor ocular externo; además de que en sus cercanías se encuentra el nervio óptico y la hipófisis. La mayoría de los meningiomas localizados en el SC tienen un componente interno y otro externo. La importancia del reconocimiento de la existencia de una porción extracavernosa radica en la posibilidad y relativa facilidad de resear la totalidad de esta porción; sin embargo, la porción intracavernosa presenta una mayor dificultad para su extirpación.^{1-4, 5, 6, 7}

Históricamente, las lesiones intracavernosas han sido consideradas inoperables. Cuando se decide intervenirlas quirúrgicamente, el cirujano debe sopesar los beneficios contra los riesgos, basando su criterio en forma individualizada para cada caso.

La cirugía intracavernosa genera morbilidad y no previene las recurrencias, a pesar del manejo por cirujanos experimentados. Por tanto, con el advenimiento de nuevas tecnologías, en muchos centros se opta actualmente por el manejo con radiocirugía estereotáctica.^{1-4, 6-8, 13-17}

A pesar de lo anterior, se destaca que a principios de los años ochenta se introdujeron las técnicas de cirugía de base de cráneo; desde entonces, en aquellos casos en los que se contempla la posibilidad de una intervención quirúrgica, sea por factores propios del paciente, del servicio o del cirujano, se han adoptado este tipo de técnicas para intentar resear la mayor parte de la lesión tumoral sin agregar morbilidad al padecimiento.

En el Hospital México (HM), durante los últimos 24 años, se ha utilizado como estrategia quirúrgica para los meningiomas

cavernosos, el abordaje orbitocigomático en una sola pieza, con una variante propia que se detallará adelante.

Estrategia quirúrgica

Con el paciente intubado, bajo anestesia general, la cabeza se fija en el cabezal de Meyfield. Luego se rota al paciente hacia el lado contralateral a la lesión, en ángulo de 45 grados. El hombro ipsilateral se eleva del plano horizontal unos 15 centímetros. Se marca una incisión que inicia a nivel del borde inferior del arco cigomático, asciende por delante del trago incurvándose en forma de semiluna y hacia delante, asciende hasta situarse inmediatamente por arriba de la línea curva temporal superior, por detrás de la línea de implantación del cabello (Ver figura 2).



Figura 2. Incisión utilizada en el HM para abordajes de base de cráneo, con mínima invasión.

La incisión abarca piel, tejido celular subcutáneo y la fascia superficial. Se retrae luego el colgajo de piel, se obtiene un colgajo muscular, el cual se repliega hacia abajo y atrás, así se expone la porción escamosa del hueso temporal, parte del hueso frontal y la totalidad del pterion. Seguidamente, se expone la rama frontal del arco cigomático, incluyendo el reborde orbitario. Después se realiza un único trépano a nivel del punto de

McCarthy, seguido de la osteotomía a nivel orbitario y cigomático, así se obtiene un colgajo óseo en una sola pieza (Ver figura 3).

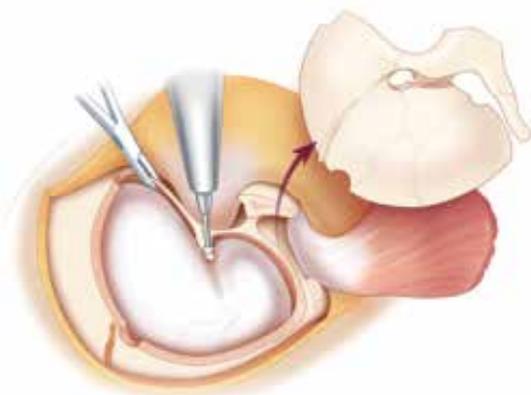


Figura 3. Esquema del colgajo óseo de la craneotomía orbitocigomática en una sola pieza.

Luego, utilizando una fresa cortante de 4 mm, se fresa el pterion hasta la raíz de la apófisis clinoides anterior (Ver figura 4). Para despegarse de la duramadre se utilizan rollos dentales¹⁸. Esta maniobra expone el piso de la fosa anterior, también la duramadre que recubre la punta del lóbulo temporal y el piso anterior de la fosa media (Ver figura 5).



Figura 4. Resección extradural de la raíz de la apófisis clinoides anterior, utilizando una fresa diamantada.



Figura 5. Panorámica del campo quirúrgico, donde se muestra el uso de los rollos de algodón. Obsérvese la excelente exposición obtenida con esta técnica.

El tiempo dural se realiza utilizando lupas quirúrgicas. Luego se introduce el microscopio en el campo; con una fresa diamantada de 2 mm se realiza la clinoidectomía anterior extradural, tratando de mantener la integridad dural. La durotomía se realiza en forma de semiluna, con base de implantación basal y anterior. Entonces se disecciona el valle silviano en su tercio proximal, se disecciona además la cisterna supraquiasmática y el nervio óptico.

Una vez diseccionado el nervio óptico, se procede a reseccionar el ligamento falciforme, lo que en algunos casos facilita la movilización del nervio, especialmente cuando se pretende reseccionar el soporte óptico. Para efectuar esta resección, es necesario rotar la mesa quirúrgica, de tal forma que el plano quede rotado 60 grados del eje vertical, con lo que se facilita la visualización de esta estructura ósea.

Expuesto el campo de esta forma, ahora es posible valorar la existencia o no del componente extracavernoso del meningioma. En el caso de que sí lo hubiese, la disección de esta porción aumentará ulteriormente el campo quirúrgico.

El tiempo de remoción de la porción

intracavernosa se realiza usualmente a través del triángulo anterior, o a través del triángulo del nervio motor ocular común. Acá, se trata de resecar la mayor cantidad de lesión posible.

Casi en la totalidad de los casos es útil ayudarse con el aspirador ultrasónico. La resección se deberá llevar hasta que se obtenga sangrado del interior del seno cavernoso, el cual se controla empaquetándolo cuidadosamente con trozos de surgicel. En todo momento, tanto en el tiempo extracavernoso, como en el intracavernoso, se deberá de tener cuidado con la AC, ya que una lesión de este vaso suele tener consecuencias funestas.

Una vez concluido el tiempo de resección se procede a reparar los planos en la forma habitual y la revisión histopatológica de la lesión. Lo ideal es que el paciente salga a la unidad de cuidado crítico despierto y extubado (Ver figuras 6-7).

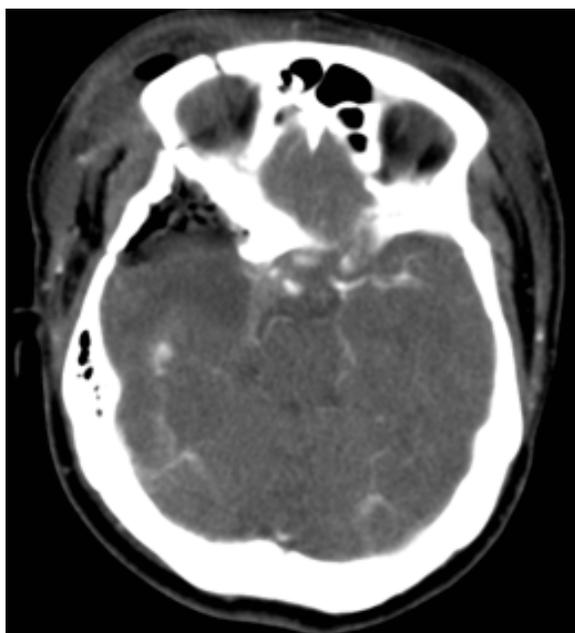


Figura 6. Tomografía axial computarizada de un paciente con meningioma cavernoso resecado con abordaje orbitocigomático derecho (flecha).

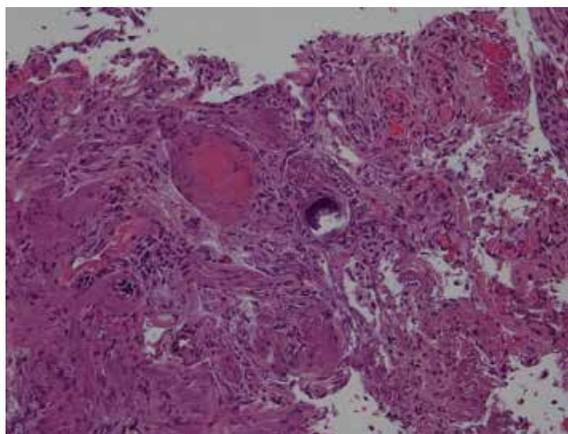


Figura 7. Meningioma constituido por células meningo-teliales, con presencia de cuerpos de psammoma (flecha)

Discusión

En forma general, el término meningioma del SC se utiliza para denominar tres localizaciones anatómicas de estas lesiones: aquellos que en su totalidad se encuentran dentro del SC, los que tienen extensiones extracavernosas y los marginales; estos últimos son los que tienen un componente intra y otro extracavernoso. El componente extracavernoso compromete la pared lateral del SC, la comprime y con el transcurso del tiempo, puede llegar a infiltrarla. En la evaluación preoperatoria, es difícil poder distinguir cuando un meningioma invade ó simplemente comprime el SC.

Existen tres diferentes opciones de abordaje para los meningiomas cavernosos: observación, resección microquirúrgica y radiocirugía estereotáctica. La conducta más conservadora, la observación, se basa en el hecho de que muchos de estos tumores tienen un crecimiento muy lento a través del tiempo.¹⁹⁻²¹ Se recomienda la observación en los pacientes asintomáticos, o bien con déficit menor de pares craneales.

Los casos progresivos o los que se tornan

sintomáticos deben de ser intervenidos, primariamente con manejo microquirúrgico.

La radiocirugía estereotáctica puede ser utilizada tanto para los casos sintomáticos como para los asintomáticos. Existen algunas condiciones en donde el manejo microquirúrgico es preferible sobre la radiocirugía: cuando hay un gran componente extracavernoso, cuando la sintomatología es por consecuencia de compresión nerviosa, especialmente a nivel de la vía óptica, o se da hidrocefalia por la compresión del tallo cerebral y la obstrucción del sistema ventricular a este nivel.

Los tumores entre 3 y 3.5 cm no son tributarios de manejo con radiocirugía y como consecuencia, serían candidatos para una intervención microquirúrgica con aplicación de técnicas de cirugía de base de cráneo²⁸

A pesar de que los esquemas terapéuticos medicamentosos con hidroxiurea, mifepristona ó tamoxifeno no han probado su eficacia en el tratamiento de los meningiomas del SC, es adecuado informarle al paciente de la existencia de estos tratamientos alterantivos.²²⁻²⁷

Un tema controversial en la actualidad es si un meningioma cavernoso debe de ser extirpado radicalmente o no. La resección total de la lesión implica la necesidad de conservar íntegros y funcionales los nervios craneales, así como de la AC. La infiltración tumoral de las paredes de la ACI, así como de los nervios craneales contenidos dentro del SC, son puntos que hacen que no sea posible una resección radical.

En algunas ocasiones, puede ser necesario planear, como parte de la estrategia quirúrgica, la realización de un puente intra-

extracraneal, principalmente en aquellos casos en los que hay necesidad se reseca la ACI en bloque junto con el tumor.

No existe apoyo bibliográfico con evidencia científica clara que apoye el hecho de que una cirugía radical sea curativa, por lo que el planteamiento deberá individualizarse. Se debe tomar en cuenta, que la tasa de recidiva puede alcanzar hasta un 10% de los casos.

En la experiencia acumulada en este centro (HM), este tipo de tumores tienden a ser duros y fibrosos, lo cual dificulta la resección total. Cuando los meningiomas son blandos se pueden reseca más fácilmente o por lo menos, se pueden descomprimir los pares craneales con el fin de aliviar los síntomas.

Conclusión

La estrategia presentada en este artículo es el resultado de la experiencia en cirugía de base de cráneo acumulada en el servicio de neurocirugía del HM durante los últimos 25 años. Con el transcurso del tiempo se ha variado el entusiasmo inicial de realizar resecciones radicales, con abordajes de base de cráneo extensos, que fueron inspirados en la filosofía de Dolenc y Yasargil. En los últimos 14 años, hemos cambiado de estrategia y actualmente, se efectúan resecciones extensas, aunque más seguras desde el punto de vista anatómico y funcional.

De la experiencia obtenida, se deriva que en algunas ocasiones, el abordaje puramente extracavernoso, sin abrir el SC, es una opción óptima, ya que reduce el riesgo de morbimortalidad postoperatoria. Las estructuras del tallo cerebral se ven dramáticamente beneficiadas con la

descompresión, lo mismo que los pares craneales al ser liberados en su punto de entrada al SC. La descompresión y disección del tumor, apartándolo de la vía visual, es esencial en la recuperación funcional y como preparación para radiocirugía o radioterapia.

En algunos casos específicos, lo racional puede ser el abordaje combinado de cirugía, seguida de radiocirugía o radioterapia. Esta última intervención tiene la posibilidad de estabilizar la lesión dentro del SC, con sobrevida buena a lo largo del tiempo.

Contribuciones

Los autores han colaborado de manera equitativa en la revisión de material bibliográfico y redacción de este artículo. MGN ha aportado toda su experiencia acumulada en cirugía de base del cráneo para la edición general de este material.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

- 1.- Couldwell WT, Kan P, Liu JK, Apfelbaum RI. Decompression of cavernous sinus meningioma for preservation and improvement of cranial nerve function. *J Neurosurg* 2006; 105: 148–152.
- 2.- Cusimano MD, Sekhar LN, Sen CN, Pomonis S et al. The results of surgery for benign tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1995; 37: 1–10.
- 3.- Day JD. Cranial base surgical techniques for large sphenocavernous meningiomas. Technical note. *Neurosurgery* 2000; 46: 754–760.
- 4.- De Jesús O, Sekhar LN, Parikh HK et al. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: Recurrence, progression and quality of life. *Neurosurgery* 1996; 39: 915–920.
- 5.- Dolenc VV. *Anatomy and Surgery of the Cavernous Sinus*. New York, Springer-Verlag 1989. pp 269–338.
- 6.- O’Sullivan MG, van Loveren HR, Tew JM Jr. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1997; 40: 238–247.
- 7.- George B. Venous and arterial bypass grafts for difficult tumors, aneurysms, and occlusive vascular lesions: Evolution of surgical treatment and improved graft results. *Neurosurgery* 1999; 44:1223.
- 8.- Samii M, Tatagiba M. Venous and arterial bypass grafts for difficult tumors, aneurysms and occlusive vascular lesions: Evolution of surgical treatment and improved graft results. *Neurosurgery* 1999; 44: 1224.
- 9.- Sekhar LN, Bucur S, Bank WO, Wright DC. Venous and arterial bypass grafts for difficult tumors, aneurysms, and occlusive vascular lesions: Evolution of surgical treatment and improved graft results. *Neurosurgery* 1999; 44:1207–1223.
- 10.- Suzuki M, Mizoi K, Yoshimoto T. Should meningiomas involving the cavernous sinus be totally resected? *Surg Neurol* 1995; 44: 3–13.
- 11.- Dufour H, Muracciole X, Métellus P et al. Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: Is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery* 2001; 48: 285–296.
- 12.- Eljamel MS. Surgery for cavernous sinus meningiomas. *Surg Neurol* 1996. 46: 604–605.
- 13.- Long DM. The treatment of meningiomas in the region of the cavernous sinus. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 168–172.
- 14.- Ojemann RG, Thornton AF, Harsh GR. Management of anterior cranial base and cavernous sinus neoplasms with conservative

surgery alone or in combination with fractionated photon or stereotactic proton radiotherapy. *Clin Neurosurg* 1995; 42: 71–98.

15.- Pamir MN, Kiliç T, Bayraklı F, Peker S. Changing treatment strategy of cavernous sinus meningiomas: Experience of a single institution. *Surg Neurol* 2005; 64 [Suppl 2]: S58–S66.

16.- Heth JA, Al-Mefty O. Cavernous sinus meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14(6): e3-22.

17.- Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P et al. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas: Long-term experience and review of the literature. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 635–640.

18.- Gadea NM, Murillo AR. Utilidad de los rollos de algodón en cirugía de base de cráneo. *Neuroeje* 2013; 26 (1): 76-77.

19.- Sekhar LN, Altschuler EM. Meningiomas of cavernous sinus. *Meningiomas*. Philadelphia, Raven Press, 1991, pp 445–460.

20.- Sen C, Hague K. Meningiomas involving the cavernous sinus: Histological factors affecting the degree of resection. *J Neurosurg* 1997; 87: 535–543.

21.- van Loveren HR, Keller JT, el-Kalliny M et al. The Dolenc technique for cavernous sinus exploration (cadaveric prosection). Technical note. *J Neurosurg* 1991; 74:837–844.

22.- Abdel-Aziz KM, Froelich SC, Dagnew E et al. Large sphenoid wing meningiomas involving the cavernous sinus: Conservative surgical strategies for better functional outcomes. *Neurosurgery* 2004; 54:1375–1384.

23.- Al-Mefty O. Pathology and biology of meningiomas. *Meningiomas*. Philadelphia, Raven Press, 1991. pp 37–58.

25.- Brell M, Villà S, Teixidor P et al.

Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: Functional outcome, local control, and tolerance. *Surg Neurol* 2006; 65:28–34.

26.- Chang SD, Adler JR Jr, Martin DP: LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 43–50.

27.- De Monte F, Smith HK, Al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 81:245–251.

28.- Dolenc VV. Frontotemporal epidural approach to trigeminal neurinomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 130: 55–65.

El enfoque de las diferencias individuales en el estudio de factores neurobiológicos relacionados con el desarrollo de la depresión y la ansiedad.

The individual differences approach in the study of neurobiological factors related to the development of depression and anxiety.

Sequeira Cordero, Andrey^{1,2}, Cuenca Berger, Patricia^{1,2,3}, Fornaguera Trías, Jaime^{1,2,3}

Resumen

La investigación de las diferencias individuales en la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado en ratas, facilita la identificación de sustratos biológicos y mecanismos relacionados con la depresión. En una serie de estudios usando este enfoque encontramos que animales con baja inmovilidad presentaron mayores niveles de CRFR1 en el NAc en comparación con animales con alta inmovilidad. Además, la tasa de recambio de DA en NAc también fue mayor en animales juveniles con baja inmovilidad, aunque esta diferencia fue opuesta en animales adultos. Con respecto a la cinética neuroquímica observamos que animales con baja inmovilidad presentaron una disminución de BDNF en corteza prefrontal más rápida, comparados con ratas con alta inmovilidad. También se observó una respuesta diferencial al efecto del enriquecimiento ambiental en lo referente a la expresión de CRF y CRFR1 en el NAc. Finalmente, el enfoque de las diferencias individuales aplicado al estudio del cuidado materno, nos permitió identificar varios factores que pueden ser modificados por el ambiente temprano, entre los cuales destaca la expresión del receptor TrkB. Estas observaciones podrían representar un conjunto de factores de susceptibilidad o resistencia, por lo que se perfilan como blancos importantes en el estudio de la depresión.

Summary

The study of individual differences in the immobility behavior using the forced swimming test in rats facilitates the identification of biological substrates and mechanisms related to depression. By means of the individual differences approach we found that animals with low immobility showed higher CRFR1 levels in the NAc compared with animals with high immobility. Furthermore, accumbal DA turnover was also significantly higher in juvenile animals with low immobility. In adult rats, a significant difference was also observed for accumbal DA turnover, but in an opposite direction. In regard to neurochemical kinetics, we found that animals with low immobility showed a faster decrease of the BDNF expression in the prefrontal cortex, compared with rats with high immobility. On the other hand, a differential response in the accumbal CRF or CRFR1 expression profiles in response to environmental enrichment was observed. Finally, the individual differences approach used in the study of maternal care allowed us to identify a number of factors susceptible of modification by early environments, e.g., the expression of TrkB receptor. Taken together, these findings may represent a set of features conferring susceptibility or resilience to the display of depression-related behaviors, emerging as key targets in the study of the disease.

1, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica.

2, Centro de Investigación en Neurociencias (CIN), Universidad de Costa Rica.

3, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Andrey Sequeira Cordero, Universidad de Costa Rica. Tel. 2511-3482, e-mail: bioaseq@gmail.com

Palabras Clave:

Diferencias individuales, conducta, neuroquímica, ambiente, depresión.

Keywords:

Individual differences, behavior, neurochemistry, environment, depression.

Introducción:

La investigación conductual en modelos animales basada en diferencias individuales se ha convertido en una herramienta importante para estudiar el funcionamiento cerebral y el desarrollo de enfermedades.^{1,2} Aunque existen varios enfoques para estudiar las diferencias individuales, uno de los más utilizados involucra la exposición de una cohorte de animales a una prueba conductual particular, y la posterior clasificación de los individuos de acuerdo con el tiempo o la frecuencia en que manifiestan alguna conducta específica en animales altos, medios y bajos, o simplemente altos y bajos, dependiendo de los intereses de la investigación. Subsecuentemente, estos grupos son comparados según una serie de mediciones neuroconductuales.^{3,4} Lo anterior adquiere relevancia cuando la conducta escogida se asocia con factores y mecanismos relacionados con una patología o una condición importante para la salud humana. Hasta la fecha, el estudio de las diferencias individuales en la conducta de animales de laboratorio se ha utilizado, entre otras, para investigar la ansiedad y la depresión.⁴

La prueba de nado forzado (PNF) es un modelo que se utiliza para el estudio de la desesperanza conductual (representada por la conducta de inmovilidad) y de sustancias con actividad antidepresiva.⁵ Consiste en introducir los animales (principalmente roedores) en un recipiente con una cantidad de agua tal que se les hace imposible tocar el fondo con las patas o la cola y que además, por la altura de las paredes del recipiente, no permite la escapatoria.

En una primera sesión conocida como

preprueba, los animales luchan por escapar por lo que despliegan conductas activas, como por ejemplo el nado, la tentativa de escalamiento por las paredes y el buceo. Sin embargo, dada la imposibilidad de escape, paulatinamente van adquiriendo la conducta de inmovilidad en la que los únicos movimientos realizados son aquellos necesarios para mantenerse a flote.

En la sesión de prueba, que se realiza 24 horas después de la primera experiencia de nado forzado, esta inmovilidad (llamada entonces desesperanza aprendida) se manifiesta de manera exacerbada en relación con la preprueba y, según abundante evidencia farmacológica, está controlada por mecanismos relacionados con el desarrollo de conductas depresivas.⁶ El estudio de las diferencias individuales en la PNF permite obtener información importante en lo referente a la identificación de factores neurobiológicos asociadas con dichas conductas depresivas. De hecho, varios reportes sugieren que el estudio de diferencias individuales por medio de la PNF permite identificar blancos moleculares que actúan como factores de susceptibilidad en el desarrollo de este padecimiento.^{7, 8, 9, 10}

El abordaje de las diferencias individuales también ha sido utilizado para el estudio del efecto del cuidado materno en el desarrollo neuroconductual de la progenie.^{11, 12} En esta variante del enfoque, se estudia el cuidado llevado a cabo por las madres mediante la evaluación de la conducta de lamido de las crías por parte de la madre, lo que refleja la inversión materna.

Las madres y las crías son clasificadas

según el lamido dado/recibido en animales con bajo, medio y alto cuidado. Así, en etapas posteriores del desarrollo, los hijos de madres bajas y altas son comparados de forma que se puedan identificar conductas y/o sustratos que se podrían haberse visto modulados por la conducta materna.¹³

Como se desprende de lo anterior, en este caso las diferencias individuales observadas en las madres permiten dosificar un factor ambiental al cual están expuestos los hijos (i.e., el bajo o alto cuidado materno recibido) y representan un modelo interesante para el estudio del efecto en el cerebro de estímulos tempranos adversos o favorables.

Aunque en general no existen circuitos neurológicos únicos relacionados con el desarrollo de psicopatologías como la depresión o el síndrome de ansiedad, se han identificado regiones cerebrales importantes que podrían estar relacionadas con la aparición de estas enfermedades. Así por ejemplo, se pueden señalar la corteza prefrontal (CPF), el hipocampo (HPC) y el núcleo accumbens (NAc), también conocido como estriado ventral.¹⁴

Al mismo tiempo, abundante evidencia experimental y clínica señala una serie de factores externos y/o internos al organismo que también están involucrados.¹⁵ La exposición a agentes estresantes representa el principal factor exógeno, mientras que la acción de elementos como el factor liberador de corticotropina (CRF) a través de su receptor 1 (CRFR1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a través de su receptor tirosín quinasa relacionado con tropomiosina (TrkB) y la transmisión monoaminérgica, entre otros, pueden considerarse entre los factores endógenos más importantes.¹⁴

De acuerdo con el panorama anterior, nuestro grupo de investigación utilizó el enfoque de las diferencias individuales para estudiar factores asociados con la respuesta

al estrés y el desarrollo de conductas relacionadas con la depresión, mediante el modelo de la PNF en ratas. Esto nos permitió identificar una serie de diferencias entre los grupos con alta y baja inmovilidad en lo referente a varios de los factores estudiados. Estas diferencias podrían señalar distintos elementos de resistencia o de susceptibilidad para el desarrollo de conductas relacionadas con la depresión y/o con la ansiedad. Adicionalmente, estudiamos las diferencias individuales en el cuidado materno con el fin de identificar factores neuroconductuales que podrían haber sido modulados por este componente del ambiente temprano.

Animales con alta y baja inmovilidad: lo que los hace diferentes

Antes de la PNF, los animales fueron sometidos a la prueba de campo abierto (PCA). La PCA consiste en introducir a un animal a una caja cerrada dándole libertad para que explore. Esta prueba permite estudiar parcialmente el estado emocional de los animales a través de la observación de conductas locomotoras y exploratorias, como por ejemplo el tiempo invertido en el área central de la caja.¹⁶

El hecho de que animales con alta y baja inmovilidad también difieran en cuanto a conductas relacionadas con la ansiedad sugiere una base fisiológica compartida, lo que facilita la identificación de factores de riesgo o de protección comunes a ambas patologías.

En humanos la depresión y el síndrome de ansiedad presentan una alta comorbilidad¹⁷, lo cual justifica este tipo de comparaciones. No encontramos ninguna diferencia en cuanto a conductas observadas en la PCA en animales con alta y baja inmovilidad, y este resultado se repitió a lo largo de varios experimentos.¹⁸

¹⁹ Sin embargo, mediante una variación

experimental en la que la PCA se realizó después de la PNF, se observó que ratas con baja inmovilidad presentaron mayores conductas locomotoras y exploratorias.²⁰ Esto sugiere que la PNF tuvo un efecto potenciador de las diferencias, lo que facilitó la identificación de las mismas. Esta capacidad potenciadora está posiblemente asociada con un efecto ansiogénico de la PNF previamente identificado por Andreatini y Bacellar²¹, el cual podría haber inducido, al menos de manera transitoria, un estado emocional en el que la relación entre conductas depresivas y ansiosas se hizo evidente.

Con respecto a las mediciones neuroquímicas, se encontraron diferencias al comparar ambos grupos. Animales con baja inmovilidad presentaron en el NAc niveles de ARNm para el CRFR1 significativamente mayores en comparación con ratas con alta inmovilidad.¹⁸ Según estos resultados una expresión incrementada del CRFR1 en el NAc podría funcionar como un factor de protección ante el desarrollo de conductas depresivas, mientras que una reducción actuaría como factor de riesgo.

El CRFR1 es un receptor acoplado a proteínas G, cuya activación por parte del CRF activa diferentes vías de señalización que regulan gran cantidad de procesos celulares.²² Específicamente, la activación de las vías de señalización controladas por CRFR1 en el NAc parece estar relacionada con conductas de búsqueda de recompensa.²³ En ese sentido, nuestros resultados sugieren que mayores niveles del CRFR1 en el NAc se asocian con un estado de mayor motivación para buscar una recompensa (la que en este caso estaría representada por el escape del recipiente con agua), lo cual se traduce en un mayor despliegue de conductas activas como el nado y el intento de escalamiento y una menor inmovilidad.

Por el contrario, menores niveles del

receptor se asocian con una motivación para buscar el escape disminuida y, por lo tanto, con una mayor inmovilidad.

Es importante mencionar que algunos experimentos se llevaron a cabo tanto en animales adolescentes como en adultos jóvenes, con el fin de establecer si la edad juega un efecto modulador sobre las diversas variables estudiadas. Así por ejemplo, las diferencias en cuanto a la expresión de CRFR1 en el NAc mencionadas anteriormente no variaron con la edad, lo cual descarta el efecto modulador planteado, al menos entre las edades estudiadas.

Sin embargo, también identificamos diferencias en lo referente a la tasa de recambio de dopamina (DA) en esa misma región y, en este caso, esas diferencias sí fueron dependientes de la edad. En adolescentes, ratas con baja inmovilidad presentaron una tasa de recambio de DA significativamente mayor al compararlas con ratas con alta inmovilidad, mientras que adultos jóvenes con baja inmovilidad presentaron una tasa de recambio de DA significativamente menor que animales con alta inmovilidad de la misma edad.¹⁸ Además, la tasa de recambio de DA en el NAc presentó una correlación positiva con los niveles de CRFR1.

Estos resultados nos llevaron a plantear la hipótesis de que la neurotransmisión dopaminérgica, originada en el área tegmental ventral, participa en la regulación de la expresión de CRFR1 en el NAc y este efecto regulador depende de la edad. Lo anterior significa que en distintas etapas de vida niveles de neurotransmisión dopaminérgica diferentes, incluso opuestos, pueden llevar a un mismo resultado neurofisiológico, i.e., la regulación de la expresión de CRFR1. Los sistemas monoaminérgicos juegan un papel importante para las funciones del cerebro al modular el procesamiento de información específica, mediada por los

principales neurotransmisores inhibitorios y excitatorios (i.e., GABA y el glutamato, respectivamente).²⁴ Adicionalmente, varias líneas de evidencia corroboran que la respuesta monoaminérgica al estrés puede variar con respecto a la edad^{25, 26}, lo cual concuerda con nuestras observaciones y apoya la hipótesis propuesta.

Aunque no hubo diferencias entre animales con baja y alta inmovilidad con respecto a los otros factores neuroquímicos estudiados, se hallaron marcadas diferencias entre los grupos etarios en lo referente a las monoaminas estudiadas, tanto para la DA como para la serotonina (5-HT) y la norepinefrina (NE).¹⁸

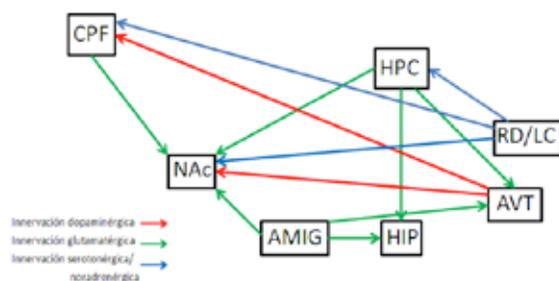


Figura 1. Concentración de norepinefrina (NE), dopamina (DA) y serotonina (5-HT) en el NAc de animales adolescentes (1 mes de edad) y adultos jóvenes (3 meses de edad). * $p < 0.05$.

La figura 1 ejemplifica lo anterior al mostrar las diferencias en el contenido monoaminérgico entre animales adolescentes y adultos jóvenes en el NAc (aunque no se muestran los datos para el HPC, estos también presentaron grandes diferencias en relación con la edad). Estos resultados son relevantes pues ponen de manifiesto los profundos cambios que pueden ocurrir en el cerebro a lo largo del desarrollo, al menos en lo que respecta a las etapas incluidas en nuestros estudios. Asimismo, además de las diferencias neuroquímicas se observaron marcadas diferencias en prácticamente todas las variables conductuales estudiadas tanto en la PNF como en la PCA.

Interesantemente, animales adolescentes presentaron tiempos de inmovilidad mucho

mayores que adultos jóvenes, lo cual sugiere una mayor susceptibilidad a manifestar conductas depresivas en respuesta a eventos estresantes. Esta mayor susceptibilidad en adolescentes también se ha propuesto para los humanos, y podría explicarse por el hecho de que el cerebro adolescente aún no ha madurado completamente.²⁷ Esta inmadurez podría explicar esa susceptibilidad incrementada. Además, los cambios relacionados con el proceso de maduración hasta alcanzar el estado adulto podrían explicar, al menos en parte, las diferencias neuroquímicas observadas entre ratas adolescentes y adultos jóvenes.

El estrés desencadena procesos celulares que van desde respuestas inmediatas hasta aquellas que se producen tardíamente y que regulan los efectos a largo plazo de la exposición.²⁸ Desde este punto de vista, la caracterización de las respuestas neuroquímicas relacionadas con las diferencias individuales en la PNF también debe tomar en cuenta el factor tiempo, pues es probable que aún después de la adquisición de la desesperanza existan diferencias en la cinética de distintas moléculas. Estas diferencias cinéticas reflejarían diferencias en procesos que operan a mediano y/o a largo plazo.

Para abordar esta hipótesis, se realizaron estudios neuroquímicos una hora, seis horas y veinticuatro horas después de la exposición a la PNF. Nuestros resultados indican una dinámica diferencial de BDNF tanto en la CPF como en el NAc.

La PNF induce una disminución significativa en los niveles de BDNF en la CPF y la velocidad de esa reducción difiere entre bajos y altos: al comparar con las mediciones hechas en animales no sometidos al nado forzado observamos que los niveles de ARNm de BDNF fueron significativamente menores en individuos con baja inmovilidad una hora después de la PNF, lo que no ocurrió

en individuos con alta inmovilidad. Seis horas después de la prueba, la disminución fue significativa tanto para ratas con bajo como con alta inmovilidad en relación con el grupo control.¹⁹

Por su parte, en el NAc la concentración de ARNm del BDNF muestra una disminución significativa seis horas después de la PNF, pero solamente en ratas con baja inmovilidad. Aunque en animales con alta inmovilidad se presenta una tendencia a disminuir, dicha disminución no es significativa.¹⁹ Lo anterior corrobora que a la hora de caracterizar las diferencias entre individuos que presentan resistencia o vulnerabilidad a desarrollar una conducta depresiva, no solo deben tomarse en cuenta las concentraciones de diferentes moléculas sino, además, el comportamiento de esas moléculas a lo largo de un periodo de tiempo definido. Estas diferencias cinéticas también podrían representar un factor de resistencia o, por contrario, de riesgo para la manifestación de tales conductas.

El BDNF es una neurotrofina que, a través de la unión con TrkB, activa vías de señalización que regulan distintos procesos como la sobrevivencia neuronal, la sinaptogénesis, el crecimiento de espinas dendríticas, entre otros aspectos de la plasticidad neuronal, lo cual tiene un gran impacto en el aprendizaje, la memoria, y los procesos de respuesta y de adaptación a eventos estresantes.^{29,30} Además, varias líneas de evidencia indican que, en relación con la depresión (o con conductas animales relacionadas con la misma), los niveles de BDNF se ven reducidos en varias regiones como por ejemplo la CPF y el HPC.^{31,32} Nuestros resultados para CPF concuerdan con esas observaciones e incluso las complementan: bajos niveles de desesperanza se asocian con una disminución más rápida en los niveles de ARNm de BDNF luego de la manifestación de la respuesta conductual. Esta mayor rapidez en la reducción de la

neurotrofina podría representar un factor de protección, en tanto que una disminución más lenta representaría un factor de riesgo para el desarrollo de conductas depresivas. La naturaleza del mecanismo asociado con estas observaciones deberá ser estudiada más profundamente para evaluar de una manera más directa el posible efecto de estas diferencias cinéticas en cuanto a la función cerebral.

Luego de la exposición a la PNF, los niveles de ARNm de CRF también presentaron una reducción significativa tanto en la CPF como en el NAc, aunque en este caso no se observaron diferencias entre animales con alta y baja inmovilidad en cuanto a comportamiento de la expresión en ninguno de los puntos de tiempo estudiados. Como se mencionó antes, las vías de señalización activadas por la unión del péptido CRF al receptor CRFR1 en el NAc participan en el control de la motivación para buscar recompensas.^{23,33,34} Así, es posible proponer que la reducción en los niveles de CRF en el NAc luego de la exposición a dos sesiones del estrés por nado forzado, podría estar relacionado con una disminución la motivación para buscar una escapatoria lo cual se manifiesta como una adquisición gradual de la inmovilidad observada a lo largo de cada una de las sesiones.

De hecho, si este efecto de reducción se presentara también en la preprueba, eso podría explicar el incremento en la inmovilidad que generalmente se observa entre la preprueba y la prueba. Es claro que este argumento es todavía especulativo y debe ser abordado de manera sistemática para obtener conclusiones basadas en evidencia.

A pesar de ello, la participación del CRF en los procesos de motivación también se ve apoyada por investigaciones realizadas en el campo de la neurobiología de la adicción, en donde se han encontrado asociaciones entre

los niveles de CRF en amígdala y un aumento en motivación para buscar la droga.³⁵ En el mismo sentido, el uso de antagonistas para los receptores de CRF disminuye la motivación que se da normalmente para la búsqueda de la droga.³⁶ En conjunto, estos datos parecen apoyar el argumento aquí propuesto.

Nuestros resultados también señalan interacciones entre diferentes regiones cerebrales que juegan un papel relevante en la respuesta al estrés y el desarrollo de conductas relacionadas con la depresión (Fig. 2).

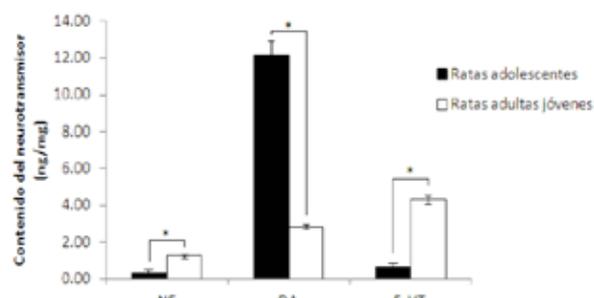


Figura 2. Representación esquemática resumida de los circuitos neuronales involucrados en la regulación de la respuesta al estrés y el desarrollo de la depresión. Se muestran solamente relaciones unilaterales y el esquema solo presenta algunas de las regiones involucradas, según su relevancia para la presente discusión. CPF, corteza prefrontal; NAc, núcleo accumbens; AMIG, amígdala; HPC, hipocampo; HIP, hipotálamo; RD, rafe dorsal; LC, locus coeruleus; AVT, área ventral tegmental.

Específicamente, es clara la interacción CPF-NAc según lo evidencian las correlaciones entre los niveles de expresión de BDNF o CRF entre ambas regiones cerebrales, lo cual sugiere que la expresión de cada gen en la CPF está relacionada con la expresión de ese mismo gen en el NAc.¹⁹ Estas observaciones sugieren un circuito PFC-NAc operando de manera coordinada para modular respuestas relacionadas con la exposición al estrés y con el despliegue de la desesperanza. De hecho, el NAc es considerado un centro de integración que recibe información de estímulos contextuales procesados en el HPC y de funciones ejecutivas procesadas en la CPF para, finalmente, controlar las

conductas dirigidas a objetivos específicos³⁷ (Fig. 2). En concordancia con nuestros resultados, hallazgos previos indican que un alto porcentaje del BDNF en el estriado (que incluye al NAc) es originado en la CPF.³⁸ Queda por establecer, entonces, si este BDNF originado en la CPF incluye dentro de la lista de genes cuya expresión debe regular en el NAc al propio BDNF.

Los resultados del comportamiento cinético de los neurotransmisores incluidos en el estudio evidenciaron un fenómeno de gran importancia: el efecto a largo plazo (de hasta 24 horas) por parte de la PNF sobre varios sistemas de neurotransmisión.¹⁹ En términos generales se asume que la exposición a un agente estresante induce cambios rápidos en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (i.e., en el orden de los minutos), que rara vez se prolongan más allá de lo que dura la exposición al agente.²⁸ Se acepta, además, que estos cambios modulan una serie de vías de señalización que serían las responsables de ejercer los efectos a mediano y largo plazo de la exposición.²⁸ Nuestros resultados contrastan con esta premisa, pues varios de los diferentes neurotransmisores estudiados presentaron cambios significativos hasta un día después de la exposición a la PNF. Esto sugiere que los eventos que se dan como consecuencia de la exposición al estrés, involucran la acción de los sistemas monoaminérgicos, cuya participación se mantiene o incluso podría iniciar hasta veinticuatro horas después del nado forzado. De la misma manera, otros sistemas de neurotransmisión como el glutamatérgico y el GABAérgico también presentaron este fenómeno. Así, es evidente la necesidad de realizar nuevas investigaciones para determinar de manera precisa la dinámica de los diferentes neurotransmisores en lo referente a la regulación de la respuesta al estrés y el desarrollo de conductas

relacionadas con la depresión.

El ambiente y sus efectos

Nuestros resultados con respecto al efecto neuroconductual del cuidado materno como componente del ambiente psicosocial temprano, demostraron que la inversión materna (reflejada en la conducta de lamido) es capaz de modular en la progenie los niveles de TrkB, la tasa de recambio de 5-HT en el NAc y la respuesta conductual en la PCA.

Crías adolescentes de madres con bajo cuidado presentaron niveles significativamente menores del ARNm de TrkB en el NAc, así como una menor tasa de recambio de 5-HT en esa misma región.³⁹ Además, estos animales con bajo cuidado presentaron niveles de locomoción significativamente mayores en la PCA, resultado que se interpretó como indicador de mayor ansiedad. Posteriormente, nuestro grupo corroboró esta interpretación mediante experimentos adicionales en los que la ansiedad fue evaluada en el laberinto elevado en cruz, una prueba que también mide los niveles de ansiedad de los animales.⁴⁰

Vistos en conjunto, los resultados nos permitieron proponer una hipótesis en la que el cuidado materno es capaz de modular la transmisión serotoninérgica desde el núcleo rafe hasta el NAc (Fig. 2). Así, los animales que recibieron alto cuidado presentan una neurotransmisión de 5-HT aumentada, lo que a su vez incrementa la síntesis del receptor TrkB. Esto lleva a una acción neurotrófica incrementada en esta región del cerebro, lo que está relacionado con la manifestación de niveles de ansiedad más reducidos.³⁹

Diversos estudios señalan que las diferencias en la expresión génica moduladas por el cuidado materno están relacionadas con la metilación del ADN y/o con modificaciones de histonas.^{11,41,42}

Estos dos componentes de los mecanismos de control epigenético participan en el

establecimiento de estructuras de cromatina compactadas o descompactadas, lo que induce el silenciamiento o la activación de la expresión génica, respectivamente.¹³ De acuerdo con esto, es posible que la expresión diferencial del TrkB sea mediada por la metilación o desmetilación de su promotor (o de otras secuencias reguladoras) y por modificaciones de las histonas que conforman los nucleosomas en esas mismas regiones.⁴³

Además, el proceso que lleva a la metilación diferencial podría estar controlado por el sistema serotoninérgico. Dicha hipótesis se basa en observaciones referentes a la metilación del receptor de glucocorticoides, en donde se ha observado que el cuidado regula la neurotransmisión de 5-HT en el HPC, cuyas cascadas de señalización llevan al reclutamiento de metiltransferasas/desmetilasas que son capaces de modificar los patrones de metilación del ADN.¹³ En ese sentido, nuestros datos muestran una correlación positiva entre la tasa de recambio de 5-HT y la expresión de TrkB, lo cual apoya el papel de la transmisión serotoninérgica en el proceso. Ciertamente, una asociación como esta no sugiere mecanismos, sin embargo, la correlación indica que dicha hipótesis podría reflejar una realidad biológica de asociación.

Según lo anterior, es evidente que se debe estudiar por lo menos la metilación en TrkB de forma que se pueda determinar si la regulación epigenética está jugando un papel como mecanismo modulador.

El efecto del ambiente también fue evaluado desde la perspectiva de las diferencias individuales en la PNF. Específicamente, animales con alta y baja inmovilidad fueron alojados en ambientes enriquecidos o ambientes estándar. El enriquecimiento ambiental consiste en alojar a los animales en cajas especiales que, gracias a su estructura, contenido de objetos, dimensiones y número de individuos alojados (Fig. 3A), permiten

la exposición a estímulos físicos y sociales a



Figura 3. Condiciones de alojamiento. A) Caja de enriquecimiento, en la que se observan algunos de los juguetes utilizados, las escaleras y los diferentes niveles. B) Condiciones estándar.

Este tipo de manipulación ambiental ha demostrado tener un importante efecto en el funcionamiento del cerebro.⁴⁴ Con respecto a nuestro estudio, la identificación de factores comunes, es decir, factores que además de estar asociados con una alta o baja inmovilidad sean modulados por el enriquecimiento ambiental, los señalaría como blancos moleculares relacionados con la depresión que, además, podrían ser modificados mediante “terapias ambientales”.

El enriquecimiento tuvo un efecto dependiente de las diferencias individuales, de tal modo que ratas con baja inmovilidad y sometidas a enriquecimiento presentaron niveles del ARNm de CRF en el NAc significativamente menores que las ratas con baja inmovilidad sometidas a condiciones

estándar.²⁰ Por otro lado, ratas con alta inmovilidad sometidas a enriquecimiento presentaron un incremento marginalmente significativo en los niveles del receptor CRFR1 en comparación con animales que presentaron alta inmovilidad y que se mantuvieron en condiciones estándar.²⁰

Es importante mencionar, sin embargo, que esta interacción no fue identificada a nivel conductual ni para otros factores neuroquímicos, lo que complica la interpretación de las diferencias en cuanto a CRF y CRFR1, pues no es posible asociarlas con otras variables estudiadas. Por esto, y dado que no es posible extraer conclusiones más claras, se deben diseñar nuevos experimentos que permitan interpretar más claramente esta observación.

De cualquier forma, nuestros datos sugieren que el efecto del enriquecimiento estaría siendo modulado por la condición de baja o alta inmovilidad, lo cual, visto desde la perspectiva inversa, es decir, según la posibilidad de modificar con estímulos ambientales una conducta depresiva, genera una serie de preguntas con respecto al uso de los ambientes enriquecidos como “terapia ambiental” para modificar conductas relacionadas con psicopatologías como la depresión.

Consideraciones finales

El uso de modelos animales se considera una herramienta fundamental para comprender procesos relacionados tanto con el funcionamiento cerebral normal, como con el desarrollo de psicopatologías. En ese sentido, el enfoque de las diferencias individuales aplicado a la conducta de inmovilidad en la PNF se presenta como un instrumento de gran utilidad para el estudio de factores que se asocian con la depresión pues, dada la interpretación de la inmovilidad como

indicador de desesperanza, estos factores pueden ser considerados factores de riesgo o de protección para el despliegue de conductas depresivas.

Bajos niveles en la expresión de CRFR1 en el NAc, una disminución más lenta en la expresión de BDNF en la CPF y una neurotransmisión diferencial de DA en el NAc dependiente de la edad, son factores relacionados con un incremento en el tiempo de inmovilidad en la PNF, es decir, están relacionados con la desesperanza. El que representen en realidad un conjunto de factores de susceptibilidad para el desarrollo de la depresión queda aún por determinarse, tanto a nivel preclínico, como también a nivel clínico. Como cabe esperar en cualquier actividad científica, estos estudios generaron una serie de preguntas e hipótesis relevantes que deben ser abordadas sistemáticamente, para así llegar a un conocimiento más profundo sobre los eventos cerebrales que controlan la respuesta al estrés y cuya desregulación juega un papel fundamental en el surgimiento de psicopatologías como la depresión y/o la ansiedad.

Contribuciones

Los autores han colaborado de manera equitativa en la elaboración de este artículo

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

- Görisch J, RKW Schwarting. Wistar rats with high versus low rearing activity differ in radial maze performance. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 86(2):175-187.
- Mällo T, Alttoa A, Kõiv K et al. Rats with persistently low or high exploratory activity: behaviour in tests of anxiety and depression, and extracellular levels of dopamine. *Behav Brain Res* 2007; 177:269–281.
- Pawlak CR, Ho YJ, Schwarting RK. Animal models of human psychopathology based on individual differences in novelty-seeking and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 2(8):1544-1568.
- Harro J. Inter-individual differences in neurobiology as vulnerability factors for affective disorders: implications for psychopharmacology. *Pharmacol Ther* 2010; 125(3):402-422.
- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266:730–732.
- Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc* 2012; 7(6):1009-1014.
- Taghzouti K, Lamarque S, Kharouby M et al. Interindividual differences in active and passive behaviors in the forced-swimming test: implications for animal models of psychopathology. *Biol Psychiatry* 1999; 45:750-758.
- Naudon L, Jay TM. Opposite behaviours in the forced swimming test are linked to differences in spatial working memory performances in the rat. *Neuroscience* 2005; 130(2):285-293.
- Enríquez-Castillo A, Alamilla J, Barral J et al. Differential effects of caffeine on the antidepressant-like effect of amitriptyline in female rat subpopulations with low and high immobility in the forced swimming test. *Physiol Behav* 2008; 94(3):501-509.
- Shishkina GT, Kalinina TS, Berezova IV et al. Resistance to the development of stress-induced behavioral despair in the forced swim test associated with elevated hippocampal Bcl-x1 expression. *Behav Brain Res* 2010; 213(2):218-224.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7(8):847-854.

12. Bagot RC, van Hasselt FN, Champagne DL et al. Maternal care determines rapid effects of stress mediators on synaptic plasticity in adult rat hippocampal dentate gyrus. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92(3):292-300.
13. Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reprod Toxicol* 2007; 24(1):9-19.
14. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455:894-902.
15. Sequeira A, Fornaguera J. Neurobiología de la depresión. *Rev Mex Neuroci* 2009; 10(6):462-478.
16. Walsh RN, Cummins RA. The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull* 1976; 83(3):482-504.
17. Hirschfeld RM. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(6): 244-254.
18. Sequeira-Cordero A, Mora-Gallegos A, Cuenca Berger P et al. Individual differences in the immobility behavior in juvenile and adult rats are associated with monoaminergic neurotransmission and with the expression of corticotropin-releasing factor receptor 1 in the nucleus accumbens. *Behav Brain Res* 2013; 252:77-87.
19. Sequeira-Cordero A, Mora-Gallegos A, Cuenca Berger P et al. Individual differences in the forced swimming test and neurochemical kinetics in the rat brain. *Physiol Behav* 2014; 128C:60-69.
20. Sequeira-Cordero A, Mora-Gallegos A, Cuenca Berger P et al. Individual differences in the forced swimming test and the effect of environmental enrichment: Searching for an interaction. *Neuroscience* 2014; 265C:95-107.
21. Andreatini R, Bacellar LF. The relationship between anxiety and depression in animal models: a study using the forced swimming test and elevated plus-maze. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(9):1121-1126.
22. Gallagher JP, Orozco-Cabal LF, Liu J et al. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur J Pharmacol* 2008; 583(2-3):215-225.
23. Peciña S, Schulkin J, Berridge KC. Nucleus accumbens corticotropin-releasing factor increases cue-triggered motivation for sucrose reward: paradoxical positive incentive effects in stress? *BMC Biol* 2006; 4:8.
24. Brodal P. The central nervous system. 4th ed. New York, USA: Oxford University Press; 2009. p. 591.
25. Cizza G, Gold PW, Chrousos GP. Aging is associated in the 344/N Fischer rat with decreased stress responsivity of central and peripheral catecholaminergic systems and impairment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771:491-511.
26. Kanitz E, Otten W, Hameister T et al. Age-related changes in corticosteroid receptor expression and monoamine neurotransmitter concentrations in various brain regions of postnatal pigs. *J Neurosci Res* 2011; 89(7):1134-1141.
27. Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124:111-126.
28. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6):459-466.
29. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci* 2012; 35(1):47-56.
30. Bath KG, Schilit A, Lee FS. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. *Neuroscience* 2013; 239:149-156.
31. Brown SM, Henning S, Wellman CL.

- Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2005; 15:1714–1722.
32. Burton CL, Chatterjee D, Chatterjee-Chakraborty M et al. Prenatal restraint stress and motherless rearing disrupts expression of plasticity markers and stress-induced corticosterone release in adult female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 2007; 1158:28–38.
33. Chen YW, Rada PV, Bützler BP et al. Corticotropin-releasing factor in the nucleus accumbens shell induces swim depression, anxiety, and anhedonia along with changes in local dopamine/acetylcholine balance. *Neuroscience* 2012; 206:155-166.
34. Lemos JC, Wanat MJ, Smith JS et al. Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive. *Nature* 2012; 490(7420):402-46.
35. Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1507):3113-3123.
36. Specio SE, Wee S, O'Dell LE et al. CRF1 receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 2008; 196:473-482.
37. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31:330–341.
38. Altar CA, Cai N, Bliven T et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* 1997; 389(6653):856-860.
39. Sequeira-Cordero A, Masís-Calvo M, Mora-Gallegos A et al. 2013. Maternal behavior as an early modulator of neurobehavioral offspring responses by Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res* 2013; 237:63–70.
40. Masís-Calvo M, Sequeira-Cordero A, Mora-Gallegos et al. Behavioral and neurochemical characterization of maternal care effects on juvenile Sprague–Dawley rats. *Physiol Behav* 2013; 118: 212–217.
41. Zhang TY, Hellstrom IC, Bagot RC et al. Maternal care and DNA methylation of a glutamic acid decarboxylase 1 promoter in rat hippocampus. *J Neurosci* 2010; 30(39):13130-13137.
42. Bagot RC, Zhang TY, Wen X et al. Variations in postnatal maternal care and the epigenetic regulation of metabotropic glutamate receptor 1 expression and hippocampal function in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 Suppl 2:17200-17207.
43. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49(8):752-771.
44. Simpson J, Kelly JP. The impact of environmental enrichment in laboratory rats—behavioural and neurochemical aspects. *Behav Brain Res* 2011; 222(1):246-264.

Información para autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si se considera por parte de los árbitros que el trabajo tiene la calidad requerida, entonces pasa a una revisión secundaria por parte del CE, para analizar la necesidad de correcciones de forma, estilo, extensión, 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”.

FE DE ERRATAS

FALTA INFORMACION

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.

Índice

Editorial.....	6
Reporte de caso	
<hr/>	
Evento cerebrovascular isquémico de la corteza motora como manifestación del síndrome antifosfolípido	8
Emmanuel Martínez Martínez, José Chang Segura, Miguel Barboza Elizondo	
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital Santo Tomás de Ciudad de Panamá	17
Eduardo Cortés, Fernando Gracia, Iván Ávila, Luis Varón, Esther Chang, Diógenes Arjona	
Diabetes insípida central secundaria a un tumor pineal en una joven de 19 años. Reporte de caso y revisión de literatura	24
Johana Vásquez Céspedes, Natalia Jiménez Brenes, Miguel Barboza Elizondo, Juan I. Padilla Cuadra, Katherine Escoe Bastos.	
Estudios Clínicos	
<hr/>	
Síndrome de Guillain Barré: Características epidemiológicas y su asociación con infecciones respiratorias y diarréicas en el Hospital Calderón Guardia en el período 2007 a 2011.....	31
Yúrika Dorado Arias, Carlos Araya-Fonseca	
Cirugía como tratamiento para epilepsia refractaria: experiencia en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el período 2000 a 2008.	43
Rodríguez Moreno, Virginia, Sittenfeld Appel, Mauricio, Romero Zúñiga, Juan José	
Trombolisis del Evento Cerebrovascular Isquémico en Costa Rica: La experiencia del Hospital Dr. R.A Calderón Guardia.....	55
Dra. Ana Laura Vives Rodríguez, Dr. Domingo Campos Ramírez, Dr. Huberth Fernández Morales	
Revisión Clínica	
<hr/>	
Meningiomas cavernosos: estrategia quirúrgica	62
Manuel Gadea Nieto, Tze Yu Yeh Hsieh, Eva Moreno M	
El enfoque de las diferencias individuales en el estudio de factores neurobiológicos relacionados con el desarrollo de la depresión y la ansiedad.....	69
Ana Laura Vives Rodríguez, Roberto Vargas Howell	
Información para Autores	81
Fe de erratas	84

