

Revista Mexicana de Neurociencia



Academia
Mexicana de
Neurología, A.C.

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

VOLUME 19 - NUMBER 5 / Septiembre-Octubre 2018 – ISSN: 1665-5044

eISSN: 2604-6180

<http://revmexneuroci.com>

Editorial

Editorial 1
C. Jiménez-León, A. Arauz-Góngora y I. Rodríguez-Leyva

Artículo original

Análisis de subtipos motores en la enfermedad de Parkinson: Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) 3
N.L. Alvarado-Franco, L. Olguín-Ramírez, R.S. Eisinger, A. Ramírez-Zamora, A. Cervantes-Arriaga, M. Rodríguez-Violante y D. Martínez-Ramírez

Características clínicas y genético-moleculares de la enfermedad de Huntington en pacientes costarricenses: experiencia de 14 años de diagnóstico molecular 9
M. Vásquez-Cerdas, F. Morales-Montero y P. Cuenca-Berger

Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio de la meningitis bacteriana en un hospital escuela 19
J.L. Láinez-Mejía, J. Lázaro-Molina y B. Yamileth-Ávila

Epilepsia y embarazo. Un estudio comparativo dos décadas después 27
P. Barriguete-Chávez Peón, B.E. Farfán-Labonne, J.M. Ibarra-Puig, E. Olivas-Peña, M. Flores-Ramos, D. Chinchilla-Ochoa y S. Garza-Morales

La desapropiación corporal: la autopercepción en personas con lesiones permanentes, violencia sexual o tortura crónica 37
R.J. Salín-Pascual

Gliosarcoma, una variante del glioblastoma primario IDH-wildtype: serie de tres casos y revisión de la literatura médica 47
J.A. Espinosa-Mora, L.E. Moreira-Ponce, C.A. Murillo-Ponce, N.M. Alvear-Quito, C.E. Cardona-Mejía, A. Ayala-Arcipreste, P.Y. Valenzuela-Torres, T. Cuesta-Mejías, R. Ramírez-Aguilar y R. Mendizábal-Guerra

Neurogénesis ótica 54
A. Nuñez-Castruita y N. López-Serna

Síndrome de Brown-Séquard secundario a traumatismo craneoencefálico leve en paciente con canal cervical estrecho asintomático. Reporte de un caso y revisión de la literatura médica 64
B. Urrutia-Stamatío, J.C. Betancourt-Villaruel Aldana, M. López-Fernández, K.I. Ocampo-Bustos y J. Padilla-Rubio

Neurotoxicidad del metotrexato intratecal relacionado con demencia, ataxia y disfunción del sistema autónomo. Reporte de un caso 68
J.D. Ochoa-Mena y C.A. Arce-Salinas



PERMANER
www.permayer.com

EDITORIAL

Carolina Jiménez-León, Antonio Arauz-Góngora, Ildfonso Rodríguez-Leyva

Editores, Revista Mexicana de Neurociencias

Muy apreciados lectores:

Iniciamos una nueva etapa en el desarrollo de la *Revista Mexicana de Neurociencia*. Este número será publicado por la empresa internacional Permanyer, ampliamente reconocida en el mundo de la edición médica y compañía europea con base en Barcelona (España).

La razón de ello se basa en el intento de mejorar aún más la visibilidad de nuestras publicaciones y especialmente por lograr la indexación de nuestra revista.

Tener el reconocimiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) nos ha puesto en la responsabilidad de ser una publicación que impacte en el conocimiento de quienes nos favorecen al leerlos, además de incrementar la investigación básica y clínica, estar actualizados sobre el desarrollo de la práctica de las neurociencias en los diferentes países y por los muchos autores que nos favorecen con sus artículos.

Este cambio coincide con la XLII Reunión de la Academia Mexicana de Neurología, que se realiza en la incomparablemente hermosa ciudad de Mérida y en donde se elegirá un nuevo vicepresidente, quien, al igual que nuestra publicación, seguirá colaborando en el desarrollo positivo que sigue teniendo nuestra organización.

Este cambio no es solamente a nivel de la empresa que publica, sino que también consiste en tener el firme propósito de mejorar el contenido de nuestra publicación. En consecuencia, el Comité Editorial tomó la decisión de publicar en inglés y español, suspender la publicación de los casos clínicos de manera aislada y promover la difusión de los trabajos de revisión y especialmente la investigación original.

El estudio de la neurociencia sigue avanzando a pasos agigantados. No solamente se han creado modelos biológicos que expliquen el complejo comportamiento de las diferentes áreas que conforman nuestro encéfalo y su extraordinaria red axonal de conectividad, sino que también se han creado modelos digitales y matemáticos que intentan predecir cada respuesta posible ante la aplicación de diferentes variables, tanto en salud como en enfermedad.

La publicación de trabajos de investigación en neurociencias no se dirige solamente a estudios clínicos controlados que permitan evaluar qué fármaco puede ser mejor para un padecimiento, también debemos aclarar cómo la genética favorece la presencia de un problema de salud, cómo los factores ambientales han incrementado el riesgo de enfermedad, así de cómo las modificaciones epigenéticas ocurren en la interacción entre genética y ambiente. Nos interesan también los aspectos históricos relacionados con las neurociencias, pues resultan indudablemente inspiradores, especialmente para los apasionados de cómo se fue desarrollando el conocimiento en estas disciplinas. Y las tesis de los neurólogos y neuropediatras que están egresando de los diferentes programas de formación en el país, y los problemas epidemiológicos son otros campos que también nos interesa abordar, especialmente para conocer la salud poblacional y establecer estrategias de prevención que impacten en la calidad de vida de quienes atendemos. La educación en neurología y neuropediatría es un aspecto que también nos compete, puesto que cuanto mejor formemos a los trabajadores de la salud en nuestros países, más crecerá en conocimiento y la pasión por las neurociencias.

Correspondencia:

Ildfonso Rodríguez-Leyva

E-mail: editor@revmexneuroci.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18/10/2018

Fecha de aceptación: 18/10/2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000001

Disponible en internet: 13-11-2018

Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):1-2

www.revmexneuroci.com

Finalmente, en este editorial quiero agradecer especialmente la colaboración de Salvador Orozco, quien de forma muy profesional, respetuosa y amable nos ha facilitado el trabajo de las publicaciones de la *Revista Mexicana de Neurociencias* desde que se nos encomendó esta labor. También agradecemos a Alejandro García su trabajo como corrector de estilo y a Rebeca

Barroso su extraordinario trabajo en la traducción de los artículos que publicamos. Viviana Robles es la conexión entre todos los colaboradores de esta revista, por lo que también merece un especial reconocimiento.

Esperamos que esta nueva etapa sea el paso adecuado para un gran desarrollo de la *Revista Mexicana de Neurociencia*.

Análisis de subtipos motores en la enfermedad de Parkinson: Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK)

Norma L. Alvarado-Franco¹, Leticia Olguín-Ramírez¹, Robert S. Eisinger², Adolfo Ramírez-Zamora², Amin Cervantes-Arriaga³, Mayela Rodríguez-Violante³ y Daniel Martínez-Ramírez¹

¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, N.L., México; ²Departamento de Neurología, Centro de Trastornos del Movimiento y Neurorestauración, Universidad de Florida, Gainesville, Florida, EE.UU.; ³Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) se clasifica de manera empírica en predominio tremorígeno (TD) e inestabilidad postural con trastornos de la marcha (PIGD). Análisis recientes que han utilizado múltiples variables clínicas han encontrado diversos subtipos, los cuales no son fáciles de aplicar en la práctica clínica. Recientemente, empleando un análisis jerárquico de una cohorte americana encontramos cinco subtipos motores y una evolución del subtipo TD al PIGD con el tiempo. La replicación de datos es necesaria para validar el método utilizado y los resultados. **Objetivos:** Identificar subtipos motores y sus cambios en una cohorte mexicana de EP utilizando un análisis por conglomerados. **Métodos:** Empleamos el Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK), del cual obtuvimos todos los puntajes de los componentes motores de la escala unificada de la EP de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS), partes II y III, de todas las evaluaciones clínicas. Para identificar subtipos sin utilizar modelos a priori, aplicamos una agrupación jerárquica correlacional de los puntajes de la MDS-UPDRS. De los 197 pacientes analizados, encontramos cinco subtipos (un grupo TD, uno indeterminado [IG] y otro PIGD) y emergieron tres subgrupos del IG (axial, apendicular y rigidez). Después asignamos subtipos para cada visita. Los pacientes con subtipos inconsistentes ($n = 77$) fueron analizados computando frecuencias de subtipos en el tiempo utilizando un intervalo de seis meses para documentar si existía algún cambio de subtipo. **Resultados:** Las frecuencias de subtipos a los 0-2 años de diagnóstico fueron: 60% TD, 0% axial, 14% apendicular, 5% rigidez y 21% PIGD. La regresión lineal demostró que los subtipos incrementaron (empeoraron) con la duración de la enfermedad ($p < 0.05$). Los subtipos a los 6-8 años de diagnóstico fueron: TD, 37%; axial, 8%; apendicular, 13%; rigidez, 0%, y PIGD, 42%. **Conclusiones:** Nuestro análisis encontró cinco subtipos motores en una cohorte mexicana. Además, se observó el cambio del subtipo TD al PIGD a los 6-8 años de sintomatología. Nuestros resultados apoyan y sugieren que la duración de la enfermedad puede afectar al subtipo motor en la EP. Los resultados son similares a nuestro estudio previo, en el que se utilizó una cohorte diferente pero con el mismo método analítico sistemático.

Palabras clave: Subtipos. Clasificación. Análisis de datos. Progresión. Síntomas motores.

Correspondencia:

Daniel Martínez-Ramírez
Tecnológico de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Av. Ignacio Morones Prieto, 3000 Poniente

Col. Los Doctores

C.P. 64710, Monterrey, N.L., México

E-mail: daniel.martinez@medicos.tecsalud.mx

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02/03/2018

Fecha de aceptación: 08/08/2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000002

Disponible en internet: 13-11-2018

Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):3-8

www.revexneuroci.com

Analysis of Parkinson's disease motor subtypes: Mexican Registry of Parkinson - ReMePARK

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is commonly classified into tremor dominant (TD) and a postural instability and gait disorder (PIGD) subtypes. Motor subtyping is primarily empirical. Data-driven approaches classify PD into multiple groups. Using hierarchical clustering to analyze the Parkinson's progression markers initiative cohort, we found five motor subtypes and an overall shift away from TD as disease progressed. However, replication is needed to validate results. **Objective:** To identify motor subtypes and analyze changes in a PD Mexican cohort utilizing a cluster analysis. **Methods:** We used the Mexican Registry of PD (ReMePARK). Scores to the motor components of the MDS-UPDRS Part II and III at all timepoints were utilized for the analysis. To identify motor subtypes without using a priori models, we applied correlational hierarchical clustering of the MDS-UPDRS scores. Names assigned to these groups were based on the MDS-UPDRS questions they each included. 197 patients were analyzed finding five groups: a TD group, an intermediate group (IG), and a PIGD group. Three subgroups within the IG emerged: axial, appendicular, and rigidity subgroup. We then assigned subtypes for each visit. Patients with inconsistent subtypes were analyzed separately by computing subtype frequencies over time using a bin width of 6 months to produce sample-level averages to document a change in subtype over time. **Results:** The motor subtype frequencies between 0 and 2 years of diagnosis were as follow: 60% TD, 0% axial, 14% appendicular, 5% rigidity, and 21% PIGD between 0 and 2 years of diagnosis. Linear regression showed that subtype increased (worsened) with disease duration $p < 0.05$. Of the patients resulting in subtypes that changed at 6–8 years of diagnosis ($n = 77$), frequencies were as follows: to 37% TD, 8% axial, 13% appendicular, 0% rigidity, and 42% PIGD. **Conclusion:** Five motor subtypes of PD patients resulted from our cluster analysis. Similar than our previous study. The overall shift away from TD was replicated in a cohort with 6–8 years of disease duration. Our results supports that disease duration may affect PD subtype. We replicated our previous study using the same systematic analysis with a different population.

Key words: Subtypes. Classification. Cluster analysis. Progression. Motor symptoms.

Introducción

Aunque la EP fue descrita hace más de 200 años por J. Parkinson, la variabilidad clínica de este complejo síndrome sigue siendo difícil de comprender¹. Hoy en día necesitamos entender mejor esta variabilidad clínica, ya que resulta fundamental para el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Además, nos ayudará a definir mejor los criterios de valoración de los ensayos clínicos². Los estudios de subtipificación en la EP pretenden caracterizar con precisión los fenotipos clínicos más comunes y proporcionar un método eficiente y replicable para clasificar al paciente en subtipos³. Actualmente no existe un método aceptado universalmente para la clasificación y asignación de subtipos. Esto se debe, en parte, a la falta de replicación de los resultados, los subtipos obtenidos algunas veces no son prácticos en la clínica y el desafío es el de subtipificar a los pacientes en una enfermedad que progresa y cambia con el tiempo⁴.

En la última década se ha incrementado el uso de análisis sistemáticos de bases de datos (minería de datos) para la subtipificación motora y no motora en la EP³. Si bien los métodos estadísticos utilizados son novedosos, estas técnicas se ven afectadas por el

diseño del estudio (p. ej., estudios transversales), el tamaño de la muestra y la falta de reproducibilidad de los resultados en otras cohortes. Para poder lograr un mejor análisis y en teoría poder abarcar todo el espectro clínico heterogéneo de la EP, se requieren bases de datos grandes con seguimiento longitudinal a largo plazo. A pesar de la gran variedad de subgrupos que se han reportado en la literatura médica⁵⁻¹¹, existe una designación de subtipos incluida en la mayoría de los estudios y un consenso general de que los pacientes se clasifican en TD y PIGD. Aquellos pacientes que no se ajustan a estos dos tipos se categorizan como en un subtipo indeterminado (IG).

En un estudio reciente analizamos la base de datos del *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), que incluye pacientes con diagnóstico temprano¹². En dicho estudio, utilizamos los puntajes motores de la MDS-UPDRS para realizar un análisis de agrupación correlacional jerárquica. El análisis encontró cinco subtipos motores, incluyendo un subtipo de TD, otro de PIGD y un tercero de IG. El subtipo IG se subdividió en tres grupos: uno con predominio axial, otro con predominio apendicular y el último con predominio rigidez. Además, el análisis mostró que, en aproximadamente la mitad de los pacientes, el subtipo TD

cambiaba lentamente con el paso del tiempo hacia el subtipo PIGD dentro de los primeros cinco años del diagnóstico.

En el presente estudio utilizamos el ReMePARK para analizar al grupo de pacientes con el mismo método con el fin de buscar subtipos motores para determinar su frecuencia. Además, analizamos si estos subtipos motores se mantienen estables o se modifican con la mayor duración de la enfermedad. Con esto también buscamos validar el modelo analítico estadístico en otra población.

Métodos

El presente es un estudio de cohorte en el que utilizamos la base de datos ReMePARK de pacientes mexicanos con EP¹³. Los pacientes de dicho registro proporcionaron consentimiento informado previamente. El ReMePARK es un registro nacional longitudinal de pacientes con EP de investigación clínica que proporciona información sobre las características demográficas, clínicas y funcionales de los pacientes. Los criterios de inclusión en el presente estudio fueron: individuos diagnosticados con EP por un neurólogo entrenado en trastornos del movimiento y con una fecha estimada de inicio de los síntomas documentada. Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron tratamiento con estimulación cerebral profunda.

Documentamos los puntajes de todas las variables de la parte III (exploración motora) y las variables 10 (temblor), 11 (levantarse de la cama, asiento del coche o sillón), 12 (caminar y equilibrio) y 13 (congelamientos o bloqueos) de la parte II de la MDS-UPDRS durante todas las visitas de todos los pacientes. El método analítico utilizado fue el mismo del trabajo antes mencionado, en el que se empleó una agrupación correlacional jerárquica *no a priori* de las puntuaciones de las variables mencionadas. El algoritmo sistemático utilizado identifica o agrupa las variables más correlacionadas por grupos utilizando los datos de todas las visitas (puntos de tiempo). Los subtipos se asignaron usando las tasas de las puntuaciones secundarias (puntuación media de los elementos de la MDS-UPDRS dentro de una categoría de subtipo) y los criterios de corte validados (ver sección «Métodos» de Eisinger, et al., 2017)¹⁴. De los 197 pacientes incluidos en el análisis para determinar agrupaciones, con un promedio de duración de la enfermedad de 4.99 años y un máximo de 16 visitas, se encontraron los siguientes subtipos (agrupaciones): TD, PIGD e IG. Dentro del IG, se identificaron tres subgrupos, que fueron nombrados

Tabla 1. Variables utilizadas para el análisis sistemático obtenidas de la MDS-UPDRS

Subtipo	Ítem MDS-UPDRS
TD	2.10, 3.29 (cabeza, ESD, ESI, EID, EII)
IG	
DAx	3.18, 3.19
DAP	3.23 (D, I), 3.24 (D, I), 3.25 (D, I), 3.26 (D, I), 3.31
RD	3.22 (cuello, ESD, ESI, EID, EII)
PIGD	2.11, 2.12, 2.13, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30

D: derecha; I: izquierda; ES: extremidad superior; EI: extremidad inferior.

de acuerdo con las variables de la MDS-UPDRS: dominante axial (DAx), dominante apendicular (DAP) y rigidez dominante (RD) (Tabla 1).

Para analizar posibles cambios de subtipos a lo largo del tiempo, se utilizó el puntaje obtenido durante la evaluación en *off* medicamentosa de la MDS-UPDRS en todas las visitas clínicas. Para determinar si los pacientes permanecían a lo largo del tiempo en el mismo subtipo clasificado en su primera visita (grupo consistente) o si cambiaban a otro (grupo inconsistente), los subtipos o agrupaciones se calcularon en cada punto de tiempo (visita clínica) para cada paciente, y a los individuos se les asignó el subtipo apropiado, si existía alguno. De los 197 individuos del estudio, observamos que 77 (39%) cambiaban el subtipo a lo largo del seguimiento (grupo inconsistente). En ellos calculamos el percentil 25 de la duración media del tiempo hasta que se produjo un cambio de subtipo. Un total de 120 (60.1%) pacientes (grupo consistente) mantuvieron un único subtipo durante todo el seguimiento. Este valor se utilizó para definir el tiempo mínimo necesario entre el primer y el último punto de tiempo registrado para definir el subconjunto que presenta un subtipo estable. Analizamos las proporciones medias de diferentes categorías de subtipos a lo largo del tiempo, así como el temblor y las puntuaciones de PIGD. Usamos la prueba de la χ^2 y la de regresión lineal con niveles de significancia establecidos en $p = 0.05$ usando el *software* R (www.cran.r-project.org).

Resultados

De los 197 pacientes, 77 (39%) se consideraron como grupo inconsistente y 120 (60.1%) como grupo consistente durante el seguimiento. De los pacientes del grupo inconsistente, las frecuencias de los subtipos

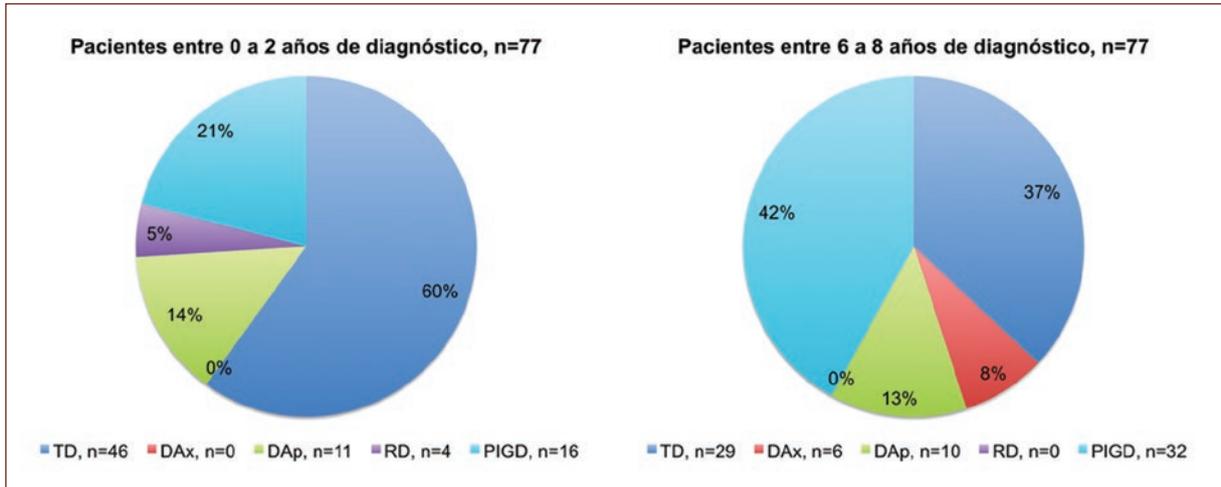


Figura 1. Comparación de frecuencias de subtipos motores al inicio y a varios años del diagnóstico. Se observa un predominio del subtipo motor tremorígeno en los primeros años de diagnóstico (imagen de la izquierda). Al compararse con la imagen de la derecha, a los 6-8 años del diagnóstico, se observa una disminución en la frecuencia del grupo TD (del 60 al 37%) y un aumento en la frecuencia del subtipo PIGD (del 21 al 42%). El subtipo PIGD dobla su frecuencia con el tiempo.

a los 0-2 años de diagnóstico fueron las siguientes: el 60% (46/77) de los pacientes estaban clasificados como TD, el 0% como DAx, el 14% (11/77) como DAp, el 5% (4/77) como RD y el 21% (16/77) como PIGD.

La regresión lineal demostró que los subtipos incrementaron (empeoraron) con la duración de la enfermedad ($p < 0.05$). Las frecuencias de los subtipos a los 6-8 años de diagnóstico fueron las siguientes: 37% (29/77), TD; 8% (6/77), DAx; 13% (10/77), DAp; 0%, RD, y 42% (32/77), PIGD (Figs. 1 y 2).

Discusión

En el presente estudio se realizó un análisis por conglomerados de una cohorte longitudinal de pacientes mexicanos (ReMePARK) con EP de 4.99 años de enfermedad. El objetivo principal fue encontrar subtipos motores y ver su progresión en el tiempo. El análisis inicial arrojó los mismos grupos previamente obtenidos de una cohorte americana¹⁴: un grupo con TD, otro con PIGD y un tercero indeterminado, que incluye tres subgrupos: DAp, DAx y RD. En la [tabla 2](#) comparamos las frecuencias de subtipos encontradas en el estudio PPMI con las frecuencias del ReMePARK. Con ello demostramos la reproducibilidad de las técnicas sistemáticas anteriores para la subtipificación motora en la EP basadas en evaluaciones motoras simples obtenidas de la MDS-UPDRS. A diferencia de otros estudios³, en los que se utilizan variables poco prácticas en la clínica (progresión rápida, inicio joven,

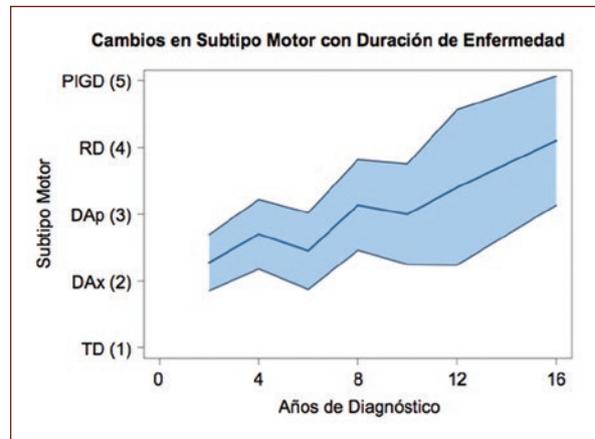


Figura 2. Progresión de los subtipos motores con el tiempo. En esta figura podemos observar la progresión lineal de los subtipos motores. Existe una tendencia hacia el cambio de subtipo motor con la duración de la enfermedad.

etc.), la subtipificación que empleamos basada en evaluaciones clínicas y ubicuas obtenidas por la MDS-UPDRS puede simplificar los procedimientos de subtipificación y conducir a categorías con interpretación clínica directa. Es importante tomar en cuenta que con este método los subtipos obtenidos dependen de la evaluación clínica obtenida por el médico examinador. Lo ideal es que sea un médico entrenado en trastornos del movimiento.

También hemos demostrado que con esta técnica de análisis por conglomerados jerárquico *no a priori* un

Tabla 2. Comparación de subtipos encontrados por análisis sistemático por conglomerados de la cohorte PPMI con la cohorte ReMePARK

Duración de la enfermedad	Cohorte PPMI (n = 423)	Cohorte ReMePARK (n = 197)
	De 0 a 0.5 años	De 0 a 2 años
TD	59.3%	60%
PIGD	21.4%	21%
Indeterminado		
DAx	3.9%	0%
DAp	11.7%	14%
RD	3.6%	5%
Duración de la enfermedad	De 4 a 4.5 años	De 6 a 8 años
TD	40.6%	37%
PIGD	35.9%	42%
Indeterminado		
DAx	1.6%	8%
DAp	10.9%	13%
RD	10.9%	0%

grupo de pacientes pertenece a subtipos motores cambiantes con el tiempo. En este caso fue del 40%, similar a lo reportado en el estudio previo de la cohorte PPMI, en el que se encontró que el 45% de los pacientes permanecían en un subtipo constante a lo largo del tiempo¹². Sin embargo, en un estudio reciente que empleaba la cohorte de la Universidad de Florida, de más de 2,300 pacientes con EP, encontramos que el 91% de éstos pertenecían al grupo inconsistente o cambiante (datos aún no publicados). Factores como el número de pacientes, la duración de la enfermedad o el seguimiento a largo plazo pudieran influir en las diferencias reportadas.

También observamos que las proporciones relativas de los subtipos motores encontrados cambiaron de un análisis inicial, con promedio de 0-2 años de diagnóstico, a un análisis posterior, con promedio de 6-8 años de diagnóstico, esto replicando a lo reportado en el estudio previo (Tabla 2). De acuerdo a lo anterior, en un periodo de 6-8 años, las proporciones relativas del subtipo de TD disminuyeron de un 60 al 37%, las del PIGD aumentaron de un 21 al 42%, el predominio axial aumentó del 0 al 8% y el predominio de la rigidez disminuyó del 5 al 0%; sin cambios en el predominio apendicular. En general, los resultados refuerzan la noción previamente

propuesta de que hay un subgrupo de pacientes en quienes los subtipos motores de la EP pueden cambiar/ progresar con el tiempo. A este respecto, los métodos de subtipificación basados únicamente en la presentación clínica en el momento del diagnóstico pueden erróneamente clasificar a un individuo durante todo el curso de su enfermedad, en comparación a los enfoques que consideran los cambios en los síntomas motores predominantes a lo largo del tiempo. Los médicos e investigadores que siguen a pacientes con EP durante muchos años deben tener muy presente esta idea.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, los puntos de tiempo se calculan en referencia a la aparición estimada de los síntomas, en comparación con las fechas exactas del diagnóstico. En segundo lugar, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, el número de puntos de datos en cada seguimiento puede ser inconsistente, y disminuyó notablemente con el tiempo. Los estudios prospectivos que siguen grandes cohortes en visitas programadas de manera regular proporcionarán mayor información y una validación crucial de nuestros resultados.

Aún quedan muchas preguntas por contestar como, por ejemplo, ¿cuál es el impacto de factores como la genética, el ambiente, el tratamiento médico o quirúrgico en la asignación del subtipo y la progresión de la enfermedad?, ¿cuáles son las características de aquellos pacientes que permanecen constantes a lo largo del tiempo?, ¿podríamos encontrar factores predictivos para saber quiénes modificarán de subtipo? o ¿cómo podríamos incorporar esta información a los estudios clínicos, principalmente de neuroprotección? Definitivamente, estudios prospectivos futuros podrían explorar factores asociados o terapias que eviten que estos individuos progresen o cambien hacia un subtipo PIGD.

Conclusiones

Nuestros datos longitudinales replican los resultados obtenidos en el estudio previo encontrando cinco subtipos motores en la EP. También encontramos cambios de subtipos en relación con la duración de la enfermedad. Ello sugiere fuertemente que existe un grupo de pacientes que inicia con un subtipo motor de tipo TD y cambia con el tiempo hacia una designación del subtipo PIGD. Sin embargo, también existe un grupo de pacientes que permanecen en el mismo subtipo a lo largo del tiempo. Con ello validamos el método analítico sistemático por conglomerados utilizado en dos poblaciones diferentes. Este método analítico puede ser de gran utilidad en la práctica clínica.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relevantes para este artículo de revisión.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer la ayuda de la base de datos ReMePARK, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Bibliografía

1. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Fahn S, Tolosa E. Two-hundred years later: is Parkinson's disease a single defined entity? *Rev Invest Clin.* 2017;69(6):308-13.
2. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):454-62.
3. Van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord.* 2010;25(8):969-78.
4. Simuni T, Caspell-García C, Coffey C, Lasch S, Tanner C, Marek K, et al. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28:62-7.
5. Van Rooden SM, Visser M, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Motor patterns in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov Disord.* 2009;24(7):1042-7.
6. Graham JM, Sagar HJ. A data driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord.* 1999;14(1):10-20.
7. Erro R, Vitale C, Amboni M, Picillo M, Moccia M, Longo K, et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One.* 2013;8(8):e70244.
8. Everitt B, Landau S, Leese M, Stahl D. *Cluster analysis.* Chichester: Wiley, 2011.
9. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132(Pt 11):2947-57.
10. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord.* 2016;31(7):957-61.
11. Mu J, Chaudhuri KR, Bielza C, de Pedro-Cuesta J, Larranaga P, Martínez-Martín P. Parkinson's disease subtypes identified from cluster analysis of motor and non-motor symptoms. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:301.
12. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):629-35.
13. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I, Zuñiga-Ramírez C, Otero-Cerdeira E, et al. [Profile characterization of Parkinson's disease in Mexico: ReMePARK study]. *Gac Med Mex.* 2013;149(5):497-501.
14. Eisinger RS, Hess CW, Martínez-Ramírez D, et al. Motor subtype changes in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;43:67-72.

Características clínicas y genético-moleculares de la enfermedad de Huntington en pacientes costarricenses: experiencia de 14 años de diagnóstico molecular

Melissa Vásquez-Cerdas¹, Fernando Morales-Montero² y Patricia Cuenca-Berger²

¹Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, Costa Rica; ²Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, Costa Rica

Resumen

Introducción: La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo hereditario, caracterizado por signos y síntomas motores, cognitivos y neuropsiquiátricos, causado por una expansión del trinucleótido citosina-adenina-guanina (CAG) en el gen *HTT*. Es el trastorno neurológico monogénico más común en los países desarrollados, con una prevalencia de 10.6-13.7/100,000 habitantes (población caucásica). **Objetivo:** Presentar un resumen descriptivo y actualizado de los resultados de estudios genéticos sobre la HD en Costa Rica realizados desde 2004. **Métodos:** Se realizó un diagnóstico molecular a pacientes con diagnóstico clínico o sospechoso de HD y a familiares asintomáticos con el 50% de riesgo. Se les brindó asesoramiento genético. **Resultados:** En 2004 se logró implementar el diagnóstico molecular de la HD en el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), pues antes de 2004 sólo se hacía diagnóstico clínico. Desde 2004 hasta la fecha, el diagnóstico molecular se ha realizado a 135 personas. De éstas, 56 tenían un diagnóstico clínico o sospechoso de Huntington; sin embargo, sólo se encontró la mutación en 33 de ellas. Las restantes 79 personas corresponden a familiares en riesgo, y de éstas sólo 22 resultaron ser portadoras de la mutación (asintomáticas en el momento de la toma de la muestra). Así, desde que se implementó el diagnóstico molecular hasta la fecha hemos identificado a 55 personas con la mutación: 35 mujeres (64%) y 20 hombres (36%). Las características clínicas y genético-moleculares de la HD en pacientes costarricenses son similares a las de otras poblaciones. **Conclusiones:** El diagnóstico molecular permite prevenir la ocurrencia y recurrencia de esta enfermedad. Además, es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de enfermedades similares. El diagnóstico presintomático cubre las siguientes expectativas de las personas: aliviar la incertidumbre, planear el cuidado de la salud y conocer si los hijos tienen riesgo.

Palabras clave: Costa Rica. Enfermedad de Huntington. Diagnóstico molecular. Genética.

Correspondencia:

Melissa Vásquez-Cerdas

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA)

Universidad de Costa Rica

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

C.P. 2060, San José, Costa Rica

E-mail: melissa.vasquez@ucr.ac.cr

Fecha de recepción: 22/01/2018

Fecha de aceptación: 08/05/2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000003

Disponible en internet: 13-11-2018

Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):9-18

www.revexneuroci.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical, genetic and molecular characteristics of Huntington's disease in Costa Rican patients: experience of 14 years of molecular diagnosis

Abstract

Objective: The aim is to present a descriptive and updated summary of the results of clinical and genetic studies of Huntington's disease in Costa Rica, carried out since 2004. **Methods:** Molecular diagnosis was carried out in patients with clinical diagnosis or suspect of Huntington's disease, and their asymptomatic relatives at 50% risk. Patients received genetic counseling. **Results:** In 2004 the molecular diagnosis of Huntington's disease in Health Research Institute was implemented, because before 2004 only clinical diagnosis was done. From 2004 to date, the molecular diagnosis was made to 135 people. Of these individuals, 56 had a clinical or suspected diagnosis of Huntington. However, the mutation was found only in 33 of these patients (mutation carriers). The remaining 79 people are relatives at risk and of these, only 22 people were found to be carriers of the mutation (asymptomatic at the moment of sampling). Thus, since the molecular diagnosis was implemented, we have identified 55 people with the mutation; 35 women (64%) and 20 men (36%). Clinical and molecular genetic characteristics of Costa Rican Huntington's disease patients are similar to other populations. **Conclusions:** The molecular diagnosis can prevent the occurrence and recurrence of Huntington's disease. There are other diseases similar to Huntington's disease, therefore, molecular diagnosis is a helpful tool in order to establish the proper clinical diagnosis. Accordingly to our experience, presymptomatic testing fully addresses the following individual's expectancies: uncertainty relief, knowledge of the risk of transmitting the disease to their children and health care planning in the coming years.

Key words: Costa Rica. Huntington's disease. Molecular Diagnosis. Genetic.

Introducción

La HD es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante caracterizado por signos y síntomas motores (corea, distonía, parkinsonismo), cognitivos y neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad, apatía, agresividad). La pérdida neuronal progresiva de células dentro del circuito corteza-estriado-tálamo-corteza, principalmente en el estriado (núcleo caudado y putamen), conduce a esta presentación clínica¹.

Es el trastorno neurológico monogénico más común en los países desarrollados, con una prevalencia en la población caucásica (oeste de Europa) de 10.6-13.7 casos por cada 100,000 habitantes^{2,3}, aunque algunas poblaciones tienen una frecuencia más alta⁴. La HD es causada por una mutación que consiste en una expansión inestable del trinucleótido CAG, el cual está localizado cerca del extremo 5' en el exón 1 del gen *HTT*, ubicado en el cromosoma 4 (4p16.3)⁵. La repetición es polimórfica en la población general, presentando entre 6 y 35 CAG, mientras que los individuos afectados de HD presentan 40 o más repeticiones CAG⁶.

Desde que en 1983 se localizó el gen asociado a la HD en el cromosoma 4⁷, se iniciaron los protocolos para el diagnóstico molecular por estudios de ligamiento; pero no fue hasta que se descubrió la mutación, en 1993⁵, que se pudo hacer un diagnóstico molecular preciso. El curso de la enfermedad es progresivo e incurable, y dado que por el momento los tratamientos se dirigen a reducir la sintomatología, el diagnóstico molecular y el

respectivo asesoramiento genético son sumamente importantes. En Costa Rica, los servicios de neurología de los hospitales nacionales no realizan este tipo de estudios moleculares, por lo cual remiten muchos de los casos al INISA. El objetivo de este manuscrito es presentar un resumen descriptivo y actualizado de los resultados de los estudios genéticos sobre la HD en Costa Rica realizados desde el año 2004.

Métodos

Estudio original, descriptivo y actualizado de los resultados de los estudios genéticos sobre la HD en Costa Rica.

Población de estudio

Sujetos costarricenses con un diagnóstico clínico o sospechoso de HD referidos por un neurólogo, además de familiares con riesgo de presentar la mutación que causa la HD.

A cada individuo con diagnóstico clínico o sospechoso de HD, así como a sus familiares, se les explicó al detalle las características clínicas y genéticas de la enfermedad. Se les informó sobre el patrón de herencia, sus niveles de riesgo, el significado del estudio genético y finalmente se les consultó sobre la necesidad e interés de contar con los beneficios que ofrece el diagnóstico molecular de la HD, tanto el diagnóstico confirmatorio (para pacientes con diagnóstico clínico de la HD) como

el presintomático (para individuos asintomáticos con el 50% de riesgo de padecer la HD). Las personas que aceptaron realizarse el diagnóstico molecular firmaron la fórmula de consentimiento informado aprobada por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica.

Diagnóstico molecular

EXTRACCIÓN DE ADN

Una vez firmada la fórmula de consentimiento, a cada sujeto se le tomó una muestra de sangre periférica, de donde se obtuvo el ADN a partir de leucocitos mediante extracción con fenol-cloroformo, según los procedimientos habituales⁸.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA Y ELECTROFORESIS

Inicialmente, para determinar el número de las repeticiones CAG se realizaba la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando el protocolo descrito por Warner, et al.⁹, con algunas modificaciones, usando los iniciadores HD1 y HD3, que amplifican selectivamente las repeticiones CAG. Luego, los productos de la PCR se sometían a una electroforesis sobre geles de poliacrilamida desnaturalizante al 6% en *buffer* TBE 1X pH de 8.0 por un periodo de 2 h y 50 min, para determinar el tamaño absoluto de los fragmentos. Los fragmentos eran visualizados mediante el método de tinción con nitrato de plata. A partir de 2013 se implementó un nuevo protocolo para determinar el número de repeticiones CAG usando el protocolo de PCR descrito por Liu, et al.,¹⁰ también con algunas modificaciones.

PURIFICACIÓN Y SECUENCIACIÓN DEL ADN

Tras seguir el protocolo de Liu, et al.¹⁰, 20 μ l de los productos de la PCR se corrieron en geles de agarosa (Top visión, Fermentas) al 2%, teñidos con gel red (Fermentas), en *buffer* TBE 0.5X pH de 7.7 durante 3 h a 100 V. Los productos de la PCR fueron extraídos del gel y purificados utilizando el *kit* QIAquick Gel Extraction (QIAGEN). Posteriormente, los productos purificados se secuenciaron usando el *kit* Big Dye V3.1 (Applied Biosystems) en un secuenciador automático ABI PRISM 377 (Applied Biosystems). Las secuencias fueron analizadas con el programa 4Peaks (mekentosj.com) con el fin de determinar el número exacto de repeticiones CAG.

Asesoramiento y elaboración de material informativo y educativo

A todos los pacientes y familiares asintomáticos se les brindó asesoramiento genético. Se les habló del significado del estudio genético, la causa de la enfermedad, los síntomas clásicos y su progresión, el patrón de herencia, los riesgos reproductivos, los intervalos de repeticiones y su significado, etc. También se elaboraron y entregaron panfletos con información sobre diferentes temas relacionados con la HD, como nutrición, cuidado dental, fisioterapia, cuidados del paciente con HD, consejos para los cuidadores de pacientes, entre otros.

Resultados

En 2002 se comenzaron a realizar los primeros experimentos en el INISA para la implementación y aplicación del diagnóstico molecular de la HD en Costa Rica; y ya para el año 2004 se logró optimizar el diagnóstico molecular de la HD. Desde 2004 hasta el día de hoy, el diagnóstico molecular se ha realizado a 135 personas. De éstas, 56 tenían un diagnóstico clínico o sospechoso de HD; sin embargo, la mutación HD se identificó únicamente en 33 pacientes (portadores de la mutación). Las restantes 79 personas corresponden a familiares en riesgo, y de éstas sólo 22 resultaron ser positivas (portadoras de la mutación), aunque asintomáticas en el momento del estudio. Por lo tanto, desde que se implementó el diagnóstico molecular hasta la fecha hemos identificado a 55 personas con la mutación HD: 35 mujeres (64%) y 20 hombres (36%). Los pacientes con la HD se encuentran distribuidos a lo largo de todo el territorio nacional, concentrándose la mayoría de ellos en el Valle Central. En tres de las familias se concentra el mayor número de afectados (27 de 55). Las características moleculares de estos 55 individuos positivos para la mutación se pueden observar en la [tabla 1](#).

Las características clínicas y genético-moleculares de la HD en pacientes costarricenses son similares a las de otras poblaciones. Todas las personas en las que se encontró la mutación resultaron ser heterocigotas, con un alelo normal y un alelo expandido. El número de repeticiones CAG en los alelos mutados se encuentra entre 40 y 55 CAG, excepto en un caso, en el cual se encontró que portaba 125 repeticiones CAG. Los alelos mutados tienen en promedio 46.5 repeticiones

Tabla 1. Características moleculares de 55 individuos costarricenses con la mutación HD

Código del individuo	Sexo	Transmisión	Edad de inicio (años)	Número de CAG alelo normal	Número de CAG alelo expandido
HD1	F	Paterna	40	17	46
HD2	M	Materna	39	27	46
HD3	F	Materna	Asintomática	28	49
HD4	F	Materna	Asintomática	28	46
HD5	M	Paterna	30	16	50
HD6	M	Paterna	30	26	48
HD13	F	Paterna	20	19	55
HD19	F	Materna	41	14	47
HD22	F	Materna	Asintomática	17	43
HD23	M	Paterna	25	15	55
HD26	M	Materna	53	17	42
HD27	M	Paterna	Asintomático	17	42
HD28	M	Materna	53	26	42
HD29	F	Paterna	Asintomática	17	47
HD30	F	Materna	Asintomática	17	43
HD34	F	Paterna	28	26	47
HD37	M	Paterna	40	28	46
HD38	F	Paterna	40	17	46
HD42	F	Paterna	37	17	53
HD47	M	Materna	65	24	44
HD55	F	Paterna	57	19	44
HD58	M	Materna	Asintomático	15	43
HD59	F	Paterna	45	19	43
HD62	M	Materna	Asintomático	26	42
HD68	F	Materna	46	17	44
HD71	F	Paterna	40	17	43
HD73	F	Materna	40	21	41
HD76	M	Paterna	32	18	42
HD79	M	Paterna	40	21	45
HD87	F	Materna	Asintomática	18	40
HD93	F	Desconocida	65	17	40
HD94	M	Paterna	40	17	41
HD95	F	Paterna	Asintomática	23	46
HD96	F	Paterna	Asintomática	17	49
HD97	M	Materna	Asintomático	19	41

(Continúa)

Tabla 1. Características moleculares de 55 individuos costarricenses con la mutación HD (*Continuación*)

Código del individuo	Sexo	Transmisión	Edad de inicio (años)	Número de CAG alelo normal	Número de CAG alelo expandido
HD102	F	Paterna	45	30	45
HD103	F	Materna	49	17	47
HD104	M	Materna	43.5	17	46
HD107	F	Paterna	7	27	125
HD108	M	Paterna	Asintomático	19	41
HD109	F	Paterna	Asintomática	19	40
HD110	F	Paterna	Asintomática	19	40
HD114	M	Paterna	18	21	55
HD118	M	Paterna	Asintomático	17	45
HD120	F	Paterna	35	17	44
HD123	F	Materna	32	21	45
HD124	M	Materna	23	18	43
HD125	F	Paterna	33	18	48
HD126	F	Materna	48	17	43
HD129	F	Desconocida	43	22	46
HD131	F	Paterna	35	18	44
HD132	F	Materna	28	17	55
HD133	F	Desconocida	58	17	44
HD134	F	Desconocida	59	18	42
HD138	F	Paterna	39	17	41

F: Femenino; M: Masculino

CAG (standard deviation [SD] \pm 19.7), siendo el alelo más común el de 46 repeticiones CAG (14.5%). Los alelos normales más frecuentes presentan 17 (38.2%) y 19 repeticiones CAG (12.7%) (Figs. 1 y 2).

Para los pacientes sintomáticos (39 en total), la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 39.4 ± 12.7 años (entre 7 y 65 años). La mayoría de los individuos manifestaron o desarrollaron la enfermedad entre los 21 y 50 años, principalmente en la cuarta y quinta década de vida (Tablas 1 y 2). Hay tres casos de HD infanto-juvenil (≤ 20) en los que la transmisión fue por vía paterna y estuvieron asociados con tamaños de repeticiones grandes (Tablas 1 y 2).

La mutación fue inestable en el 69% de las transmisiones intergeneracionales (11/16) para las que se tienen datos. En seis de las transmisiones intergeneracionales (cuatro por vía paterna y dos por vía materna) un progenitor afectado heredó a su hijo(a) un alelo

mutado expandido, mientras que en las restantes cinco transmisiones (todas por vía materna) se heredó al hijo(a) un alelo con una contracción. En las otras cinco transmisiones, el tamaño de la mutación transmitida al hijo fue del mismo tamaño que tenía el progenitor. En general, los cambios son pequeños, de sólo unas pocas repeticiones CAG, a excepción de un caso (Tabla 3).

Durante estos años en los que se ha realizado el diagnóstico molecular en el INISA han surgido algunos casos importantes de mencionar:

- Caso infantil. Quizás es el más importante de destacar, pues es el primer caso de HD infantil en Costa Rica, confirmado mediante análisis genético-molecular en el INISA, referido por el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica y que publicamos en 2016¹¹. Se trata de una niña de siete años de edad que presentaba retraso global en el desarrollo psicomotor, problemas de lenguaje, problemas de aprendizaje,

Tabla 2. Distribución de los individuos afectados según la edad de inicio y la forma de presentación de la HD

Edad de inicio (años)	Número de individuos afectados (%)	Forma de presentación (según edad de inicio)
≤ 20	3 (8)*	HD infantil/juvenil
21-50	29 (74) [†]	HD clásica
> 50	7 (18)	HD de inicio tardío

* 1/3 pacientes ≤ 10 años.

[†]23/29 pacientes (79%) la manifestaron entre los 31 y 50 años.

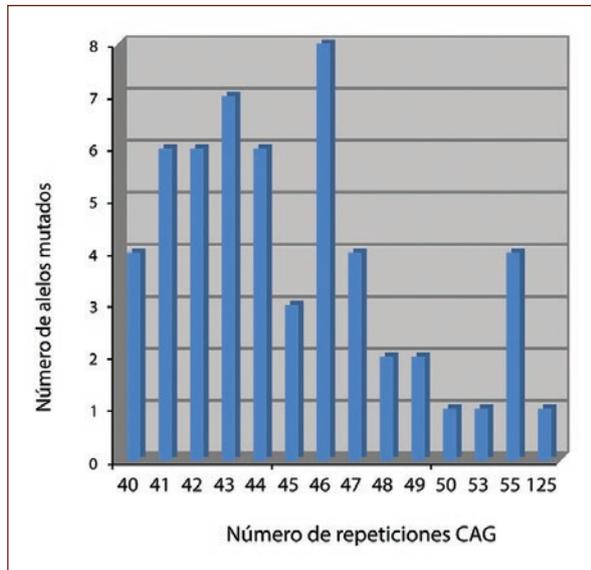


Figura 1. Distribución de repeticiones CAG en alelos mutados de individuos afectados con la HD.

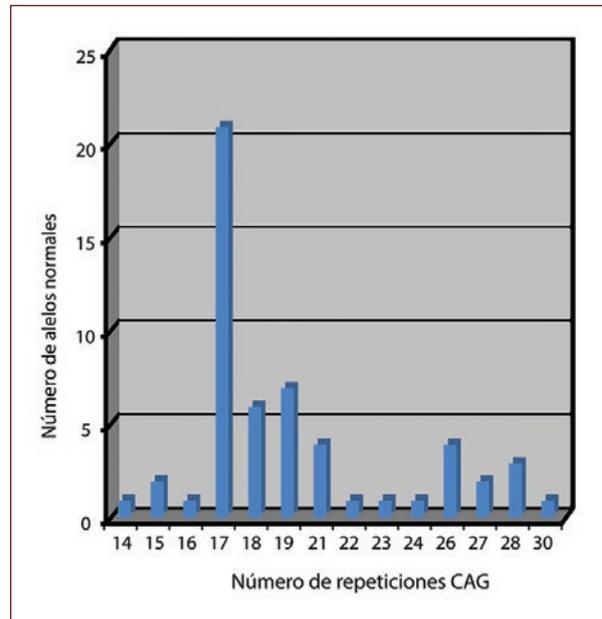


Figura 2. Distribución de repeticiones CAG en alelos normales de individuos afectados con la HD.

síndrome rígido-acinético y epilepsia. La resonancia magnética documentó atrofia difusa corticosubcortical, del cerebelo y ganglios de la base (caudado y putamen). Los análisis moleculares revelaron que la niña presentaba un alelo mutado de 125 repeticiones CAG, heredado de su padre, quien presentaba un alelo con 55 repeticiones CAG y presentó síntomas alrededor de a los 20 años de edad.

- Caso de inicio tardío (forma senil). Otro caso poco común y completamente opuesto al anterior es el de una mujer de 71 años valorada por cuadro coreico que inició a la edad de 65 años. Según indica el médico tratante (A. Parajeles, de la Clínica Bíblica) mediante comunicación personal, para los familiares lo más evidente era una sensación de «inquietud» en ambas piernas, aunque de predominio izquierdo, con lateropulsión de la marcha asociados a movimientos faciales tipo «tics». Los síntomas progresaron con caída fácil de objetos de las manos. En la primera

valoración neurológica, a los dos años de haberse iniciado los síntomas, eran evidentes los movimientos coreicos de las extremidades inferiores, en especial cuando se dejaban las piernas «suspendidas» en el borde de la camilla; además, presentaba hipotonía leve. Los movimientos no se exacerbaban con el ruido, y la marcha de puntillas y talones estaba conservada. No se tiene información con respecto a los cambios cognitivos. La paciente negó historia familiar de cuadros similares. La TC mostró discreta ventriculomegalia. No se enfatizó acerca del volumen de la cabeza del núcleo caudado. Debido al cuadro clínico que presentaba la paciente, en ese momento se recomendaron estudios genéticos para HD. El diagnóstico molecular indicó que la paciente posee un alelo de 17 y otro de 40 CAG. En la cita de control se observó respuesta parcial a los neurolépticos. Los movimientos de elevación de hombros y de ambas piernas se acentuaban al sentirse observada. El

Tabla 3. Relación del tamaño de la mutación entre progenitores e hijos(as)

Tamaño de la mutación en el progenitor	Tamaño de la mutación en el hijo(a)	Cambio intergeneracional (Número de CAG)	Transmisión
46 CAG	46 CAG	0	Materna
46 CAG	49 CAG	+3	Materna
46 CAG	46 CAG	0	Materna
47 CAG	43 CAG	-4	Materna
50 CAG	55 CAG	+5	Paterna
42 CAG	42 CAG	0	Paterna
42 CAG	47 CAG	+5	Paterna
47 CAG	43 CAG	-4	Materna
55 CAG	125 CAG	70	Paterna
44 CAG	42 CAG	-2	Materna
43 CAG	43 CAG	0	Materna
46 CAG	40 CAG	-6	Materna
40 CAG	41 CAG	+1	Materna
46 CAG	46 CAG	0	Paterna
46 CAG	49 CAG	+3	Paterna
46 CAG	43 CAG	-3	Materna

cuadro motor ha ido progresando con deterioro cognitivo evidente en la prueba del reloj, trastorno del lenguaje tipo disartria e hiporexia con pérdida de peso secundaria.

- Caso de alelo intermedio (IA). También encontramos el caso de un hombre asintomático que presenta alelos de 17 y 29 repeticiones CAG, es decir, posee un IA (los IA tienen entre 27 y 35 CAG).

Discusión

Los resultados de los análisis moleculares realizados en estos 14 años muestran una distribución del número de repeticiones CAG dentro de los intervalos previamente reportados en otras poblaciones a nivel mundial¹²⁻¹⁸. Al igual que a nivel mundial, nosotros también observamos que los alelos normales más comunes poseen 17 y 19 repeticiones CAG. Al ser una enfermedad autosómica dominante, los varones y las mujeres son afectados por igual y el riesgo de transmitir el gen a la descendencia es del 50%.

La edad de inicio de la HD, definida como la manifestación de síntomas motores o neurológicos significantes,

es altamente variable. Por lo general se presenta entre los 30 y 50 años de edad (HD clásica), pero puede presentarse tanto en jóvenes como en adultos mayores¹⁹.

La distribución de los pacientes costarricenses (Tabla 2) coincide con los porcentajes de las cuatro formas de presentación de la HD que se han descrito, las cuales dependen de la edad de inicio de los síntomas:

- HD clásica (30-50 años de edad), que representa la mayoría de los casos (~ 70%).
- HD de inicio tardío (> 50 años de edad), que representa aproximadamente el 20% de los casos.
- HD juvenil (JHD) (\leq 20 años de edad), que representa el 5-10% de los casos.
- HD infantil (< 10 años de edad), que representa 1-3% de los casos con HD.

Es importante mencionar que la edad de inicio de la enfermedad se basa en la información provista por el paciente o un familiar cercano²⁰. El factor fundamental que influencia la edad de inicio en la HD es el número de repeticiones CAG. Las expansiones entre 40 y 50 repeticiones CAG son vistas con frecuencia en personas en quienes la enfermedad se presenta entre los 30 y 50

años (HD clásica), mientras que las formas infanto-juveniles se manifiestan, por lo general, cuando se sobrepasan las 55-60 repeticiones. Existe una fuerte asociación entre la longitud de la repetición CAG y la edad de aparición de la enfermedad; cuantas más repeticiones se tengan, más pronto aparece la enfermedad^{12,21}.

Un alelo con expansiones CAG puede expandirse, contraerse o permanecer estable cuando es transmitido de un padre/madre a un hijo(a). Aunque las expansiones y contracciones son comunes en las transmisiones maternas y paternas, se ha visto que en el 70-80% de los pacientes con JHD, la transmisión es por vía paterna y se asocia con tamaños de repeticiones muy grandes²². Así, el sexo del progenitor transmisor es uno de los elementos más importantes que influyen en la estabilidad de los alelos en la HD. Aunque por el momento no se tiene certeza de cuándo ocurre la expansión, se señala a la gametogénesis como la fuente principal de la inestabilidad; sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular exacto que causa grandes expansiones durante la gametogénesis en los varones²³.

La HD es un trastorno raro, y aún más rara en una presentación a edad temprana, como el caso infantil que mencionamos y que reportamos previamente¹¹. En adultos, la HD se caracteriza principalmente por movimientos involuntarios (corea), cambios de personalidad y demencia. En los niños, la corea es muy rara como síntoma de presentación, y por el contrario en ellos predomina la bradiquinesia, rigidez de las extremidades y el tronco, disfagia, disartria, distonía y crisis epilépticas. Además, se presenta deterioro cognitivo, retraso del habla y el lenguaje, y son comunes los trastornos o problemas de conducta, que han llevado a diagnósticos erróneos como, por ejemplo, déficit de atención con hiperactividad^{20,22,24-28}.

En el caso que presentó un inicio tardío de la enfermedad, vemos que, en contraste con el caso infantil, hay un predominio de la clínica coreica, mientras que la función cognitiva se mantuvo relativamente conservada hasta edad avanzada. Es importante recalcar además que el número de repeticiones que presenta la paciente es de 40 CAG, el número más bajo de repeticiones dentro del intervalo de alelos HD con penetrancia completa. Según las correlaciones clínicas en la HD, cuanto menor número de repeticiones, más leves son los síntomas y aparecen a edades más tardías. A pesar de que la paciente y sus familiares negaron antecedentes familiares con cuadros similares, fue importante realizar el diagnóstico molecular de HD para dar con el diagnóstico clínico correcto, debido principalmente a

que la paciente presentaba una corea senil aparentemente esporádica y se podía haber pensado que los síntomas eran parte del proceso normal de envejecimiento. Hay que recordar que una historia familiar negativa o desconocida no excluye una enfermedad hereditaria como la HD, pues los padres afectados pueden haber fallecido antes de llegar a la edad de inicio de los síntomas o pueden aparecer clínicamente como no afectados debido a fenómenos como penetrancia reducida o a la presencia de un IA.

En cuanto al caso que presentó un IA (29 repeticiones CAG), es importante resaltar que estos casos son poco frecuentes. La prevalencia de IA varía del 1.5 al 5.8%, tanto en la población general como en familias con HD²⁹. La probabilidad de que un IA se expanda dentro del intervalo de penetrancia completa depende de varios factores, que incluyen: el género del padre transmisor, el tamaño del alelo, la configuración molecular de la región alrededor de las repeticiones CAG y su haplotipo. El riesgo puede ser tan alto como del 6-10% para alelos paternos portando 35 repeticiones CAG^{30,31}. En la actualidad, los IA no se consideran asociados con el fenotipo HD, es decir, se dice que las personas con un IA no desarrollan la enfermedad. Sin embargo, ha ido emergiendo evidencia de que algunos individuos con IA podrían desarrollar manifestaciones neuropatológicas y clínicas, de inicio tardío, similares a las de la HD. Es posible que los IA se presenten como un endofenotipo con potencial de manifestaciones clínicas subsecuentes^{32,33}. En relación con esto, también se han encontrado signos clínicos leves en pacientes con IA en otras enfermedades causadas por mutaciones inestables, tales como ataxia espinocerebelosa (SCA) de tipo 2 y síndrome del cromosoma X frágil^{34,35}. Por lo tanto, todavía existe controversia sobre las consecuencias clínicas de los IA en la HD y sus implicaciones en el asesoramiento genético.

De todos los casos clínica o patológicamente definidos como HD, muchos resultaron negativos para la expansión CAG, es decir, que no tienen la mutación que causa la HD. Esto refleja que existen cuadros clínicos que presentan trastornos del movimiento y que podrían confundirse con la HD, por lo que en estos casos el diagnóstico molecular es de gran ayuda para establecer un diagnóstico clínico correcto. Estos casos negativos son conocidos como fenotipos similares a la HD (*HD like Huntington* [HDL]) o fenocopias HD. Hasta la fecha, hay cuatro fenocopias, conocidas como HDL1, HDL2, HDL3 y HDL4. Asimismo, existen otras enfermedades que presentan fenotipos similares a la HD, como la atrofia dentatorubral palidolouisiana (DRPLA)³⁶. En



Figura 3. Panfletos informativos y educativos sobre la HD.

nuestro caso, los pacientes sintomáticos que han resultado negativos para la HD, y que han dado su consentimiento, se están tamizando actualmente para las mutaciones que causan la HDL2 y HDL4 (SCA17), que son las fenocopias más comunes, así como para otras enfermedades, como DRPLA, SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6, con el fin de contribuir a la correcta clasificación de estos pacientes y optimizar su manejo clínico.

Es importante mencionar que los estudios genéticos de la HD en el INISA^{37,38} a lo largo de los años se han complementado también con el desarrollo de una propuesta de intervención fisioterapéutica en el hogar³⁹, pues la terapia física, como parte de un tratamiento interdisciplinario y mediante la optimización de la aptitud física a través del ejercicio, es capaz de mejorar los signos y síntomas, y por ende la funcionalidad, independencia y calidad de vida del paciente con la HD⁴⁰. Asimismo, la elaboración de material informativo y educativo (Fig. 3) ha sido de mucha ayuda, ya que ha llenado un vacío de información.

Conclusiones

Hay que tener claro que estos diagnósticos moleculares no pueden predecir cuándo empezarán los síntomas ni cómo será la progresión de la enfermedad. La implementación del diagnóstico molecular de la HD en Costa Rica ha permitido dar a los pacientes y sus familias una clasificación clínica correcta, así como asesoramiento genético oportuno y adecuado. Esperamos que el diagnóstico molecular de la HD permita a mediano y largo plazo una disminución de la recurrencia de personas afectadas con esta enfermedad en el país.

Declaración de conflictos de interés

No hay ningún potencial conflicto de interés por parte de los autores.

Fuentes de financiamiento

A lo largo de los años han colaborado el Consejo Nacional para Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT) de Costa Rica, la Vicerrectoría de Investigación y la Vicerrectoría de Acción Social de la Universidad de Costa Rica.

Agradecimientos y colaboradores

A William Araya Hidalgo y Dayana Vargas Sanabria, del INISA, por su ayuda técnica. Al CONICIT y a la Vicerrectoría de Investigación y Vicerrectoría de Acción Social de la Universidad de Costa Rica.

Bibliografía

1. Novak M, Tabrizi S. Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol.* 2011;98:297-323.
2. Morrison P, Harding-Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet.* 2011; 80(3):281-6.
3. Evans SJ, Douglas I, Rawlins MD, Wexler NS, Tabrizi SJ, Smeeth L. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1156-60.
4. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The Incidence and Prevalence of Huntington's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disorders.* 2012;27(9):1083-91.
5. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell.* 1993;72:971-83.
6. Bean L, Bayrak-Toydemir P. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med.* 2014;16(12):e2.

7. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SM, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983;306(5940):234-8.
8. Straus WM. Preparation of genomic DNA from mammalian tissue. En: Ausubel FM, R Brent, RE Kingston, eds. *Current protocols in molecular biology*. New York: Wiley; 1988. 2.2.1-2.2.3.
9. Warner JP, Barron LH, Brock DJH. A new polymerase chain reaction (PCR) assay for the trinucleotide repeat that is unstable and expanded on Huntington's disease chromosome. *Mol Cell Probes*. 1993;7(3):235-9.
10. Liu Y, Shen Y, Li H, Wang H, Yang ZR, Chen Y, et al. Intergeneration CAG expansion in a Wuhan juvenile-onset Huntington disease family. *Neuroscience Bull*. 2007;23(4):198-202.
11. Vásquez M, Sevilla F, Gutiérrez A, Cuenca P, Morales F. Enfermedad de Huntington infantil: reporte del primer caso en Costa Rica confirmado por análisis molecular. *Neuroje*. 2016;29(2):18-25.
12. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*. 1993;4(4):398-403.
13. Sánchez A, Castellvi-Bel S, Mila M, Genis D, Calopa M, Jiménez D, et al. Huntington's disease: confirmation of diagnosis and presymptomatic testing in Spanish families by genetic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(6):625-7.
14. Alonso ME, Yescas P, Cisneros B, Martínez C, Silva G, Ochoa A, et al. Analysis of the (CAG)_n repeat causing Huntington's disease in a Mexican population. *Clin Genet*. 1997;51:225-30.
15. Lima e Silva T, Guerra H, Bertuzzo C, Lopes I. Molecular diagnosis of Huntington disease in Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(1):11-7.
16. Saleem Q, Roy S, Murgood U, Saxena R, Verma IC, Anand A, et al. Molecular analysis of Huntington's disease and linked polymorphisms in the Indian population. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(4):281-6.
17. Akbas F, Erginel-Unaltuna N. DNA testing for Huntington disease in the Turkish population. *Eur Neurol*. 2003;50(1):20-4.
18. The U.S.–Venezuela Collaborative Research Project. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(10):498-503.
19. Ross C, Aylward E, Wild E, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):204-16.
20. González-Alegre P, Affifi A. Clinical Characteristics of Childhood-Onset (Juvenile) Huntington Disease: Report of 12 Patients and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2006;21(3):223-9.
21. Lee J, Ramos E, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*. 2012;78(10):690-5.
22. Nance M, Myers R. Juvenile onset Huntington's disease—clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):153-7.
23. Bates G. The molecular genetics of Huntington disease—a history. *Nat Rev Genet*. 2005;6:766-73.
24. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, Foster-Barber A, et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology*. 2006;67(7):1265-7.
25. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol*. 2007;64(6):813-9.
26. Quarrell O, Nance M, Nopoulos P, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, et al. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2013;3:267-76.
27. Brackenridge CJ. Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington's disease of early onset. *Acta Neurol Scand*. 1980;62(5):305-11.
28. Cloud L, Rosenblatt A, Margolis R, Ross CA, Pillai JA, Corey-Bloom J, et al. Seizures in Juvenile Huntington's Disease: Frequency and Characterization in a Multicenter Cohort. *Mov Disord*. 2012;27(14):1797-800.
29. Cubo E, Ramos-Arroyo M, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C, et al. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2016;87(6):571-8.
30. Goldberg YP, McMurray CT, Zeisler J, Almquist E, Silience D, Richards F, et al. Increased instability of intermediate alleles in families with sporadic Huntington disease compared to similar sized intermediate alleles in the general population. *Hum Mol Genet*. 1995;4(10):1911-8.
31. Chong SS, Almquist E, Telenius H, LaTray L, Nichol K, Bourdelat-Parks B, et al. Contribution of DNA sequence and CAG size to mutation frequencies of intermediate alleles for Huntington disease: evidence from single sperm analyses. *Hum Mol Genet*. 1997;6(2):301-9.
32. Kenney C, Powell S, Jankovic J. Autopsy-proven Huntington's disease with 29 trinucleotide repeats. *Mov Disord*. 2007;22(1):127-30.
33. Ha AD, Jankovic J. Exploring the correlates of intermediate CAG repeats in Huntington disease. *Postgrad Med*. 2011;123(5):116-21.
34. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*. 2010;466(7310):1069-75.
35. Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev*. 2002;12(3):278-83.
36. Wild E, Tabrizi S. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:681-7.
37. Vásquez M, Morales F, Fernández H, del Valle G, Fornaguera J, Cuenca P. Diagnóstico Molecular de la enfermedad de Huntington (HD) en Costa Rica. *Acta Med Costarric*. 2008;50(1):35-41.
38. Vásquez M, Morales F, Campos D, Gutiérrez B, Fernández H, Cuenca P. Abordaje integral de pacientes afectados con la enfermedad de Huntington (HD) y sus familiares. *Acta Med Costarric*. 2011;53(3):136-43.
39. Vásquez M, Suárez JD, Álvarez B, Barboza M. Propuesta de intervención fisioterapéutica en el hogar, para pacientes con la enfermedad de Huntington en Costa Rica. *Neuroje*. 2015;28(1):12-23.
40. Vásquez M, Suárez JD. Beneficios de la terapia física en la Enfermedad de Huntington (HD). *Neuroje*. 2015;28(1):24-36.

Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio de la meningitis bacteriana en un hospital escuela

Juan Luis Laínez-Mejía¹, José Lázaro-Molina^{1,2} y Betty Yamileth-Ávila³

¹Facultad de Ciencias Médicas; ²Hospital Escuela Universitario; ³Área Clínica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Honduras.

Resumen

Introducción: Alrededor del mundo se estima que hubo más 300,000 muertes por meningitis bacterianas en el año 2010. En Honduras, entre los años 1983 y 1987 se realizó un estudio que valoró la incidencia de la meningitis aguda bacteriana en adultos en el Hospital Escuela Universitario, donde se observaron 76 casos, de los cuales el 75% se produjeron en hombres. **Objetivo:** Analizar las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes adultos con meningitis bacteriana atendidos en Urgencias del Hospital Escuela Universitario en los años 2012-2015. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. La muestra constaba de 78 expedientes clínicos. La recolección de datos se obtuvo mediante aplicación de instrumentos, obteniéndose la información de los expedientes clínicos. **Resultados:** Se observó una prevalencia de 45 casos (58%) en varones y 33 (42%) en mujeres. La media de edad fue de 53 años, con una mayor frecuencia entre los pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 60 años. Los departamentos más afectados fueron Francisco Morazán y Choluteca, con 45 (58%) y 10 (13%) casos, respectivamente. Los síntomas y signos más frecuentes fueron: alteración del estado de conciencia (51 casos [65%]), fiebre (45 casos [58%]) y cefalea (42 casos [54%]). Los cultivos positivos reportaron que el 60% de los casos fueron ocasionados por *Streptococcus pneumoniae*. **Conclusión:** La mayoría de los pacientes eran hombres, con una edad promedio de 53 años y en el 60% de los cultivos positivos se aisló *Streptococcus pneumoniae*.

Palabras claves: Meningitis. Bacteriana. Meningitis neumocócica. Epidemiología. Valores críticos de laboratorio. Honduras.

Epidemiological, clinical and laboratory characterization of bacterial meningitis in school hospital

Abstract

Introduction: Around the world, it is estimated that there were over 3,00,000 bacterial meningitis deaths in 2010. In Honduras, a study was carried out between 1983 and 1987 that evaluated the incidence of acute bacterial meningitis in adults at the Hospital Escuela, where 76 cases were observed, of which 75% were male. **Objective:** To analyze the epidemiological, clinical and laboratory characteristics in adult patients with bacterial meningitis treated in the emergency service of the University School Hospital in the years 2012-2015. **Material and Methods:** The sample was 78 clinical records. The data

Correspondencia:

Juan Luis Laínez-Mejía
E-mail: Juan.idoa0312@gmail.com

Fecha de recepción: 25/07/2018
Fecha de aceptación: 28/07/2018
DOI: 10.24875/RMN.M18000004

Disponible en internet: 13-11-2018
Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):19-26
www.revexneuroci.com

1665-5044/© 2018 Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

collection was obtained through the application of instruments, getting the information of the clinical files. **Results:** A prevalence of 45 (58%) male cases and 33 (42%) female cases were observed. The mean age was 53 years, with a higher frequency among patients aged 40–60 years; The most affected departments were Francisco Morazán and Choluteca with 45 (58%) and 10 (13%) respectively. The most frequent symptoms and signs have altered the state of consciousness with 51 (65%) cases, fever with 45 (58%) cases and headache with 42 (54%) cases. Positive cultures reported that 60% of the cases were caused by *Streptococcus pneumoniae*. **Conclusion:** The highest frequency was of male patients, with a mean age of 53 years and in 60% of positive cultures *S. pneumoniae* was isolated.

Key words: Meningitis. Bacterial. Pneumococcal Meningitides. Epidemiology. Laboratory Critical Values. Honduras.

Introducción

La meningitis es una infección de las membranas meníngeas que cubren el encéfalo y la médula espinal. Sus manifestaciones clínicas podrían no ser específicas, lo que puede complicar el diagnóstico y retrasar el tratamiento adecuado¹.

Alrededor del mundo se estima que en el año 2010 se produjeron más de 300,000 muertes por meningitis bacterianas². La tasa de secuelas neurológicas permanentes para esta enfermedad oscila en un rango del 25 al 50% después de una infección bacteriana, aunque en el caso de la meningitis meningocócica puede llegar a ser mortal en el 50% de los casos no tratados³. En Honduras, las últimas investigaciones datan de las décadas de 1980 y 1990, cuando un primer estudio durante los años 1983-1987 presentó 76 casos de meningitis bacteriana en el Hospital Escuela Universitario⁴, y otro estudio retrospectivo sobre neuroinfecciones en este mismo hospital reportó que entre los años 1982 y 1986 se encontraron 67 casos de meningitis bacteriana y 42 de meningitis tuberculosa⁵.

Múltiples investigaciones muestran que las bacterias más frecuentes encontradas en pacientes con meningitis bacteriana y que causan el 80% de los casos de esta enfermedad son: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* del grupo B y *Listeria monocytogenes*⁶⁻⁸. Actualmente *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria más común en pacientes con meningitis bacteriana, especialmente en las meningitis adquiridas en la comunidad y en las meningitis recurrentes, llegando a ser responsable de entre el 40 y 61% de los casos⁹⁻¹².

Los pacientes mayores de 18 años generalmente presentan signos y síntomas de irritación meníngea e inflamación del parénquima cerebral, similar a los pacientes menores de 18 años¹³. Sin embargo, sólo una minoría de los mayores de 18 años presenta la tríada clínica clásica de fiebre, alteración del estado mental y rigidez del cuello. Un estudio que incluyó a 696 adultos mostró que la mayoría de los pacientes presentaron menos

de los cuatro siguientes signos y síntomas: dolor de cabeza, fiebre, rigidez de cuello y alteración del estado mental^{14,15}.

El estudio etiológico tradicionalmente se realiza con cultivos bacterianos y con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁶. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) son el *gold standard* para el diagnóstico, y el tratamiento debe orientarse según esa información. En la meningitis bacteriana se obtienen los siguientes resultados característicos en el estudio de la punción lumbar (PL): una marcada elevación de los leucocitos (generalmente > 300/mm³), con predominio de polimorfonucleares > 70%, junto con un aumento de la proteinorraquia (> 135 mg/dl) y disminución de la glucorraquia (< 60% de la glucemia sanguínea o una proporción < 0.23)^{6,17}. Existen pruebas complementarias que nos ayudan a fortalecer nuestra sospecha diagnóstica en caso de no haber sido confirmada¹⁸.

Dado que las bacterias más comunes causantes de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad son *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*¹⁹⁻²¹, la antibioticoterapia empírica se basa en una cefalosporina de espectro extendido, como ceftriaxona o cefotaxima, aunque se han observado casos de resistencia, por lo que se recomienda combinarla con vancomicina^{6,22,23}. La antibioticoterapia debe prolongarse durante 10-14 días y/o hasta 7 días después de la desaparición de la fiebre. En casos menos frecuentes (bacilos gramnegativos, *L. monocytogenes* y estafilococos) se mantendrá durante 3-4 semanas¹.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el Hospital Escuela Universitario, ubicado en Tegucigalpa (Francisco Morazán), en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2015. Ingresaron un total 109 casos por meningitis bacteriana, de los cuales se excluyeron 31 expedientes por no cumplir los criterios de inclusión, con lo que se obtuvo una muestra de 78 expedientes clínicos.

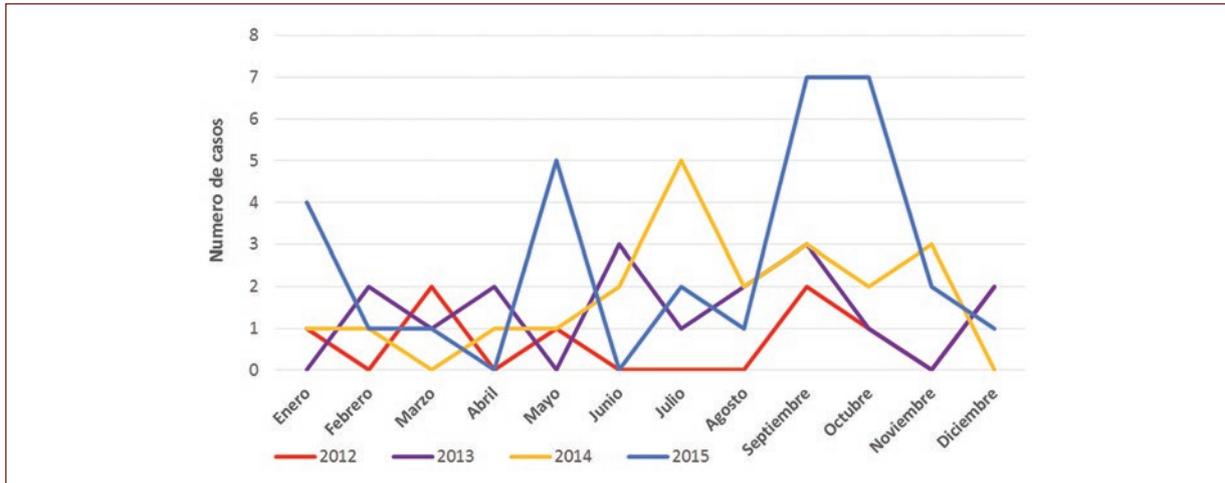


Figura 1. Casos de meningitis bacteriana según mes y año.

Los criterios de inclusión fueron: expediente de paciente con diagnóstico de meningitis bacteriana, sujeto mayor de 18 años de edad, al que se le haya realizado PL y hemograma, y haber sido atendido en urgencias de medicina interna del Hospital Escuela Universitario.

Respecto a los criterios de exclusión, se excluyeron los expedientes de pacientes que no presentaban diagnóstico de meningitis bacteriana, individuos menores de 18 años, enfermos a los que no se les realizó PL o hemograma, o pacientes cuyo expediente clínico no estaba disponible en el Departamento de Archivo.

La recolección de datos se realizó mediante una revisión de expedientes clínicos y la aplicación de un instrumento tipo cuestionario que constó de 22 preguntas abiertas y 14 cerradas. Se realizó la validación del instrumento de recolección de datos por medio de una prueba piloto; se aplicaron 10 cuestionarios para este fin, los cuales fueron incluidos en el número total de la muestra. Se recolectaron: datos generales y sociodemográficos, antecedentes personales patológicos, tiempo de evolución, pruebas de laboratorio y tratamiento.

Previo a la recolección de datos, el protocolo se sometió al Comité de Ética de la Unidad de Investigación Científica de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, y se obtuvo la autorización por parte del Servicio de Neurología del Hospital Escuela Universitario. Se aseguró la confidencialidad y no divulgación de los datos personales consignados en los expedientes clínicos.

La matriz de datos fue construida en el paquete de Microsoft Office Excel 2016®, el análisis estadístico se realizó con el paquete Epi-Info™, versión 7.2.0.,1 y se estableció una significancia estadística para valores de $p < 0.05$.

Resultados

La distribución de los 78 casos estudiados mostró que 9 de ellos ocurrieron en el año 2012, 17 en 2013, 21 en 2014 y 31 en 2015 (Fig. 1). Se presentó una prevalencia de 45 casos (57.7%) de sexo masculino y 33 (42.3%) de sexo femenino. La media de edad fue de 53 años, con una mayor frecuencia entre los pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 60 años, que fueron representados por 31 pacientes (39.7%), seguidos de 27 pacientes mayores de 60 años (34.6%) y 20 pacientes entre 18 y 39 años (25.6%).

Las dos ocupaciones más frecuentes fueron: 25 pacientes mujeres dedicadas a las labores del hogar (32%) y 16 pacientes de sexo masculino y agricultores (20.5%). Del total de pacientes, se observó que 27 de ellos (34.6%) estaban casados, 17 (21.8%) solteros, 14 (18%) en unión libre, 9 (11.5%) habían enviudado, 1 (1.3%) divorciado y 10 (12.8%) no consignaron su estado civil en el expediente clínico. El estudio también reveló que 42 pacientes (53.8%) eran alfabetos, 17 (21.8%) analfabetos y 19 (24.4%) no consignaron este dato en el expediente clínico (Tabla 1).

En referencia al área geográfica de donde provenían los pacientes, se pudo constatar que los departamentos con mayor frecuencia fueron: Francisco Morazán (45 [57.7%]), Choluteca (10 [12.8%]), El Paraíso y Olancho (5 pacientes cada uno [6.4%]), Comayagua (4 [5.1%]) y otros departamentos (9 [11.5%]). De los provenientes de Francisco Morazán ($n = 45$), se encontró que el Municipio de Distrito Central presentó 30 pacientes (66.7%); Talanga, 4 (8.9%); Reitoca, 3 (6.7%); Guaimaca, Ojojona y Curaren, 2 (4.4%) cada uno, y Orca y El Porvenir 1

Tabla 1. Características del paciente con meningitis bacteriana en el Hospital Escuela

Variable	Resultado	Porcentaje
Género	Masculino	57.7%
Edad	40-60 años	39.7%
Ocupación	Ama de casa	32.1%
Estado civil	Casado	34.6%
Escolaridad	Alfabeto	53.8%
Departamento de procedencia	Francisco Morazán	57.7%
Signo/síntoma más frecuente	Alteración del estado de conciencia	65.4%
Cultivo	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	60.0%
Antibiótico más usado	Ceftriaxona	88.5%
Duración de la antibioticoterapia	10 días	
Promedio laboral		
Leucocitos	15.8 x 10 ³ /ml	
Neutrófilos	81.2%	
Hemoglobina	13.2 g/dl	
Citoquímica	Promedio	
Celularidad	687.7/mm ³	
Proteínas	510.6 mg/dl	
Polimorfonucleares	70.3%	
Glucosa en LCR	46.1 mg/dl	
Relación glucosa sanguínea/glucosa en LCR	0.35	

(2.2%) cada uno. Con respecto al departamento de Choluteca (n = 10), resultó con más afectación la Ciudad de Choluteca, con 6 pacientes (60%), y luego le siguieron los municipios de El Triunfo, Marcovia, San Antonio de Flores y San José, con 1 (10%) cada uno.

Entre los antecedentes personales más frecuentes de los pacientes se encontraron: hipertensión arterial (30 [38.5%]), diabetes *mellitus* (17 [21.8%]), alcoholismo (16 [20.5%]), tabaquismo (13 [16.7%]), cirugías craneales previas (8 [10.2%]), antecedentes de infección del tracto urinario y epilepsia (7 casos para ambos [9%]), cardiopatía y evento cerebro vascular (5 cada uno [6.4%]) y 27 (34.6%) presentaron otras enfermedades (Fig. 2).

Los cuatro signos y síntomas más frecuentes fueron: alteración del estado de conciencia (51 [65.4%]) –con un promedio en la escala de Glasgow de 12/15–, fiebre

(45 [57.7%]), cefalea (42 [53.8%]) y signos de irritación meníngea (29 [37.1%]).

El hemograma de los pacientes de este estudio reveló un promedio de glóbulos blancos de 15.8 x 10³/ml, con un predominio de neutrófilos del 81.2 versus 11.1% de linfocitos; las células rojas presentaron un promedio de 4.6 x 10⁶/ml, con un hematocrito promedio de 39.5% y promedio de plaquetas de 260 x 10³/ml. La citoquímica de la PL reveló los siguientes valores promedio: celularidad, 688/mm³; neutrófilos polimorfonucleares, 70%; mononucleares, 30%; glucorraquia, 46 mg/dl; relación entre la glucemia y la glucorraquia, 0.35, y proteínas, 510 mg/dl.

En el momento de la realización de los cultivos de la PL, se obtuvieron como resultados: 3 positivos por *Streptococcus pneumoniae* (3.8%), 1 positivo por *Klebsiella pneumoniae* (1.3%), 1 por *Escherichia coli* (1.3%) y 73 cultivos negativos (93.6%).

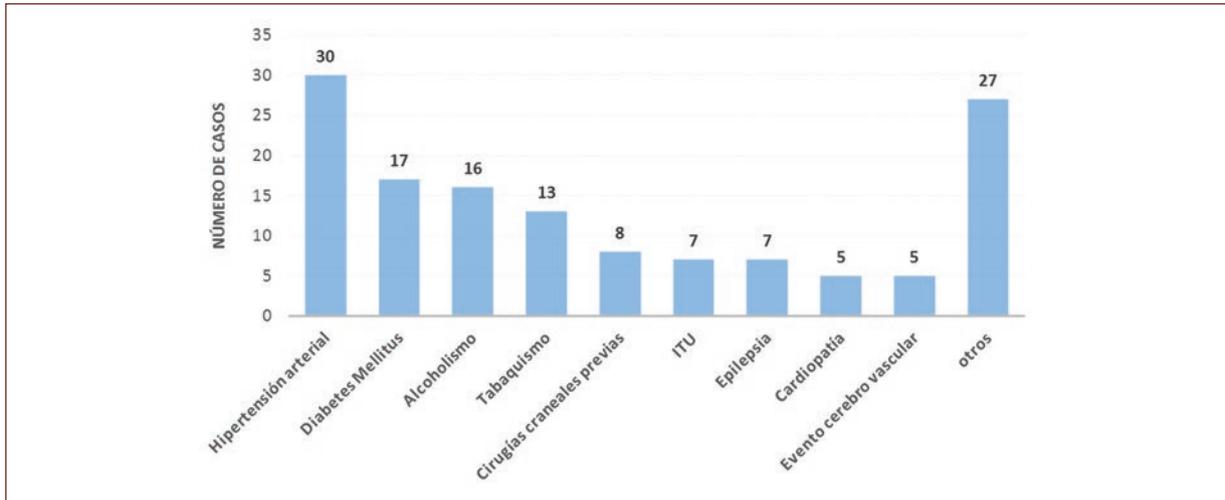


Figura 2. Frecuencia de antecedentes antes de la meningitis bacteriana. ITU: Infecciones del tracto urinario.

En cuanto al tratamiento, este estudio obtuvo como resultado que la ceftriaxona fue el antibiótico más utilizado (69 pacientes [88.5%]), seguido por vancomicina (57 [73.1%]), ampicilina (32 [41%]), penicilina G cristalina (20 [25.6%]), ceftazidima (5 [6.4%]), piperacilina más tazobactam y meropenem (3 pacientes cada uno [3.8%]), y clindamicina e imipenem (1 paciente cada uno [1.3%]), encontrándose estos fármacos como terapia antibiótica única o combinada.

Discusión

Las infecciones del sistema nervioso central son un gran reto para los sistemas de salud del mundo, ya que su pronto diagnóstico y su tratamiento adecuado pueden evitar secuelas neurológicas permanentes o incluso la muerte de los pacientes¹. Con respecto a las principales características sociodemográficas de los pacientes que acudieron a los servicios de urgencias del Hospital Escuela con diagnóstico de meningitis bacteriana, encontramos que, de los 78 pacientes incluidos en este estudio, 29 (37.2%) fallecieron durante su tratamiento y 49 (62.8%) tuvieron un desenlace favorable. De los 78 pacientes, 45 (57.7%) eran hombres y 33 (42.3%) mujeres, lo cual difiere con lo reportado en los estudios de meningitis bacteriana en EE.UU., donde existe una ligera prevalencia del género femenino (50.9%) sobre el masculino (49.1%)²⁴, o con un estudio realizado en los Países Bajos, donde el género femenino reportó un 50.4%¹⁴. Pero un resultado similar a este estudio en Honduras se observó en otro realizado en la ciudad de Guangxi (China), donde se

reportó que el 67.9% de los casos pertenecían al género masculino, siendo más frecuente la meningitis en hombres que en mujeres²⁵.

Este estudio (n = 78) reveló que en el Hospital Escuela Universitario la edad promedio de los pacientes afectados por meningitis bacteriana fue de 53 años; la mayor cantidad de pacientes se encontró entre los 40 y 60 años (31 casos [39.7%]), seguidos por 27 pacientes (34.6%) mayores de 60 años y 20 (25.6%) entre los 18 y 39 años. Esto se asemeja a lo reportado en otros estudios, en los que los pacientes que se encontraron en edades comprendidas entre los 35 y 65 años fueron el grupo etario más afectado por esta enfermedad^{14,24,26}.

Respecto a las características sociodemográficas, este estudio (n = 78) muestra que 42 pacientes (53.8%) eran alfabetos, 17 (21.8%) analfabetos y el resto 19 (24.4%) no reportó en el expediente clínico el grado de escolaridad. Esta prevalencia de los pacientes alfabetos probablemente se debe a que el estudio fue hecho en el Hospital Escuela Universitario, que se encuentra situado en el Municipio de Distrito Central (departamento de Francisco Morazán), donde la tasa de analfabetismo es del 3.9%, según el Instituto Nacional de Estadística²⁷. Entre las ocupaciones con mayor frecuencia reportadas tenemos: amas de casa (25 pacientes [32%]) y agricultores (todos varones) (16 [20.5%]). También del total de pacientes se obtuvo que 27 (34.6%) eran casados, 17 (21.8%) solteros, 14 (18%) en unión libre, 9 (11.5%) habían enviudado, 1 (1.3%) divorciado y 10 (12.8%) no consignaron su estado civil en el expediente clínico.

Tabla 2. Comparativa de los valores promedio de citoquímica de la PL y hemograma con los valores registrados en estudios internacionales

Valor	Honduras	China ²⁵	España ²⁶	Referencia ²⁸
Citoquímica de PL				
Celularidad	687.7/mm ³	2,540/mm ³	2,026/mm ³	10-10,000/mm ³
Proteínas	510.6 mg/dl	480 mg/dl	463.7 mg/dl	> 45 mg/dl
Polimorfonucleares	70.30%	----	90.50%	> 90%
Mononucleares	30.10%	----	9.50%	< 10%
Glucosa en LCR	46.1 mg/dl	45.0 mg/dl	22.2 mg/dl	< 40 mg/dl
Glucosa sanguínea	154.6 mg/dl	----	----	70-99 mg/dl
Relación de glucosa	0.35	----	0.14	< 0.4
Hemograma				
WBC	15.8 x 10 ⁹ /ml	11.9 x 10 ⁹ /ml	16.2 x 10 ⁹ /ml	----
NEU	81.20%	76.30%	80.20%	----
LYM	11.20%	23.70%	19.80%	----

WBC: Leucocitos; Neutrófilos; LYM: Linfocitos.

Los departamentos que reportaron más casos en este estudio (n = 78) fueron: Francisco Morazán (45 casos [57.7%]), Choluteca (10 [12.8%]), El Paraíso y Olancho (5 casos cada uno [6.4%]), coincidiendo con el área geográfica de influencia del Hospital Escuela Universitario. Con respecto a los pacientes provenientes del departamento Francisco Morazán (n = 45), se encontró que el lugar de procedencia más frecuente el Municipio de Distrito Central, con 30 casos (66.7%). Respecto a los casos del departamento de Choluteca (n = 10), Ciudad de Choluteca fue la que reportó la mayor incidencia, con 6 pacientes (60.0%).

Estudios internacionales han demostrado que los síntomas y signos con los que se presentan los pacientes resultan de gran utilidad para el diagnóstico de la meningitis bacteriana. Actualmente ya no se utiliza la tríada clásica de fiebre, alteración del estado mental y rigidez del cuello para el diagnóstico de la meningitis, ya que sólo se manifiesta en el 44% de los casos¹⁴. En este estudio (n = 78) se presentaron cuatro signos y síntomas con mayor frecuencia; estos son: alteración del estado de conciencia (51 pacientes [65.4%]), fiebre (45 casos [57.7%]), cefalea (42 pacientes [53.8%]) y signos de irritación meníngea (29 casos [37.1%]). Un estudio prospectivo internacional sobre las características clínicas y los factores pronósticos en adultos con meningitis bacteriana que incluyó a 696 adultos observó que la mayoría de los pacientes presentaron al menos dos de los cuatro siguientes síntomas y signos: dolor de cabeza,

fiebre, rigidez de cuello y alteración del estado mental^{14,25}, lo cual concuerda precisamente con los resultados de este estudio realizado en el Hospital Escuela Universitario.

Los análisis de laboratorio para el diagnóstico de la meningitis bacteriana resultan de mucha utilidad, tanto para la confirmación del diagnóstico como, en su defecto, para la sospecha diagnóstica. Aunque el *gold standard* continúa siendo el cultivo del líquido cefalorraquídeo, nos encontramos con técnicas moleculares como la PCR –que es confirmatoria–, el análisis del hemograma completo, la citoquímica del LCR, la prueba de látex, etc., que nos ayudan a afianzar la sospecha diagnóstica¹⁸. En este estudio se analizó el hemograma, el cultivo y la citoquímica del LCR, cuyos resultados se muestran y comparan en la [tabla 2](#) con los valores promedios obtenidos en dos estudios distintos y los valores de referencia presentados en el libro *Harrison. Principios de medicina interna*.

Como se ha mencionado anteriormente, el *gold standard* como método diagnóstico para la meningitis bacteriana es el cultivo del LCR, que resulta positivo en un 70-85% de los casos, y éste puede ser auxiliado en caso de ser negativo por métodos moleculares como la PCR^{1,6,9,28}; pero este estudio reveló que al 100% de los pacientes no se les realizó la PCR y que solamente el 6.4% de los cultivos resultaron positivos, resultado muy similar a lo encontrado en la década de 1990 en este mismo hospital, donde solamente se pudo

identificar un 14.5% de cultivos positivos⁴, lo que continúa siendo una tasa por debajo del promedio. Cabe destacar que, a pesar del elevado índice de cultivos negativos, se encontró que en el 60% de los cultivos positivos se aisló *Streptococcus pneumoniae*, lo cual concuerda con muchos estudios internacionales, en los que ésta es la bacteria principal causante de la meningitis bacteriana^{24-26,29,30}.

En lo que concierne al tratamiento recibido por los pacientes, el 100% recibió antibioticoterapia combinada con dos fármacos, pero este estudio (n = 78) mostró que los antibióticos más frecuentemente utilizados dentro de la terapia combinada fueron: ceftriaxona (69 pacientes [88.5%]), vancomicina (57 [73.1%]), ampicilina (32 [41%]) y penicilina cristalina (20 [25.6%]), lo cual coincide con los estudios internacionales y el manejo empírico de la meningitis bacteriana, que se basa en el uso de ceftriaxona y vancomicina o, en su defecto, en el empleo de la penicilina cristalina como una alternativa^{6,9-11}. Es razonable considerar que estos pacientes recibieron un tratamiento empírico, considerando la baja incidencia de cultivos positivos, pero también es importante tener presente el tiempo promedio que duró dicho tratamiento entre los pacientes no fallecidos (n = 49), el cual fue de 9.8 días para la ceftriaxona, de 8.7 días con la vancomicina, de 8.4 días con la ampicilina y de 8.7 días con la penicilina cristalina.

Este estudio también reveló que el promedio de estancia intrahospitalaria para los pacientes no fallecidos y diagnosticados con meningitis bacteria en el Hospital Escuela Universitario (n = 49) fue de 10 días, lo que representa una leve reducción en comparación al último estudio sobre esta enfermedad realizado en este mismo hospital, donde el 55.3% de los pacientes necesitó entre 11 y 20 días intrahospitalarios⁴.

Conclusiones

La incidencia de la meningitis bacteriana fue mayor entre los hombres. El grupo etario más afectado fue el de los pacientes con 40-60 años y la edad promedio fue de 53 años.

Los departamentos que reportaron mayor incidencia en este estudio fueron Francisco Morazán (58% de los casos) y Choluteca (13%).

Los síntomas y signos más frecuentes entre los pacientes diagnosticados con meningitis bacteriana fueron, en orden de frecuencia: alteración del estado de conciencia, fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea.

Entre los antecedentes más frecuentes en los pacientes con meningitis bacteriana encontramos:

hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, alcoholismo y tabaquismo.

En el estudio de la citoquímica del líquido cefalorraquídeo, encontramos una celularidad promedio de 688 células, con un predominio de polimorfonucleares de un 70%, una hiperproteíorraquia de 510 mg/dl y una glucorraquia de 46 mg/dl, con una relación entre la glucosa sérica y la sanguínea de 0.35.

Streptococcus pneumoniae fue aislado en el 60% de los cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo, lo que lo convirtió en el mayor causante de meningitis bacteriana.

La terapia antibiótica que se utilizó con mayor frecuencia fue la ceftriaxona (89% de los pacientes), seguida por la vancomicina (73%) y la ampicilina (42%). El tiempo promedio de duración de la terapia antibiótica con ceftriaxona fue de 10 días.

Recomendaciones

Considerando la alta tasa de cultivos negativos de LCR, se debe realizar un estudio prospectivo que analice la razón de la baja incidencia de cultivos positivos en el LCR, que incluya datos como el uso de antibióticos previo a realizar la PL, manejo de la muestra, tiempo que transcurre entre la toma de la muestra y la siembra para cultivos, si se cuenta o no con un manejo apropiado de muestras en los turnos nocturnos, fines de semana y días feriados y, de ser posible, un estudio de control con un laboratorio privado con cultivos de la misma muestra.

Asimismo, conviene tener un protocolo de manejo estandarizado del tratamiento de la meningitis bacteriana basado en las nuevas evidencias, tanto nacionales como internacionales, y de aplicación estricta a nivel nacional.

También sería recomendable elaborar nuevos estudios prospectivos para complementar los alcances de este estudio en el Hospital Escuela Universitario y para caracterizar esta enfermedad en otros hospitales del país, y así conocer de manera más profunda el comportamiento de esta enfermedad a nivel nacional.

Finalmente, convendría realizar evaluaciones posteriores a los pacientes diagnosticados con meningitis bacteriana, considerando que las evidencias internacionales sugieren que entre el 25 y 50% de los pacientes desarrolla secuelas neurológicas crónicas. Esto ayudaría a mejorar la calidad de vida de estos pacientes y a mejorar su desempeño a nivel laboral y social.

Agradecimientos

Agradecemos a las autoridades del Hospital Escuela Universitario por brindarnos su ayuda en la

autorización de la investigación en este centro hospitalario, y al personal de la Unidad de Registro, Archivo y Laboratorio, por brindarnos una atención adecuada y proporcionarnos los expedientes clínicos y base de datos de los análisis de laboratorio necesarios para el desarrollo del presente estudio.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

Bibliografía

- Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31 Suppl 1:99-113.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
- World Health Organization. Meningitis [citado el 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/meningitis/es/>
- Bustillo Munguía JP. Meningitis aguda bacteriana del adulto en el bloque médico quirúrgico del Hospital Escuela en los años 1983-1987. Tegucigalpa. 1990. Disponible en: <http://www.bvs.hn/cgi-bin/wxis.exe/iah/scripts/?lisisScript=iah.xis&lang=es&base=bimena&nextAction=lnk&exprSearch=Juan%20and%20Pablo%20and%20Bustillo%20and%20Mungu%EDa&label=Juan%20and%20Pablo%20and%20Bustillo%20and%20Mungu%EDa>
- Polanco Portillo BM, Pineda Estrada EJ. Estudio retrospectivo sobre meningitis bacteriana, tuberculosa, viral y micótica en el bloque médico quirúrgico Hospital Escuela. Enero de 1982 a diciembre de 1986. Tegucigalpa. 1987. Disponible en: <http://www.bvs.hn/cgi-bin/wxis.exe/iah/scripts/?lisisScript=iah.xis&lang=es&base=bimena&nextAction=lnk&exprSearch=Blanca%20and%20Miriam&label=Blanca%20and%20Miriam>
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467-92.
- Ayala M, Sousa LD, Romano LM, Zorrilla JP, Abut PÁ, Villegas J, et al. Efusión subdural como complicación de meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*. *Neurología Argentina*. 2011;3(2):138-9.
- McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012;380(9854):1703-11.
- Garlicki AM, Jawien M, Pancewicz SA, Moniuszko-Malinowska A. Principles of diagnosis and treatment of bacterial purulent meningoencephalitis in adults. *Przegl Epidemiol*. 2015;69(2):303-7, 415-20.
- Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693-702.
- McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016;388(10063):3036-47.
- Tebbrugge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):183.
- Noguez IC, Melgoza MP, Hernández JAN. Frecuencia de agentes etiológicos identificados en pacientes con meningitis bacteriana aguda. *Arch Inv Mat Inf*. 2013;5(2):51-5.
- Van de Beek D, Gans J de, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59.
- Castro JEL. Meningitis bacteriana y viral. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2016;33(1):234-45.
- Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofre F, Vergara A, Salazar L, et al. Etiologic diagnosis in meningitis and encephalitis molecular biology techniques. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(1):24-30.
- Julián-Jiménez A, Morales-Casado MI. Usefulness of blood and cerebrospinal fluid laboratory testing to predict bacterial meningitis in the emergency department. *Neurología*. 2016. pii:S0213-4853(16)30085-8.
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1684-92.
- Van de Beek D. Progress and challenges in bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1623-4.
- Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibe N, Mbainadi L, Narbé M, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: A community study. *Lancet*. 2014;383(9911):40-7.
- Davenport MC, Del Valle, María de la Paz, Gallegos P, Kannemann AL, Bokser VS. Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2007;105(5):405-10.
- Hadad P, Gualda A. Bad response to ceftriaxone treatment in Chilean adults with acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(3):365-6.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
- Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016-25.
- Xie Y, Tan Y, Chongsuvivatwong V, Wu X, Bi F, Hadler SC, et al. A Population-Based Acute Meningitis and Encephalitis Syndromes Surveillance in Guangxi, China, May 2007-June 2012. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144366.
- Jiménez Caballero PE, Serviá Candela M. Análisis descriptivo de las meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital terciario. *Neurología Argentina*. 2012;4(1):6-10.
- Cruz E. EDUCACIÓN 2016: Instituto Nacional de Estadística Honduras, INE; 2016 [citado el 5 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.ine.gob.hn/index.php?option=com_content&view=article&id=90
- Longo DL. Harrison. Principios de medicina interna. 18.ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=865>
- Nkoumou MO, Betha G, Kombila M, Clevenbergh P. Bacterial and mycobacterial meningitis in HIV-positive compared with HIV-negative patients in an internal medicine ward in Libreville, Gabon. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(3):345-6. Disponible en: http://journals.lww.com/jaids/Citation/2003/03010/Bacterial_and_Mycobacterial_Meningitis_in.16.aspx
- Tique V, Alvis N, Parodi R, Bustos A, Mattar S. Meningitis agudas en Córdoba, Colombia 2002-2004. *Rev Salud Pública*. 2006;8:33-46.

Epilepsia y embarazo. Un estudio comparativo dos décadas después

Paola Barriguete-Chávez Peón¹, Blanca Eugenia Farfán-Labonne¹, Jorge Miguel Ibarra-Puig¹,
Efraín Olivas-Peña¹, Mónica Flores-Ramos², Daniela Chinchilla-Ochoa¹ y Saúl Garza-Morales¹

¹Departamento de Neurociencia, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; ²Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente durante el embarazo. Los fármacos antiepilépticos (FAE) de primera generación implican un efecto teratogénico directo y mayor probabilidad de complicaciones madre-hijo. Durante las últimas tres décadas, las modificaciones epidemiológicas en la presentación de la epilepsia han condicionado los cambios en los tratamientos farmacológicos preferidos. Estos cambios afectan a los resultados perinatales en mujeres embarazadas con esta condición; sin embargo, no hay estudios comparativos de esta naturaleza. **Objetivos:** Comparar las preferencias del FAE y el resultado perinatal durante las últimas décadas en la población mexicana. **Métodos:** Mujeres epilépticas embarazadas (n = 275) y sus hijos recibieron valoración y seguimiento clínico de médicos especialistas (obstetras, neurólogos, genetistas), y se compararon con un estudio de 100 mujeres epilépticas embarazadas y sus hijos estudiados en 1996. Todos los pacientes fueron estudiados en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) (Ciudad de México). **Resultados:** La administración de monoterapia incrementó del 61 al 73% y la frecuencia de uso de ácido valpróico (AVP) aumentó del 8 al 45%. Las malformaciones fueron más frecuentes en el estudio actual, aumentando las dismorfias menores del 8 al 15% y las dismorfias mayores del 0 al 4%. **Conclusiones:** La tendencia del uso de AVP en mujeres mexicanas debe ser explorada como posibles variables involucradas en el resultado perinatal. Deben considerarse tratamientos alternativos con tasas teratogénicas más bajas para las mujeres fértiles.

Palabras clave: Fármaco antiepiléptico. Resultado perinatal. Dismorfias. Embarazo. Enfermedad neurológica.

Epilepsy and pregnancy. A comparative study two decades afterwards

Abstract

Background: Epilepsy is the most frequent neurologic disease during pregnancy. First generation antiepileptic drugs involve a direct teratogenic effect and imply an increased probability of mother-child complications. During the last three decades, epidemiological modifications in epilepsy presentation have conditioned changes in the pharmacological treatments preferred.

Correspondencia:

Paola Barriguete-Chávez Peón
Departamento de Neurociencia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro
Espinosa de los Reyes
Montes Urales, 825

Lomas Virreyes, Del. Miguel Hidalgo,
C.P. 14000, Ciudad de México, México
E-mail: paolabarriguete@gmail.com

Fecha de recepción: 08/01/2018
Fecha de aceptación: 15/05/2018
DOI: 10.24875/RMN.M18000005

Disponible en internet: 13-11-2018
Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):27-36
www.revexneuroci.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

These changes impacts perinatal outcomes in pregnant women with this condition, however there are no comparative studies of this nature. Objectives: To compare antiepileptic drug (AED) preferences and perinatal outcome during the last decades in the Mexican population. Methods: Pregnant epileptic women (n=275) and their children, received clinical assessment and follow-up from medical specialists (obstetrician, neurologist, geneticist), and compared with a study of 100 pregnant epileptic women and their children studied in 1996. All patients were studied at the National Institute of Perinatology (INPer), in Mexico City. Results: The administration of monotherapy increased from 61 to 73%, and the frequency of valproate use raised (8-45%). Malformations were more frequent in the current study, increasing minor dysmorphias from 8 to 15% and mayor dysmorphias from 0 to 4%. Conclusions: Mexican women's tendency to use valproate should be explored as possible variables involved in perinatal outcome. Alternative treatments with lower teratogenic rates should be considered for fertile women.

Key words: Neurologic Disease. Antiepileptic Drug. Perinatal Outcome. Dysmorphias. Pregnancy.

Introducción

La epilepsia es la enfermedad neurológica más común que se presenta durante el embarazo, con una prevalencia internacional del 0.2 al 0.5%^{1,2}. En el INPer de Ciudad de México, se describe una frecuencia del 1.6%³.

Este trastorno y el uso de los antiepilépticos altera el desarrollo del embarazo a través de diversos mecanismos: complica la frecuencia de las crisis⁴, reduce los accidentes⁵ y aumenta el riesgo de malformación fetal^{6,7} y las complicaciones perinatales⁸.

En la última década, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado al menos cinco nuevos antiepilépticos para uso clínico, pero se necesitan más pruebas acerca de su seguridad, eficacia y potencial teratogénico durante el embarazo⁹. La investigación define la ox-carbacepina (Ox-CBZ), el levetiracetam (LVT) y la lamotrigina (LMT) como los fármacos con más información de seguridad y menor riesgo de malformación, mientras que la gabapentina (GPT) y el topiramato (TOP) tienen datos insuficientes para apoyar la falta de riesgo^{6,9}.

Los antiepilépticos tradicionales –carbamezepina (CBZ), fenobarbital (FB) y fenitoína (DFH)– muestran una tasa dismórfica similar a los nuevos antiepilépticos, en contraste con el ácido valproico (AVP), que aumenta al doble el riesgo de malformación, especialmente los defectos del tubo neural^{6,10}.

La teratogenicidad potencial de los FAE durante el embarazo es muy conocida, y se relaciona principalmente con una tasa dismórfica dependiente de unas dosis de 700 mg diarios de AVP, 400 mg diarios de CBZ y 200 mg diarios de LMT, respectivamente^{6,11}.

México tiene reportes insuficientes de casos referidos a la evolución del embarazo en mujeres epilépticas¹²⁻¹⁴, así como de sus efectos neonatales. No existe un resultado comparativo de la evolución del uso de los antiepilépticos y los resultados perinatales.

El objetivo principal de nuestro trabajo es comparar los avances clínicos, las preferencias antiepilépticas y los resultados perinatales en una población actual y otra analizada hace 20 años¹³. Ambos estudios fueron planeados por el mismo grupo de investigadores en los hospitales de tercer nivel del Instituto Nacional de Salud Pública, localizado en Ciudad de México.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo basado en la población de mujeres epilépticas con embarazos simples que resolvieron su embarazo en el INPer de enero de 2008 a junio de 2014, utilizando la base de datos perinatal del hospital. A su vez, se comparó con un estudio realizado en 1996 que analizó la misma base de datos de agosto de 1991 a febrero de 1993.

Los criterios para participar en la evaluación retrospectiva fueron el diagnóstico de epilepsia (según International League Against Epilepsy (ILAE)¹⁵) y el embarazo (confirmado con pruebas inmunológicas). El estudio incluyó pacientes que usaron el FAE (con una ingesta regular o irregular), otras que nunca lo usaron y otras que lo suspendieron después de saber que estaban embarazadas. Las mujeres con enfermedades psiquiátricas, discapacidad intelectual y dependencia de drogas fueron excluidas del estudio.

Todas las pacientes recibieron un servicio clínico neurológico, suplementos de ácido fólico (1 mg diario, al menos desde la primera visita clínica al INPer)¹⁵⁻¹⁷. Asimismo, se recopilaron datos acerca de los análisis electroencefalográficos (EEG), de los ultrasonidos fetales y de la vigilancia obstétrica especializada realizada en cada una de ellas. El Servicio Clínico Neurológico incluyó una visita mensual con una dosis y un ajuste del FAE, según las crisis epilépticas y la información del EEG.

Según la reglamentación oficial mexicana, los recién nacidos recibieron un servicio neonatal especializado

que incluía: evaluación física, neurológica y de la edad gestacional, así como profilaxis con vitamina K, entre otros aspectos^{16,17}. Se tomaron en cuenta los estudios de imagen (tomografía o resonancia magnética) realizados antes del embarazo o aquéllos que se llevaron a cabo posteriormente en emergencias médicas, como convulsiones no controladas o alguna sintomatología clínica que sugiriera una lesión cerebral ocupativa.

La información extraída de la base de datos perinatal se clasificó y archivó en las siguientes categorías:

- Características maternas: edad, paridad, diagnóstico, inicio de la epilepsia, convulsiones durante el embarazo y otros diagnósticos.
- Tratamiento: tipo, dosis, monoterapia o politerapia, inicio del trimestre y cese del tratamiento.
- Complicaciones maternas perinatales: trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo tales como, hidramnios, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino y placenta previa.
- Resolución del embarazo: tipo de resolución, indicaciones de cesárea o abortos.
- Resultados perinatales: malformaciones congénitas, líquido amniótico teñido de meconio, patrones de frecuencia cardíaca fetal inestables, peso al nacer, puntuaciones de Apgar y mortalidad perinatal.

La evolución obstétrica, el tratamiento farmacológico, la frecuencia y las causas de las crisis, la resolución del embarazo, la somatometría y la evaluación neonatal (clínica y hospitalaria) se registraron y compararon con los resultados descritos hace 20 años¹³. Nuestro principal objetivo fue evaluar la prevalencia de malformaciones congénitas importantes después del nacimiento en los hijos expuestos a monoterapia y politerapia (AVP) antiépiléptica, divididos en intervalos de rango de dosis. Los médicos, clasificados por un comité independiente, que definieron malformaciones congénitas mayores y menores, ordenadas según los criterios de Supervisión Europea de Anomalías Congénitas (EU-ROCAT), registraron anomalías en el recién nacido de forma detallada¹⁸.

El análisis de frecuencia y las estadísticas descriptivas se llevaron a cabo utilizando el SPSS 12.0.

Resultados

De las 290 mujeres identificadas *a posteriori* con un diagnóstico confirmado de epilepsia, se excluyeron 15 casos (10 de ellos por alguna inconsistencia en el diagnóstico y 5 porque los datos estaban incompletos). El análisis incluyó a 275 mujeres, con un promedio de 25 años \pm 6.17 (en un rango de 13 y 43 años). La edad

promedio de inicio de los síntomas epilépticos fue a los 14 años \pm 7.04 (en un rango de 0 a 36 años), de los cuales el 83.8% comenzó la sintomatología antes de los 20 años.

El tipo de crisis epiléptica más frecuente fue la tonicoclónica motora de comienzo generalizado, mostrada en 153 pacientes (46.9%), seguida por la de ausencias no motoras, también de inicio generalizado, en 41 pacientes (12.5%), y por la tonicoclónica focal a bilateral en 31 casos (11.3%) (Tabla 1).

El tratamiento farmacológico más utilizado para controlar las crisis fue la monoterapia, administrada a 204 mujeres (74.2%), seguido por la politerapia, administrada a 48 (17.5%), mientras que otras 23 pacientes (8.4%) no recibieron tratamiento. En la monoterapia, los FAE, más utilizados fueron de AVP (46%), OXC (45.8%) y LMT (3.5%). En la politerapia se utilizó principalmente AVP/CBZ (37.2%) (Tabla 2).

Se administró una dosis baja de AVP (< 700) al 73% de las pacientes, una dosis media (> 700-1,500) al 22.3% y una dosis alta (> 1,500) al 4.4%. Asimismo, se administró una dosis baja de CBZ (< 400) al 70% de las pacientes.

Durante el primer trimestre, un 90.1% de las mujeres embarazadas recibió tratamiento médico, cifra que se incrementó al 92.7% en el segundo trimestre y al 93.4% en el tercero.

Un 68% de las pacientes tuvieron crisis epilépticas durante el embarazo, con un promedio de res crisis durante todo el embarazo. La interrupción del tratamiento (15.8%), los bajos niveles de FAE (7%) y el uso de un tratamiento genérico (2.2%) fueron las principales causas de las convulsiones no controladas.

En 182 pacientes (66.2%) se observaron ondas paroxísticas anormales sugestivas de epilepsia (onda aguda focal o generalizada y/o complejos de punta-onda). Asimismo, se identificaron complicaciones perinatales en 128 mujeres (46.5%), entre las que predominaron la preeclampsia (25 casos [19.5%]), el riesgo del bienestar fetal (11.7%) y el virus del papiloma humano (7.3%).

La resolución del embarazo se realizó por cesárea en el 74.5% de las pacientes y por parto vaginal en el 24% (en 18 de 86 pacientes se utilizaron fórceps). Además, se registraron abortos en tres mujeres (1.5%). Las indicaciones más frecuentes de cesárea fueron: desproporción cefalopélvica (15.7%), falta de progresión del parto (13.5%) y preeclampsia (9.7%).

Entre las pacientes embarazadas nacieron 134 recién nacidas, que presentaron los siguientes datos somatométricos: peso de 2,936 \pm 434 g (en un rango de 1,010 a 3,982), altura de 48.5 \pm 2.6 cm (en un rango

Tabla 1. Tipo de crisis epiléptica

Estudio de 1996			Estudio de 2017		
Tipo de crisis	n = 100	%	Tipo de crisis	n = 275	%
Tonicoclónico motor de comienzo generalizado	54	34.83	Tonicoclónico motor de comienzo generalizado	153	46.9
Tonicoclónico focal a bilateral	31	20	Tonicoclónico focal a bilateral	41	12.57
			Conciencia focal deteriorada de inicio no motor	35	10.73
Conciencia focal deteriorada de inicio no motor	25	16.12	Conciencia focal de inicio no motor	31	9.50
Conciencia focal de inicio no motor	18	11.61	Generalizado (otro motor: mioclónico)	0	0
Generalizado (otro motor: mioclónico)	14	9.03	Ausencias no motoras de inicio generalizado	26	7.97
Ausencias no motoras de inicio generalizado	7	4.51	Conciencia focal deteriorada de inicio no motor	25	7.66
Conciencia focal deteriorada de inicio motor	5	3.22	Generalizado (otro motor: tónico)	15	4.60
Generalizado (otro motor: tónico)	1	0.58			

El número y el porcentaje de pacientes con cada tipo de ataque epiléptico se presentan de acuerdo a los estudios de 1996 y 2017. Los pacientes presentaron más de un tipo clínico.

de 36.5 a 53) y circunferencia de la cabeza (CDC) de 33.5 ± 2.02 cm (en un rango de 17.7 a 37). Los datos de los varones recién nacidos (138) fueron los siguientes: peso de $2,880 \pm 549.8$ g (en un rango de 1,355 a 4,305), altura de 48 ± 2.6 cm (en un rango de 32 a 54) y CDC de 33.6 ± 1.6 cm (en un rango de 28 a 39). El 86.3% de todos los descendientes se caracterizaron como eutróficos y el 87.4% dentro del término (Tabla 3).

La puntuación Apgar fue ≤ 5 en 15 casos (5.5%) y < 8 en 7 casos a los 5 min (1.5%). Un total de 11 lactantes (4%) presentaron sufrimiento fetal. Con la evaluación de Silverman, 252 niños tenían dificultad respiratoria leve (92.6%), 8 (2.9%) mostraron dificultad respiratoria moderada y 2 (0.8%) dificultad respiratoria grave. En total, 53 neonatos (19.3%) requirieron reanimación.

Se identificaron dismorfismos menores en 32 casos (12%) y 7 casos con dismorfia mayor (3%), con 2 casos de defectos del tubo neural (0.72%), ambos expuestos a FAE (uno de ellos expuesto a 1,200 mg diarios de AVP y 225 mg diarios de LTG, y el otro a 600 mg diarios de CBZ) (Tabla 4).

Resultados comparativos

La edad promedio de las pacientes al ingresar en el instituto fue de 25 años (en ambos estudios iban de

los 13 a los 43 años). El inicio de la epilepsia antes de los 20 años de edad ocurrió en el 80% de los casos notificados en 1996, mientras que en el estudio actual fue en el 47%. En la investigación de 1996 predominó la epilepsia de inicio focal ($n = 79$ pacientes), en contraste con la actual, en la que se observó un mayor número de convulsiones de inicio generalizado en todas sus variedades (Tabla 1).

El porcentaje de pacientes que recibieron monoterapia aumentó del 61 al 73%, mientras que las mujeres que no recibieron medicamentos antiepilépticos durante el embarazo se redujeron a la mitad (del 18 al 9%). La frecuencia de uso de AVP aumentó cinco veces entre el estudio de 1996 y el actual (del 8 al 45%), reduciendo el uso de la DFH (Tabla 2).

La suspensión voluntaria de los FAE fue el factor más común asociado con las convulsiones no controladas. En 1996 el porcentaje fue del 50%, y en 2017, del 24%.

En el estudio de 1996, de las complicaciones perinatales, el 24% ($n = 9$) se debió a infecciones urinarias, el 14% ($n = 5$) a cervicovaginitis y otro 14% ($n = 5$) a hipertensión gestacional aguda. De las observadas en 2017, el 20% ($n = 25$) fueron por preeclampsia, el 12% ($n = 15$) por riesgo de bienestar fetal y un 7% ($n = 9$) por el virus del papiloma humano. Ambos estudios compartieron complicaciones perinatales similares.

Tabla 2. Farmacoterapia antiepiléptica

Estudio de 1996			Estudio de 2017		
Tratamiento farmacológico	n = 100	%	Tratamiento farmacológico	n = 275	%
Monoterapia	61	61	Monoterapia	204	74.18
DFH	27	44.26	AVP	92	45.77
CBZ	24	39.34	CBZ	79	39.30
AVP	5	8.19	Ox-CBZ	13	6.46
FB	2	3.27	LTG	7	3.48
CNZ	2	3.27	LEV	4	1.99
PMD	1	1.63	TOP	3	1.49
			DFH	2	0.99
			GPT	1	0.99
Politerapia	21	21	Politerapia	48	17.45
DFH + AVP	5	23.80	AVP + CBZ	19	37.25
DFH + CBZ	4	19.04	AVP + LTG	9	17.64
AVP + CNZ	2	9.52	CBZ + LEV	5	9.80
AVP + CBZ	2	9.52	AVP + DFH	4	7.84
DFH + CNZ	1	4.76	LTG + OXC	2	3.92
DFH + FB	1	4.76	AVP + OXC	2	3.92
DFH + PMD	1	4.76	CBZ + DFH	1	1.96
CBZ + PMD	1	4.76	CBZ + OXC	1	1.96
CBZ + CNZ	1	4.76	CBZ + LTG	1	1.96
CBZ + DFH + AVP	2	9.52	CBZ + TOP	1	1.96
CBZ + FB + AVP	1	4.76	LTG + DFH	1	1.96
			AVP + CBZ + LTG	3	5.88
			CBZ + LTG + LEV	2	3.92
Tratamiento no farmacológico	18	18	Tratamiento no farmacológico	23	8.36

CNZ: clonazepam; PMD: pirimidina. La administración de los medicamentos antiepilépticos en las mujeres embarazadas se divide en monoterapia o politerapia, aunque también hay mujeres que no reciben ningún tipo de tratamiento farmacológico. La cantidad de pacientes y los porcentajes se indican anteriormente, según cada estudio: el de 1996 y el de 2017

Los embarazos por cesárea aumentaron del 50 al 68%, mientras que la proporción de uso de fórceps en el parto vaginal se redujo del 20 al 6%. Con respecto a la indicación de cesárea, la desproporción cefalopélvica predominó en ambos estudios: 19% (n = 11) en 1996 y 16% (n = 27) en 2017.

Los hijos de madres epilépticas mostraron características somáticas similares en ambas investigaciones,

aunque el número de recién nacidos con bajo peso (hipotróficos) fue mayor en el estudio actual (del 3 al 18%), mientras que la proporción de fallecimientos neonatales fue similar (del 1%) (Tabla 3). Una mayor proporción de niños expuestos al AVP fueron clasificados como hipotróficos al nacer (16 de estos 28 neonatos fueron expuestos a monoterapia, y 10 de 14 a politerapia) (Tabla 5).

Tabla 3. Datos somatométricos neonatales

Estudio de 1996			Estudio de 2017		
	n = 100	%		n = 275	%
Niñas	59	59	Niñas	134	50
Peso promedio	3,081		Peso promedio	2,880	
Mínimo	2,200		Mínimo	1,355	
Máximo	4,000		Máximo	4,305	
Altura promedio	49.5		Altura promedio	48	
Mínimo	44.5		Mínimo	32	
Máximo	54		Máximo	54	
CP promedio	34.4		CP promedio	33.6	
Mínimo	31.5		Mínimo	28	
Máximo	37		Máximo	39	
Niños	41	41	Niños	138	49
Peso promedio	3,081		Peso promedio	2,936	
Mínimo	2,200		Mínimo	1,010	
Máximo	4,000		Máximo	3,982	
Altura promedio	49.1		Altura promedio	48.5	
Mínimo	45		Mínimo	36.5	
Máximo	54		Máximo	53	
CP promedio	33.7		CP promedio	33.5	
Mínimo	29.5		Mínimo	17.7	
Máximo	36		Máximo	37	
Eutrófico	83	83	Eutrófico	200	85.4
Hipertrófico	13	13	Hipertrófico	8	2.9
Hipotrófico	3	3	Hipotrófico	48	18
Abortos	1	1	Abortos	3	1

Cada estudio proporcionó datos somatométricos neonatales específicos sobre el peso, la altura y el perímetro cefálico, tanto de niños como de niñas. Las clasificaciones de peso específico neonatal y la información de los fallecimientos o abortos también se presentan en la tabla. Todas las medidas se muestran en número de casos y porcentajes.

La puntuación de Virginia Apgar a 1 y 5 min fue similar en ambos estudios. Los dismorfismos fueron más frecuentes en el estudio actual: la dismorfia menor se incrementó del 8 al 12% y la mayor subió del 0 al 3% (Tabla 4).

Discusión

Las mujeres embarazadas que asisten a la Clínica de Epilepsia del INPer son referidas principalmente por las instituciones de salud pública del país, que seleccionan el tratamiento antiepiléptico según los diagnósticos clínico-EEG. Con base a éstos, ajustamos la dosis de FAE favoreciendo la monoterapia (con excepción de la epilepsia generalizada resistente al tratamiento), y con ello buscamos proteger la salud materna e infantil

y tratar las complicaciones perinatales de acuerdo con los estándares internacionales¹⁹⁻²¹.

Cabe destacar el aumento de la frecuencia de las crisis de inicio generalizado en el estudio actual (59.4%), cantidad que se triplica en relación con la de hace 20 años. Este cambio epidemiológico en el tipo de epilepsia prevalente en los hospitales de referencia puede indicar una posible transición de un predominio causal de epilepsias sintomáticas vistas en diversos países en desarrollo²² a uno de epilepsias determinadas genéticamente observadas en naciones desarrolladas, motivadas por una posible reducción de causas que pueden prevenirse dentro de las medidas de salud pública, tales como las asociadas a infecciones prevenibles por vacunación (tuberculosis, meningitis y hemofilia), neurocisticercosis y

Tabla 4. Malformaciones. Estudio de 2017.

Dismorfismos por paciente	FAE	Dosis
Defectos del tubo neural	AVP	1,200
Riñón poliúístico	LTG	225
Hipospadias		
Síndrome de Arnold Chari de tipo 2		
Defectos del tubo neural	CBZ	600
Hidrocele bilateral	CBZ	300
Criptorquidia derecha		
Hidrocele bilateral	CBZ	600
Apéndice preauricular izquierdo		
Hidrocefalia	CBZ	400
Micropene		
Asimetría craneal: aplastamiento temporal izquierdo		
Polidactilia bilateral (en ambas manos)		
Tibia vara en la pierna derecha		
Malformaciones congénitas de la cara y el cuello	AVP	1,200
Malformación congénita de la nariz	CBZ	600
Malformación congénita de las cámaras cardíacas y de sus conexiones	LTG	50
Vena genital anormal		
Dos arterias genitales anormales		
Microcefalia, braquicefalia	AVP	1,600
Teletelia	LTG	225
Pezones invertidos		
Displasia de cadera	AVP	800
	LTG	100
	TOP	25
Displasia de cadera	AVP	600
Hipotelorismo		
Estrechamiento bitemporal		
Sutura metópica frontal		
Pie izquierdo equino	AVP	750
Osteocromos en ambos pies	CBZ	1,200
Pie equino varo	CBZ	1,600
Apéndice preauricular izquierdo	CBZ	300
Mancha mongólica	AVP	1,200
	AVP	1,200
	AVP	1,000
	AVP	750
	AVP	600
	AVP	400
	AVP	1,200
	AVP + LTG	800 + 200
	AVP + CBZ	800 + 400
	CBZ	1,600
	CBZ	400
	CBZ	40
	LTG	100
	LTG	200
	Sin tratamiento y con mancha mongólica	5 mujeres

En referencia a cada paciente del estudio de 2017, se muestra el tipo de dismorfia, el tipo de medicación antiepiléptica utilizada y su dosis

lesiones en la cabeza asociadas con accidentes automovilísticos, entre otras²³⁻²⁶.

La prevalencia de la epilepsia con convulsiones generalizadas previas al embarazo explica la alta frecuencia de pacientes que mantuvieron el uso del AVP durante el embarazo (45%). Se debe reconsiderar el alto consumo de AVP en mujeres jóvenes con epilepsia con convulsiones generalizadas, ya que aumenta el riesgo de teratogénesis en caso de que estén embarazadas^{10,11,19,20}. Es esencial llevar a cabo campañas entre los médicos de las instituciones públicas que promuevan la reducción del consumo del AVP y que favorezcan el uso del FAE, que tiene una alta eficiencia y un amplio espectro (motor y no motor: tónico-clónico, mioclónico y ausente), pero con una menor capacidad de teratotoxicidad²⁷⁻²⁹. Conviene especificar que las instituciones obstétricas donde recibimos a estas pacientes embarazadas pueden hacer poco al respecto cuando ingresan después de la semana 20 de gestación^{10,19}.

El número de pacientes que descontinuaron el FAE de forma transitoria cuando se quedaron embarazadas se redujo del 50 al 24%, lo que pudo significar un mejor conocimiento de la enfermedad y una buena recomendación de su médico. Sin embargo, esta reducción no se reflejó en el número de complicaciones perinatales, pues éstas se mantuvieron similares en ambos estudios, lo que sugiere un origen independiente al de las complicaciones obstétricas³⁰, por lo que surge la necesidad de estudiar otros factores potenciales como la vigilancia obstétrica, la nutrición y la genética.

La frecuencia de cesáreas se mantuvo elevada (entre el 50 y 68%) y el uso de fórceps se redujo significativamente (del 20 al 6%), lo que puede reflejar el miedo de los obstetras por las posibles complicaciones durante el parto³¹, lo que obliga a instituir ciertas recomendaciones para promover el parto vaginal en pacientes embarazadas que sufren de epilepsia. La cesárea es más común en la población de alto riesgo, pero sigue siendo frecuente en los embarazos normales, y se estima que uno de cada tres embarazos será por cesárea³². Las investigaciones futuras deberían centrarse en un análisis más profundo con respecto al aumento y mantenimiento de este tipo de intervención quirúrgica a lo largo del tiempo, incluso si el embarazo no presenta ningún riesgo.

Los datos somatométricos son similares en los recién nacidos masculinos y femeninos, pero se observa una diferencia importante en los lactantes varones lo cual corresponde a la literatura en la cual se ha visto que, en general, éstos suelen tener valores más elevados de peso y circunferencia cefálica³³.

En proporción al mayor uso del AVP durante el embarazo, hubo un aumento del 8 al 45% entre el estudio de 1996 y el de 2015; asimismo, se observó una mayor frecuencia de hipotrofia en niños expuestos, del 3 al 18%, respectivamente.

Aunque frecuentemente se ha asociado el AVP con malformaciones importantes^{34,35}, no existen reportes de su relación con un bajo peso al nacer, lo que puede representar características genéticas o epigenéticas particulares de nuestra población. Otra diferencia local es la mayor frecuencia del uso de AVP de magnesio en comparación con América del Norte y Europa, donde no está permitido, lo que podría representar una línea de investigación futura para determinar el impacto en los efectos perinatales de agregar magnesio a la fórmula del AVP^{36,37}.

En el estudio actual se duplicó la frecuencia de los dismorfismos menores (del 8 al 12%) y de los mayores (del 0 al 3%), en una proporción similar a la del aumento del uso de AVP durante el embarazo, que pasó del 8 al 45%. En 15 de 33 niños expuestos con alguna malformación se utilizó este fármaco, y 3 de 7 niños con malformaciones importantes fueron expuestos a la politerapia de AVP. Estos resultados no excluyen el efecto teratogénico de otros antiepilépticos (la CBZ se asoció con el 33% de los niños malformados), pero muestra un incremento proporcional de malformaciones asociadas al aumento del uso de AVP, especialmente en dosis altas^{6,11} en la población mexicana.

En esta investigación se presentaron importantes limitaciones que deben ser mencionadas. Debido a que los pacientes fueron estudiados de forma retrospectiva, se dio la necesidad de excluir diversos casos teratogénicos observados cuando la información era inconsistente y su seguimiento imposible, por lo que no se pudo llevar a cabo una evaluación cognitiva ni del desarrollo neurológico.

Estos resultados demuestran la necesidad de futuros estudios prospectivos que definan las peculiaridades genéticas de la población mexicana, factor que podría estar involucrado en el resultado perinatal. Asimismo, se necesita más investigación según el tipo de AVP que se administra durante el embarazo, ya sea de sodio o de magnesio, lo que demuestra un posible efecto teratogénico mayor que nunca se ha analizado en la población mexicana. También es importante que se realicen estudios acerca de la teratogenicidad y de un mayor desarrollo neurológico, para que los servicios de salud mexicanos creen campañas nacionales que disuadan los riesgos del uso del AVP en mujeres fértiles.

Tabla 5. Hipotrofia y FAE. Estudio de 2017

Tratamiento farmacológico	Dosis	n = 259	% por tratamiento	Tratamiento farmacológico	Dosis	n = 259	% por tratamiento
Monoterapia		28	10.8	Politerapia		13	5
LTG	100 200	1 1	0.77	AVP + LTG	800 + 100 600 + 200	1 1	0.77
CBZ	200 300 600 800	2 1 2 1	2.31	CBZ + LVT	400 + 1,000 600 + 1,000 800 + 1,000	1 1 1	1.15
LVT	2,000	1	0.38	AVP + CBZ	100 + 200	1	2.31
AVP	300 400 600 800 900 1,200 1,500 1,700	1 1 1 4 1 6 1 1	6.1	AVP + DFH AVP + CBZ + LTG	800 + 400 400 + 200 1,800 + 300 1,000 + 1,000 600 + 300 1,800 + 600 + 150	1 1 1 1 1 1	0.38 0.38
OXC	450 600	1 2	1.1				
Tratamiento no farmacológico		4	1.5	Tratamiento no farmacológico		0	0

Datos referentes a cada lactante hipotrófico del estudio de 2017, el tipo de medicación antiepiléptica utilizada y su dosis. También se muestran los casos sin tratamiento farmacológico

Conclusiones

Los hallazgos previos deben alertar a las instituciones públicas sobre los efectos teratogénicos específicos del AVP y buscar otras estrategias para el tratamiento antiepiléptico dirigido a las mujeres con epilepsia en edad reproductiva, debido a la evidencia con respecto a un aumento en malformaciones menores y mayores, así como a datos de hipotrofia. En espera de que se proporcione educación y prevención para futuros embarazos, se recomienda un cambio en los FAE. Se busca implementar en todas las instituciones de salud tratamientos alternativos de FAE de nueva generación, para ofrecerlos a las mujeres antes de que se embaracen. Además de los resultados de este artículo, hay datos suficientes alrededor del mundo que indican un tratamiento para la epilepsia generalizada basado en la evidencia. Estos hallazgos no sólo son relevantes para las mujeres embarazadas, sino que surge la

cuestión acerca de su uso seguro en toda la población de mujeres jóvenes.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés para publicar este material.

Fuente de financiamiento

El siguiente trabajo ha sido financiado por el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Agradecimientos

Por sus valiosas contribuciones al presente trabajo, nuestros más sinceros agradecimientos a la Dra. Rocío Ivonne de la Vega Morales y al Dr. Jorge Armando Barriguete Meléndez.

Bibliografía

- Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Embarazo y resultados perinatales en mujeres epilépticas: un estudio poblacional. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(1):21-5.
- Borthen I, Eide M, Veiby G, Daltveit A, Gilhus N. Complicaciones durante el embarazo en mujeres con epilepsia: un estudio de cohorte poblacional. *BJOG.* 2009;116(13):1736-42.
- Anuario Estadístico 2016. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Ciudad de México, México; 2017.
- Thomas SV, Syam U, Devi JS. Indicadores de convulsiones en mujeres con epilepsia durante el embarazo. *Epilepsia.* 2012;53(5):85-8.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Salvando las vidas de las madres: un análisis de las muertes maternas para hacer más segura la maternidad: 2006-2008. El octavo informe de las consultas confidenciales acerca de las muertes maternas en el Reino Unido. *BJOG.* 2011;118 (Suppl 1):1-203.
- Tomson T, Battino D, Bonizzi E. EURAP Study Group. Riesgo dosis dependiente de malformaciones con fármacos antiepilépticos: un análisis de los datos del registro de epilepsia y embarazo del EURAP. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):609-17.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Uso de fármacos antiepilépticos en mujeres con epilepsia y malformaciones congénitas en su descendencia. *Neurology.* 2005;64:1874-8.
- Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Resultado obstétrico en mujeres con epilepsia: un estudio retrospectivo basado en el hospital. *BJOG.* 2011;118(8):956-65.
- Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Los medicamentos antiepilépticos de nueva generación y el riesgo de defectos de nacimiento importantes. *JAMA.* 2011;305(19):1996-2002.
- Tomson T, Marson A, Boon P. El valproato en el tratamiento de la epilepsia en niñas y mujeres en edad fértil. *Epilepsia.* 2015;56(7):1006-19.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Riesgos de malformación de los fármacos antiepilépticos en el embarazo: un estudio prospectivo del registro de epilepsia y embarazo del Reino Unido. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 20016;77(2):193-8.
- Garza-Morales S, Ibarra-Puig JM, Poblano-Luna A, Mayén-Molina DG, Córdova-López S. Epilepsia y embarazo. Estudio prospectivo de 100 casos. *Ginecología y obstetricia de México.* 1996;64:449-54.
- Ibarra-Puig J, Córdova-López S, Fernández M. Epilepsia y embarazo. *Rev. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría.* 1992;32:59-68.
- Poblano A, Belmont A, Sosa J. Los efectos de la exposición prenatal a la carbamazepina sobre los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral en bebés de madres epilépticas. *J Child Neurol.* 2002;17(5):364-8.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Convulsiones epilépticas y epilepsia: Definiciones propuestas por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y por el Buró Internacional para la Epilepsia (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio.
- Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento oportuno del estado epiléptico en el primer y segundo nivel de atención: Guía de referencia rápida. Gobierno Federal: Consejo de salubridad general. Catálogo de guías de práctica clínica: SSA-092-08.
- Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas. Guía 1.3 EUROCAT y documentos de referencia: instrucciones para el registro y vigilancia de anomalías congénitas. Disponible en: <http://www.eurocatnetwork.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3>
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB. Cuestiones administrativas para mujeres con epilepsia: enfoque en el embarazo (un análisis basado en la evidencia): I. Complicaciones obstétricas y cambio en la frecuencia de las crisis: Informe del subcomité de estándares de calidad y del subcomité de evaluación de terapéutica y tecnología de la Academia Americana de Neurología y de la Sociedad Americana de Epilepsia. *Epilepsia.* 2009;50(5):1229-36.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB. Cuestiones administrativas para mujeres con epilepsia: enfoque en el embarazo (un análisis basado en la evidencia): II. Teratogénesis y resultados perinatales: Informe del subcomité de estándares de calidad y del subcomité de evaluación de terapéutica y tecnología de la Academia Americana de Neurología y de la Sociedad Americana de Epilepsia. *Epilepsia.* 2009;50(5):1237-46.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS. Cuestiones administrativas para mujeres con epilepsia: enfoque en el embarazo (un análisis basado en la evidencia): III. Vitamina K, ácido fólico, niveles sanguíneos y lactancia materna: Informe del subcomité de estándares de calidad y del subcomité de evaluación de terapéutica y tecnología de la Academia Americana de Neurología y de la Sociedad Americana de Epilepsia. *Epilepsia.* 2009;50(5):1247-55.
- Hauser WA. Epidemiología de la epilepsia. *World Neurology.* 2000;15(1):6-8.
- Forsgren L, Hesdorffer D. Epidemiología y pronóstico de la epilepsia en el tratamiento de la epilepsia, 3.ª ed. Shorvon S, Perucca E, Engel J, editores. Blackwell Publishing Ltd.; 2009. p. 21-32.
- Bharucha NE, Shorvon SD. Epidemiología en países en desarrollo. En: Engel Jr J, Pedley TA, editores. *Epilepsy: A comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott Raven Press; 1997. p. 105-18.
- Acevedo C, OMS, ILAE e IBE. Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. Panamá; 2008.
- Camfield C, Camfield P. Causas prevenibles e inevitables de la epilepsia de inicio en la infancia con retraso mental. *Pediatrics.* 2007;120(1):52-5.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E. Riesgos de malformación de los fármacos antiepilépticos en el embarazo: un estudio prospectivo del Registro de epilepsia y embarazo en el Reino Unido. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:193-8.
- Yamamoto T, Yamazoe T, Fujimoto A. La efectividad y el papel de la lamotrigina en el cambio de paradigma hacia nuevos fármacos antiepilépticos: una estrategia terapéutica propuesta después de una investigación de un gran número de casos en un solo hospital. *Brain Nerve.* 2014;66(1):59-69.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Zvi N, Finkel-Pekarsky V, Ornoy A. ¿Es seguro el uso de la lamotrigina durante el embarazo? Un estudio observacional, prospectivo y comparativo. *Birth Defects Res.* 2017;109(15):1196-203.
- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E. Epilepsia y embarazo: una perspectiva obstétrica. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2174-5.
- Borthen I, Eide MG, Daltveit AK. Resultado del parto en mujeres con epilepsia: un estudio de cohorte poblacional. *BJOG.* 2010;117:1537-43.
- Weiss AJ, Elixhauser A, Andrews RM. Características de los procedimientos de las salas de operación en los hospitales de los Estados Unidos, 2011. HCUP Statistical Brief #170. Rockville, MD, EE. UU.: Agencia para la investigación y la calidad de la atención de la salud; 2014. [Recuperado el 24 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb170-Operating-Room-Procedures-United-States-2011.pdf>
- Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Akin MA, Çoban D, Gökoglu S, et al. Peso corporal, longitud y circunferencia de la cabeza al nacer en un grupo de recién nacidos turcos. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(3):132-9.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Restricción del crecimiento fetal y defectos de nacimiento con fármacos antiepilépticos nuevos y antiguos durante el embarazo. *J Neurol.* 2014;261(3):579-88.
- DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. El síndrome del valproato fetal. *Am J Med Genet.* 1984;19(3):473-81.
- Bogden JD, Thind IS, Louria DB, Caterini H. Concentraciones de metal en la sangre materna y en la del cordón umbilical, y bajo peso al nacer: un estudio de casos y controles. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(7):1181-7.
- Tsang RC, Oh W. Niveles séricos de magnesio en lactantes de bajo peso al nacer. *Am J Dis Child.* 1970;120(1):44-8.

La desapropiación corporal: la autopercepción en personas con lesiones permanentes, violencia sexual o tortura crónica

Rafael J. Salín-Pascual*

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Sobre el mito de Sísifo

«No hay más que un problema filosófico verdaderamente serio: el suicidio. Juzgar si la vida vale o no vale la pena de vivirla es responder a la pregunta fundamental de la filosofía».

Albert Camus, *El mito de Sísifo*

Resumen

El dolor físico crónico por enfermedad o tortura produce la pérdida del control sobre el cuerpo en general y de algunas funciones en particular en las personas que lo experimentan. Existe una relación recíproca entre poseer un cuerpo y ser el agente del movimiento y acciones del mismo. En neurofilosofía esto se denomina «sentido de agencia». En situaciones de estrés moderado el cuerpo puede perder el control de las funciones viscerales, pero sigue percibiendo el cuerpo como propio. Si el estrés es intenso, prolongado y con desesperanza, el cuerpo deja de sentirse como propio, se transforma en el enemigo, y esto se conoce como «descorporización». La estimulación magnética transcraneal de la corteza de asociación derecha parietal, occipital y temporal produce fenómenos de agencia y percepción del uno mismo, sitio del fenómeno de la descorporización. Este mismo fenómeno se presenta en personas bajo tortura crónica o violencia sexual prolongada, o con enfermedades crónicas dolorosas. Este tipo de dolor colapsa los sistemas cognitivos de primera persona y genera el fenómeno conocido como «sensación de desapropiación corporal» (SDC).

Palabras clave: Sentido de agencia. Estrés postraumático. Descorporización. Autoscopia. Tortura.

Corporal expropriation: self-perception in people with permanent injuries, sexual violence or chronic torture

Abstract

Chronic physical pain due to illness or torture, results in the loss of control over the body in general and some functions in particular in human beings who experience them. There is a reciprocal relationship between owning a body and being the

*Correspondencia:

Rafael J. Salín-Pascual
Departamento de Psiquiatría y Salud Mental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Jojutla 37, casa 7

Del. Tlalpan
C.P. 14090, Ciudad de México, México
E-mail: rafasalinpas@gmail.com

Fecha de recepción: 30-01-2018
Fecha de aceptación: 21-08-2018
DOI: 10.24875/RMN.M18000006

Disponible en internet: 13-11-2018
Rev Mex Neuroci. 2018;19:37-46
www.revexneuroci.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

agent of movement and actions of that body. This in neurophilosophy is called "sense of agency." In situations of moderate stress the body can lose control of visceral functions, but still perceives the body as its own. If the stress is intense, prolonged and hopeless, the body stops feeling like its own, it becomes the enemy, and this is known as disembodiment. The transcranial magnetic stimulation of the right parietal, occipital and temporal association cortex produces the descorporization phenomena, in which the person perceives the phenomenon of not to recognize their body as the agency of movement and sensation. This same phenomenon occurs in people under chronic torture, prolonged sexual violence, and chronic painful diseases. These types of pain collapse the cognitive systems of the first person and generate the phenomenon known as "Sensation of corporal desappropriation".

Key words: Sense of agency. Posttraumatic Stress Disorder. Descorporization. Autoscopy. Torture.

Introducción

La experiencia vivencial de los sobrevivientes a torturas o eventos traumáticos ha desarrollado una serie de reportes clínicos en los que lo más frecuente es referir que se ha perdido la sensación de control sobre el propio cuerpo¹. Esto es el sentido de agencia que se tiene sobre la corporeidad o poseer un cuerpo. De acuerdo con estos reportes, existe una continuidad recíproca entre ser el poseedor de un cuerpo y el sentido de ser el agente que lo controla, o sentido de agencia (*sense of agency*, en inglés), que es tener la capacidad para percibir y ejecutar acciones y las consecuencias que devengan de ellas². En situaciones de estrés extremo, las personas mantienen el control sobre su propio cuerpo, como parte de «sí mismos», aun cuando pierdan el control sobre sus funciones. Por ejemplo, las personas pueden perder la inhibición sobre funciones autonómicas como defecar, orinar, vomitar, que están fuera de su control consciente habitual, pero siguen percibiendo el cuerpo como propio y con dolor, que les informa de las zonas de lesión³.

La percepción de nuestro cuerpo y el identificarnos con éste es una condición que pocas veces se cuestiona, porque se da como una de esas situaciones que David Hume, padre del empirismo inglés, refirió como constantes universales, que, sin embargo, pueden alterarse⁴. Por ejemplo, si una persona escucha la voz de un familiar sin mirarlo, espera que al ponerse en su campo visual vea a esa persona que tiene ese tipo de voz, que camina con esa cadencia o que llega a determinada hora a un sitio acordado. En el caso de que esto no sea así, la reacción universal es la de asombro. En un experimento, se colocaron niños menores de un año delante de un teatro guiñol en miniatura. Los infantes veían cómo se colocaba una pelota en una corredera, y luego otra, que resbalaban hacia el centro del telón. Cuando éste se abría, lo lógico sería ver dos pelotas. Si esto sucedía, los niños lo celebraban con risas; pero si sólo veían una bola, cuando en realidad

habían visto dos bolas resbalándose, sus rostros mostraban asombro, pues se rompía una constatación universal.

Localización cerebral del «uno mismo»

En nuestra corteza cerebral, en las zonas somatosensoriales y motoras (áreas 3, 1, 2 y 4 de Broadman), se tiene la localización del cuerpo como un equivalente a un mapa de brazos, piernas, dedos, lengua, etc.⁵. Este mapa es desproporcionado, pues las manos y el dedo pulgar, junto con la lengua y la orofaringe, son muy grandes, mientras que los genitales son minúsculos y la espalda casi no existe. Este mapa, una especie de «GPS corporal», reacciona si el neurocirujano, por ejemplo, estimula cada una de esas regiones en una cirugía o en la estimulación magnética transcranial cuando se busca el área motora. Ahí la persona, al encontrar el umbral, moverá los dedos o la mano contralaterales al sitio de colocación del magneto. Pero esto nada tiene que ver con nuestra autopercepción, la cual se almacena en una región de asociación cortical, la parietotemporooccipital derecha⁶. Nuestra autoimagen o la identidad de uno mismo es un constructo (como la mayoría de lo que creemos que es la realidad), y se construye desde los estadios prenatales, cuando el feto, utilizando el sentido del tacto, se delimita, y continuará a lo largo de la gestación y en el periodo posnatal, con algunos puntos culminantes, como la identificación de nuestra imagen en el espejo y la integración de nuestra corporeidad en el contexto biológico-genérico y social. Los fenómenos clínicos como el miembro fantasma, la anosognosia y la asomatognosia son ejemplos extremos de cómo la agencia corporal puede estar comprometida, igual que en la condición de las personas transexuales, en las que, sin dejar de reconocer que el cuerpo que poseen es el suyo, existe una incongruencia con la sensación de género respecto al fenotipo de éste^{7,8}. La estimulación magnética transcranial en el área parietotemporooccipital derecha

proporciona la sensación de extracorporeidad y en algunos casos de autoscopia, es decir, la de verse o percibirse fuera del propio cuerpo. Esto nos permite, a modo de premisa, argumentar que el desacoplamiento de la corporeidad es posible y tiene una función evolutiva, quizás de protección ante eventos catastróficos⁶.

Sensación de desapropiación corporal

En condiciones de estrés prolongado, como sucede con los prisioneros de guerra, secuestrados, violencia sexual o en personas con padecimientos crónicos dolorosos, el sistema cognitivo se colapsa y las personas pueden tener la ilusión de que no poseen su cuerpo, en parte o por completo⁹⁻¹³. Esto se conoce como «sensación de desapropiación corporal» (SDC) y se caracteriza por:

- Pérdida de los recursos físicos, cognitivos, y emocionales para poder hacer frente a la situación que los ha colocado en esa desapropiación corporal.
- Percepción de que todos los objetos que rodean a la víctima, incluyendo su propio cuerpo, son hostiles.
- Existe una percepción de tortura constante.
- Hay una sensación severa de desesperanza.
- Aceptación de una creencia de aniquilación inminente, que además es deseada por quien sufre, como salida de esa experiencia¹⁴.

Los especialistas que estudian este tipo de problemas han observado que hay tres condiciones en la clínica psiquiátrica que pueden dar como resultado la SDC:

- Conductas de lesión corporal autoaflicta (*self harming behavior* [SHB]).
- Estrés postraumático disociativo.
- Formas complejas de estrés postraumático.

Estos tres fenómenos no están tan separados o diferenciados como se pensaba, pues tienen como factores comunes la exposición crónica y repetida a eventos traumáticos, en particular a los infligidos por otros seres humanos, como son los secuestros, abusos sexuales, abusos físicos, prisioneros políticos, etc.¹⁴. Es importante aclarar que no todas las personas sometidas a los eventos antes mencionados desarrollan síndrome de estrés postraumático (SEPT), sino que se requieren otros factores, que se están estudiando en la actualidad y que podrían ser el equivalente de una vulnerabilidad genética¹⁰. En algunos casos sólo hay una desapropiación corporal a ciertas regiones, aunque es cierto que otras personas desarrollan la SDC completa, y que no existe una correlación respecto a la intensidad, frecuencia o cronicidad de los

estímulos traumáticos. Factores como la edad de inicio, las condiciones psiquiátricas preexistentes, la personalidad pretraumática, los estilos de afrontamiento, entre otros, pueden explicar las diferencias entre repercusiones parciales o generalizadas sobre el sentido de agencia corporal¹⁵.

El trauma severo y prolongado se ha denominado SEPT de tipo II. Hay varios estudios que han encontrado que las conductas, pensamientos e intentos suicidas están relacionados con la exposición a un trauma de tipo II. Las conductas llamadas de manera global como suicidas se incrementan con la severidad de los estresores y la frecuencia de los traumas. Sin embargo, no hay una explicación completa de este fenómeno. Se han propuesto factores como sensación de culpa, vergüenza, sensación de desesperanza o incapacidad para imaginarse una situación liberadora en el futuro¹⁵⁻¹⁷.

Una alternativa de explicación a ello es que el intento de suicidio es, en sí mismo, una lesión corporal autoinfligida. Así, las conductas de autolesión o SHB podrían estar contenidas en el mismo espectro o continuidad de lesión al cuerpo infligida por el poseedor del mismo. Para algunos autores el SHB funciona como un regulador del estado de ánimo: intentos suicidas, cortarse y otras conductas de autolesión sirven como reguladores del estado de ánimo, sobre todo en lo referente a los estados difusos de ansiedad^{18,19}.

La experiencia de SHB incluye: cortarse, quemarse, administrarse latigazos (flagelarse), golpearse en regiones del cuerpo, pellizcarse severamente, ruptura de huesos, aplicación de aparatos de tortura en el cuerpo crónicamente, como son los cilicios y otros accesorios para provocar dolor de manera deliberada²⁰⁻²³. Algunas de estas prácticas se han asociado a experiencias tempranas de abuso sexual, sobre todo en mujeres, a quienes se violentaron desde la infancia. El SHB suele aparecer a los 12-14 años de edad y es mucho más frecuente en niñas. Cuando ocurre en niños o adolescentes, puede tener una connotación de iniciación para pertenecer a una banda o grupo juvenil, como los emos, góticos, darketos, etc. En EE.UU. se atienden a 100,000 adolescentes anualmente por este tipo de autolesiones²⁴. Los adolescentes refieren cortarse o lesionarse para detener los «malos pensamientos» o para «sentir algo, aunque sea dolor». Los sitios más comunes de los cortes son las muñecas, los antebrazos, los tobillos, los muslos.; en general, áreas que pueden cubrirse para que no las detecten los padres o cuidadores. Los reportes de los jóvenes que se cortan suelen indicar que tienen la sensación de estar

«entumecidos», «no sentir nada» o «sentirse muertos». Niegan el dolor en el momento de cortarse, aunque en las primeras ocasiones que se hacen los cortes sí hay dolor. Algo similar se observa con la tricotilomanía, en donde al arrancarse los cabellos ya no se experimenta dolor, pero sí una sensación neutra o ansiolítica²⁵.

En la China existía una sentencia a muerte que consistía en cortar al condenado en mil pedazos para finalmente decapitarlo. Para ello se le administraban grandes cantidades de opio, con lo que las imágenes que se tienen de ese martirio muestran rostros felices, a pesar de los cientos de cortes y mutilaciones. Salvador Elizondo, un escritor mexicano, escribió una novela corta llamada *Farabeuf o la crónica de un instante* en la que describe en un relato, ubicado en la China, este tipo de sacrificio, denominado *Ling Ching* o *Leng T'ché*, que en español significa 'muerte por mil cortes'^{26,27}.

En la actual clasificación psiquiátrica de la *American Psychiatric Association*, el llamado DSM-5, se ha separado el estrés postraumático de los trastornos por ansiedad, en un grupo de entidades separadas. Éstas se denominan «alteraciones por trauma y otras relacionadas a eventos estresantes» (Tablas 1-3)²⁸.

En el subtipo SEPT disociativo (SEPT-D) los estados de disociación son relativamente más elevados que el resto de los síntomas que acompañan al SEPT. Estos síntomas incluyen la despersonalización, la experiencia de estar fuera del observador o estar fuera de uno mismo («esto no me está ocurriendo a mí» o «esto es como un sueño»). En un estudio con veteranos de guerra de EE.UU., reportado en el año 2012, se encontró que el 6% de una muestra de estos pacientes con SEPT presentaban un predominio de síntomas disociativos. Una característica común en estas personas es que la mayoría tenían antecedentes de traumas de naturaleza sexual²⁹.

En la forma del SEPT complejo (SEPT-C) hay el antecedente de alteraciones completas en cuanto a los criterios diagnósticos, pero se agregan otros, como dificultades en la regulación emocional, en sus capacidades de vinculación interpersonal, alteraciones en sus esquemas de creencias previas, y problemas en la regulación y organización somáticos. Estas personas tienen traumas prolongados, como resultado de los cuales sienten la necesidad de desarrollar unas formas diferentes de realidad para sobrevivir. El ejemplo que se cita en este contexto es el de los prisioneros de guerra o políticos.

Tabla 1. Trastornos relacionados por trauma y factores de estrés según el DSM-5

Trastorno de apego reactivo
Trastorno de relación social desinhibida
Trastorno por estrés postraumático
Trastorno por estrés agudo
Trastorno de adaptación
Otro trastorno relacionado con trauma y factores de estrés específico
Trastorno relacionado con traumas y factores de estrés no especificados

Ante un trauma severo y prolongado, los sobrevivientes pueden desarrollar formas mixtas de SHB, SEPT-D y SEPT-C. Aunque la descripción de estas manifestaciones es amplia y clara, la pregunta central es: ¿por qué no todas las personas sometidas a situaciones similares desarrollan estas manifestaciones?, la cual aún es motivo de debate. Una hipótesis que se propone es la facilidad que tienen algunas personas para presentar la descorporización, esto es, para poder percibirse como una entidad diferente y separada, lo cual puede ser un factor que les facilite el tener SHB, SEPT-D y SEPT-C. Según esta hipótesis, ante este tipo de estresores extremos estas personas desarrollan una percepción del mundo y de su propio cuerpo como los enemigos a vencer. El hecho de que su cuerpo sea la fuente del dolor, causado por agentes externos o internos, en el caso de las enfermedades, les facilita poder tener manifestaciones de descorporización o desappropriación corporal¹⁴.

Desappropriación corporal parcial o completa

Es una sensación de que ciertas partes del cuerpo son extrañas a la persona que las posee. En este sentido, hay tres posibilidades:

- Percibir una extremidad como extraña, pero aún se tiene la sensación de poseerla (síndrome de mano anárquica).
- La extremidad es extraña y no se percibe como propia, sino que pertenece a otra persona (somatofrenia).
- Percibir una extremidad en el cuerpo pero no sentirla como propia (trastorno de identidad de la integridad corporal [*body integrity identity disorder*, BIID])^{8,9,30}.

Tabla 2. Trastorno por estrés postraumático (309.81, DSM-5)

A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una o más de las siguientes formas: <ul style="list-style-type: none"> – Experiencia directa del suceso (s) traumático (s) – Presencia directa del suceso (s) ocurrido (s) a otros – Conocimiento de que el suceso (s) traumático (s) ha ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo – Exposición repetida o extrema a detalles repulsivos de suceso (s) traumático (s)
B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso (s) traumático (s): <ul style="list-style-type: none"> – Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos – Sueños angustiosos recurrentes con contenido relativo al evento – Reacciones disociativas en que se repite o reaccía el evento – Malestar psicológico intenso o prologado a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del evento – Reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o se parecen al suceso traumático
C. Evitación persistente de estímulos asociados a los sucesos traumáticos: <ul style="list-style-type: none"> – Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos o pensamientos angustiosos vinculados al evento traumático – Evitación o esfuerzo para evitar recordatorios externos que recuerden el evento
D. Alteraciones cognitivas negativas y del estado de ánimo asociadas al suceso traumático: <ul style="list-style-type: none"> – Incapacidad para recordar un aspecto importante del suceso traumático – Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas sobre uno mismo, los demás y el mundo – Percepción distorsionada persistente de las causas o las consecuencias del suceso – Estado emocional negativo persistente – Disminución importante del interés o la participación de actividades significativas – Sentimientos de desapego o extrañamiento de los demás – Incapacidad para experimentar emociones positivas
E. Alteraciones en el mantenimiento de alerta y reactividad asociada al suceso traumático, que comienza o empeora después del suceso traumático. Que se caracteriza por al menos dos de los siguientes eventos: <ul style="list-style-type: none"> – Comportamiento irritable y arrebatos de furia – Comportamiento imprudente o autodestructivo – Hipervigilancia – Respuesta de sobresalto exagerada – Problemas de concentración – Alteraciones del sueño
F. La duración de las alteraciones (criterios B, C, D y E) es superior a un mes
G. Las alteraciones causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o en otras áreas significativas
H. La alteración no está relacionada a problemas médicos o uso de sustancias

El síndrome de la mano extraña, síndrome de la mano ajena, síndrome de la mano alienígena o síndrome del Dr. Strangelove, es un trastorno neurológico poco frecuente que se caracteriza por la presencia de movimientos involuntarios e incontrolables de uno de los miembros superiores, además de una sensación de «personificación» o al menos de extrañeza con relación al mismo³¹.

Descrito por primera vez en 1908 por el médico alemán K. Goldstein, el síndrome es común en pacientes sometidos a una comisurotomía (sección del cuerpo calloso que separa ambos hemisferios cerebrales). También puede ocurrir tras neurocirugías en personas que han sufrido accidentes cerebrovasculares, infecciones, neoplasias, aneurismas o en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la de Creutzfeldt-Jakob³².

En una escena de la película *Dr. Strangelove (Dr. Strangelove or: How I Learned to Stop Worrying and Love the Bomb)*, dirigida por Stanley Kubrick, la mano del personaje doctor Strangelove, interpretado por Peter Sellers, parece cobrar vida propia. En otra película, ésta de Alfred Hitchcock, *Marnie* (1964), una joven ladrona (Tippi Hedren), pretende robar una suma importante de la caja fuerte del hombre del cual está enamorada (Sean Connery). Ella no puede controlar la mano que intenta robar, aunque se esfuerza por impedirlo. Por otro lado, las somatofrenias corresponden a las anosognosias. Éstas son alteraciones en las que el paciente parece ignorar por completo la existencia de la parálisis en una de sus extremidades. El paciente puede incluso expresar que es capaz de mover el miembro paralizado³².

El BIID es una enfermedad psiquiátrica que provoca en el individuo afectado un irresistible deseo por

Tabla 3. Trastorno de estrés agudo (308.3, DSM-5)

Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenazas en una o más de las siguientes formas: <ul style="list-style-type: none"> – Experiencia directa de los sucesos – Presencia directa de los sucesos ocurridos a otros – Conocimiento de que el suceso traumático ha ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo – Exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso traumático
Presencia de nueve o más de los siguientes síntomas de algunas de las categorías de intrusión, estado de ánimo, disociación, evitación y alerta, que comienzan y empeoran después del suceso traumático
Síntomas de intrusión: <ul style="list-style-type: none"> – Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso – Sueños angustiosos con temática relacionada con el suceso – Reacción disociativa – Malestar psicológico intenso y prolongado
Estado de ánimo negativo: <ul style="list-style-type: none"> – Incapacidad para experimentar emociones positivas (felicidad, satisfacción, sentimientos amorosos)
Síntomas disociativos: <ul style="list-style-type: none"> – Sentido alterado de la realidad, del entorno de uno mismo sin perder el juicio de realidad – Incapacidad para recordar aspectos importantes de los sucesos traumáticos
Síntomas de evitación: <ul style="list-style-type: none"> – Esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca del evento – Esfuerzos para evitar recuerdos externos, conversaciones o noticias relacionados con el evento
Síntomas de alerta: <ul style="list-style-type: none"> – Alteraciones del sueño (insomnio y fragmentación del mismo) – Irritabilidad y furia – Hipervigilancia – Problemas de concentración – Respuesta exagerada de sobresalto

amputarse una o más extremidades sanas del cuerpo. Los nombres más recientes de este trastorno han reemplazado al de apotemnofilia, debido a la creciente convicción de que esta enfermedad no es una parafilia (v. g., con un tipo de contenido sexual)³³.

Una persona que sufre de BIID desea tener amputadas una o más de sus extremidades. Este trastorno no debería confundirse con la acrotomofilia, que es el deseo sexual por alguien que ya tiene algún miembro amputado. Dentro de la comunidad BIID, los acrotomófilos son llamados «devotos». De todos modos, parece haber alguna relación entre los dos desórdenes, pues hay individuos que padecen ambos³³.

Aunque la definición oficial del BIID precisa que es sólo el deseo de la amputación, First, et al. consideran que la enfermedad podría incluir la necesidad de otros impedimentos, como la paraplejía³⁴. Evidencias anecdóticas demuestran que un gran porcentaje de personas con BIID necesitan sufrir de distintas discapacidades. Para confirmar esto, First comenzó un estudio en abril de 2007 como seguimiento a su investigación realizada para la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Si se descubre que la principal motivación de los pacientes con

BIID es tener alguna discapacidad, este trastorno podría considerarse como una forma del síndrome de Münchhausen. Los enfermos con BIID se perciben incompletos con sus cuatro extremidades y se sienten aliviados tras la amputación. Saben exactamente qué parte de qué miembro debe ser cercenada para calmar su sufrimiento. La solicitud más común es la amputación sobre la rodilla de la pierna izquierda. Los enfermos describen una profunda envidia hacia las personas amputadas y perciben los síntomas antes mencionados como extraños y anormales. Se sienten solos con estos pensamientos y creen que nadie puede entender sus impulsos³⁴.

Autoscopia o percepción extracorpórea

En situaciones de estrés extremo, se sabe que, ante la incapacidad de huir o efectuar un ataque, el sujeto sufre un «congelamiento». Éste es un mecanismo disociativo como mecanismo de adaptación. En este proceso, una parte de la sensación de pertenencia corporal es débil o incluso desaparece de manera intermitente¹⁵. Esta SDC no es un fenómeno de todo o nada, es decir, no es dicotómica, pues se ajusta a las

condiciones del medio ambiente. En las experiencias místico-religiosas, la sensación de pertenencia del cuerpo se vuelve débil y aparecen fenómenos como la experiencia de verse afuera del propio cuerpo o autoscopia¹⁵.

El hecho de que la víctima no se desconecte por completo es una premisa fundamental, pues le va a permitir oscilar entre los estados de desconexión y de percatarse de su medio, para poder activar los mecanismos de ataque o huida en el momento en que esto sea pertinente. En los casos de trauma de tipo II, en los que una persona sufre de violencia, privación de alimentos, tortura, aislamiento, privación del sueño, humillación constante, entre otros insultos, el sistema cognitivo puede colapsarse y no funcionar de manera adecuada^{9,35,36}. En condiciones extremas, el sistema de oscilación o negociación entre congelamiento y activación llega a paralizarse, es decir, a anularse por completo, y surge la sensación de desposesión completa de todo el cuerpo¹³.

Y sus efectos son la despersonalización y la desrealización, las cuales, desde el punto de vista fenomenológico, son dos situaciones completamente diferentes. En la despersonalización hay una percepción de tipo onírico; es decir, hay una apreciación como de estar entre neblina y aislado del medio ambiente que rodea a la persona. Aunque la desrealización se asocia a una falta de sensación de poseer un cuerpo, en realidad no es equivalente a la percepción de estar fuera del propio cuerpo (*out of the body experience* [OBE])³⁷.

La experiencia de verse fuera del cuerpo, ya sea durante el sueño o estando despierto, es una experiencia inquietante, pero al mismo tiempo aleccionadora. La propuesta que se hace es que nuestra percepción de cómo somos en cuanto a lo físico es totalmente una función cerebral, es decir, somos, nos vemos y percibimos con un estado de sesgo o de prejuicio. La autoimagen que tenemos de nosotros y de los demás no se corresponde con lo que está en el exterior⁶. Blanke, et al.⁶ describieron que la experiencia de cercanía a la muerte, como acompañada por autoscopia, es similar a la que se observa en el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). Su revisión se titula: “¿La experiencia de cercanía a la muerte se explica por los sistemas de alerta?”.

La autoscopia es una percepción cuyo objeto somos nosotros mismos, es casi una alucinación; lo que ocurre es que nos alucinamos de maneras muy diversas³⁸.

La experiencia de verse fuera del cuerpo (saber que somos nosotros mismos y al mismo tiempo percibirse como un espectador) es lo que se conoce como «autoscopia». En el sueño hay por lo menos dos tipos de

estos fenómenos: durante el sueño MOR y fuera de éste. En el caso del sueño MOR, la autoscopia es integrada dentro del campo de lo que se está soñando³⁹. Fuera del sueño MOR es una experiencia extraña, pero con una narrativa equivalente al pensamiento diurno, es decir, cuando se está despierto.

La experiencia de verse a uno mismo es una experiencia muy frecuente en la mitología, las tradiciones populares y en experiencias espirituales. Una de las funciones en las cuales se reportan con más frecuencia las autocopias es al dormir. La experiencia en este sentido es anecdótica y no existe un método confiable que permita su estudio. Por ejemplo, es común en la parasomnia, conocida como «parálisis del sueño», en donde el que sueña ve parte de su cuerpo y trata de moverlo, situación que produce ansiedad en el durmiente⁴⁰.

La autoscopia ha sido estudiada más como un fenómeno parapsicológico que como la suma de los mapas que el cerebro tiene de uno mismo. Por ejemplo, «la experiencia de cercanía de muerte» y fenómenos de experiencias de «estar fuera del cuerpo» se han connotado como fenómenos extraños y vinculados a una serie de alteraciones neuropsiquiátricas, como la epilepsia, la narcolepsia y en algunas formas de psicosis. En la narcolepsia, gran parte de los fenómenos alucinatorios tan vívidos, llamados «alucinaciones hipnagógicas e hipnagógicas», son situaciones en las que la persona se visualiza intentando avisar a la persona que duerme a un lado de lo que le sucede para que pueda ser despertada^{41,42}.

Sin embargo, todas las noches tenemos fenómenos de autoscopia durante las ensoñaciones, esto es, ya sea que nos vemos como nosotros mismos o como otras personas que asumimos que somos nosotros, o incluso en forma de animales. En este contexto no nos percatamos ni tampoco hay alarma, pero es una experiencia cotidiana. Si una función de la actividad onírica es recrear realidades virtuales, ciertamente en ellos somos los protagonistas⁴¹.

La experiencia más angustiante es la autoscopia en la parálisis del sueño, situación que se presenta como parte de la narcolepsia y de manera aislada en personas sanas. Nuevamente, la experiencia es mucho más frecuente en las personas que se acuestan después de las dos o tres de la madrugada, en donde las latencias a dormir primero y luego al inicio del sueño MOR hacen que se tenga la vivencia de la parálisis, que corresponde a la atonía muscular que se tiene en el sueño MOR, más el componente alucinatorio⁴⁰. Tener sueño delta permite bajar la intensidad de la vivencia

de lo que se sueña; si por el contrario se tiene sueño MOR de una latencia muy corta, por ejemplo 10 min después de haberse quedado dormido, la vivencia es muy intensa, tanto que se puede estar totalmente convencido de que lo soñado es real⁴³. La autoscopia en esos casos es parcial; uno ve cómo su brazo se estira buscando a la pareja y además piensa que le va a pedir que le sacuda, que le despierte.

Los estudiosos de la OBE proponen que puede haber tres tipos de esta experiencia⁴⁴:

- Alucinación de tipo autoscopia, en donde las personas perciben un doble de sí mismas pero sin tener la experiencia de la descorporización. Esto es, se ven fuera de su cuerpo, pero siguen percibiéndose como espectadores de eso desde dentro de su propio cuerpo (es como verse en un espejo).
- Heautoscopia, en donde la persona puede ver partes de sus órganos internos o la carencia de éstos. Ambos fenómenos son alucinatorios, pero centrados en los componentes del cuerpo.
- Experiencia OBE, en donde las personas se perciben despiertas pero su centro de conciencia está fuera del cuerpo. Es frecuente que se perciba desde una posición elevada con respecto al cuerpo al cual parecen observar y reflexionar sobre su situación anormal. Esta experiencia se ha reportado en parálisis del sueño y en estados de resucitación de individuos que han tenido suspensión de signos vitales por algunos segundos. Al interrogarles con respecto a esta experiencia, las personas dicen haberse visto desde el techo de la habitación, pero nunca pueden realizar una descripción exhaustiva del número de resucitadores, colores, equipos para resucitar, etc. Se ha propuesto que la resucitación con estimulación extrema, táctil, dolorosa e incluso de las vías vestibulares es la que puede formar parte de este fenómeno.

Este último fenómeno es crítico para poder explicar por qué uno de los mecanismos de defensa ante el estrés extremo es la disociación corporal. Esto ya se refirió en la primera guerra mundial como «neurosis de guerra», pues se encontraron soldados vagando por zonas llamadas «tierra de nadie», los cuales fueron con frecuencia calificados como cobardes, procesados a menudo por cobardía y terminaron sus días en el pelotón de fusilamiento⁴⁵.

La experiencia del propio cuerpo es un proceso fundamental que nos permite interactuar con el mundo exterior. La experiencia del cuerpo se basa en la integración de información sensorial, vestibular, visual, somatosensorial y de otras fuentes. Esta información

permite el seguimiento del cuerpo en el espacio y en relación con otros objetos y seres de nuestro entorno. El seguimiento de nuestro cuerpo, a su vez, orienta nuestros movimientos. La experiencia consciente de nuestro cuerpo es generalmente congruente en todas las modalidades sensoriales, de manera que lo que vemos de nuestro cuerpo es también lo que sentimos desde las perspectivas somatosensorial y vestibular. Las sensaciones y percepciones asociadas con nuestro cuerpo en movimiento también se pueden inducir en nuestra imaginación, aunque la mayor parte del tiempo en una forma atenuada. Recordemos que fue de esta forma como se percataron los investigadores de los primates de la existencia de las células en espejo. Mirar al otro implica reproducir en una parte de nuestro cerebro los movimientos que vemos, las emociones que percibimos e interpretamos. La empatía tiene ahí su asiento⁴⁶.

Despersonalización y desrealización

Ambas experiencias pueden coexistir, pero son diferentes desde el punto de vista fenomenológico. La despersonalización se relaciona con la sensación personal de uno mismo percibido como un ente externo, como en el caso de la percepción extracorpórea (OBE), y una pérdida del control corporal, que puede hacer que las personas se sientan como robots. La desrealización, por otra parte, es una experiencia vinculada con el entorno, una sensación de estar en medio de un sueño. Sin embargo, ambas experiencias están íntimamente relacionadas en cuanto que pueden ocurrir simultáneamente. Es frecuente que se observen en personas con epilepsia y migraña⁴⁵.

Desapropiación corporal completa

En un sentido radical, nosotros estamos en este mundo a través de nuestros cuerpos. Merleau-Ponty (1957)⁴⁷ afirmaba: «Estamos en el mundo a través de nuestros cuerpos, en tanto que percibimos el mundo a través de ellos». En teoría, si esto es cierto, no podríamos brincar, puentear, saltar, por decirlo de alguna forma, el cuerpo. Aprendemos del mundo a través de nuestro cuerpo, del mundo del cual somos también parte y participantes. En este sentido, el cuerpo es percibido como el horizonte entre uno mismo y el mundo que nos rodea, porque el mundo no es algo abstracto ni tampoco extraño, ya que estamos familiarizados con él de una manera prerreflexiva. El mundo es, entonces, parte del campo del cuerpo. Así pues,

no hay otra forma de estar en el mundo que a través del cuerpo⁴³.

Entonces, en el caso de la desapropiación corporal completa, el cuerpo pasa a ser un puro objeto entre otros objetos. En estos casos el cuerpo ya no es un horizonte a través del cual se observa y pertenecemos al mundo. Al perder sus límites, en situaciones extremas, el cuerpo puede volverse un enemigo, si es que se percibe continuamente como un estado de sufrimiento crónico. Las personas en esta situación pueden mutilar su cuerpo o incluso llegar al suicidio para no tener que seguir presentando este tipo de experiencia extrema^{20,21}.

Si aceptamos el punto de vista fenomenológico, en el que experimentamos el mundo desde nuestro propio cuerpo, entonces debemos aceptar que, si el mundo se percibe a través de los «lentes» del cuerpo y el medio ambiente es hostil y repercute en el cuerpo, éste se convierte en un verdadero enemigo. Al ser nuestro cuerpo el punto de referencia con respecto al mundo, y si el cuerpo es un enemigo, esto sucede simplemente por la condición de estar en el mundo⁴⁸.

Algunas personas transexuales, principalmente de hombre a mujer (mujeres transexuales), tienen una gran disforia con sus genitales, no los soportan, los sienten como algo que no debe estar en ese sitio, una aberración que les molesta, y es frecuente la automutilación, sobre todo en las etapas de la pubertad, en las que no entienden cómo pueden tener un pene si son mujeres; y no sólo eso, sino que además aumenta de tamaño, junto con el resto de caracteres sexuales secundarios. Éste es un claro ejemplo de ver una parte del cuerpo como un enemigo^{49,50}.

Ramachandran, et al.³² publicaron una hipótesis a este respecto en la que decían que sería predecible que las personas transexuales con reasignación quirúrgica de genitales no tuvieran el fenómeno del miembro fantasma, que sí se presenta, por ejemplo, en hombres que tienen remoción del pene por cáncer o eventos traumáticos. Sin embargo, hay que aclarar al respecto que no hay reportes de ello sobre mujeres transexuales y que de hecho no se hace una extirpación de pene, sino que éste se utiliza para la neovagina y el glande con el meato urinario se colocan en el sitio que correspondería al clítoris, mientras que con las bolsas escrotales se hacen los labios mayores de la neovulva⁵¹.

En reportes de algunos pacientes que asisten a la clínica DIVERGEN (UNAM) y que se han sometido a este procedimiento quirúrgico, no hay evidencia del fenómeno del miembro fantasma; de hecho, hay una pérdida de la sensibilidad en toda la zona en que se

han construido los genitales femeninos, sensibilidad que se recupera en un lapso de dos a tres años. Esto, además del detalle de integridad corporal, es importante porque algunas personas transexuales que no son instruidas respecto al cuidado de su neovagina tienden a fistularse hacia el recto o vejiga, pues al tener la zona parcialmente desensibilizada no perciben el dolor adecuadamente.

Un grupo significativo de mujeres transexuales presentan una negación de la existencia de su pene, y llegan a experimentar negligencia hacia el aseo y cuidados del mismo, con el pensamiento mágico de que algún día, al despertar, éste desaparecerá⁵².

Algunas de las preguntas a resolver en estas alteraciones son: ¿es posible detectar marcadoras de vulnerabilidad?, ¿se pueden hacer algunos procedimientos de tipo de las neuroprótesis para limitar las pérdidas de conectividad funcional de extremidades afectadas?, ¿es posible la neuromodulación en áreas como el tálamo para los dolores intratables? En víctimas de torturas crónicas, ¿qué procedimientos de neurorrehabilitación son los más eficaces? En nuestro país estamos en una situación de «guerra de baja intensidad», y la cantidad de personas sometidas a algunas de las situaciones descritas no es poca. En consecuencia, los médicos tenemos la responsabilidad de saber qué hacer para aliviar el daño, pero también si es posible prevenirlo y rehabilitarlo.

Conclusiones

Estamos contenidos dentro de nuestro cerebro, por lo menos en lo que respecta a la autoimagen corporal, y además tenemos una autoimagen distorsionada. Esto se genera en la región de asociación en los lóbulos parietal, temporal y occipital derechos como un constructo de nuestro desarrollo ontogénico y cultural, en donde nuestra neurobiología es la parte central de ello. Ahora sabemos que, en situaciones extremas de dolor, muerte inminente, tortura crónica, dolor por enfermedades e incluso sufrimiento por muertes de seres queridos, el sistema nervioso humano reacciona con una condición de aparente abandono del cuerpo.

Bibliografía

1. Atarí Y. Acute peritraumatic dissociation: in favor of a phenomenological inquiry. *J Trauma Dissociation*. 2014;15(3):332-47.
2. Metzinger T. The myth of cognitive agency: subpersonal thinking as a cyclically recurring loss of mental autonomy. *Front Psychol*. 2013;4:931.
3. Salomon R, Noel JP, Lukowska M, Faivre N, Metzinger T, Serino A, et al. Unconscious integration of multisensory bodily inputs in the peripersonal space shapes bodily self-consciousness. *Cognition*. 2017; 166:174-83.

4. Metzinger T. Why are out-of-body experiences interesting for philosophers? The theoretical relevance of OBE research. *Cortex*. 2009; 45(2):256-8.
5. Elias GA, Bieszczyk KM, Weinberger NM. Learning strategy refinement reverses early sensory cortical map expansion but not behavior: Support for a theory of directed cortical substrates of learning and memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;126:39-55.
6. Blanke O, Mohr C, Michel CM, Pascual-Leone A, Brugger P, Seeck M, et al. Linking out-of-body experience and self processing to mental own-body imagery at the temporoparietal junction. *J Neurosci*. 2005;25(3):550-7.
7. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain Res Rev*. 2007;54(1):219-32.
8. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Mechanisms underlying embodiment, disembodiment and loss of embodiment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):143-60.
9. Nickerson A, Garber B, Ahmed O, Asnaani A, Cheung J, Hofmann SG, et al. Emotional suppression in torture survivors: Relationship to post-traumatic stress symptoms and trauma-related negative affect. *Psychiatry Res*. 2016;242:233-9.
10. Tsur N, Defrin R, Ginzburg K. Posttraumatic stress disorder, orientation to pain, and pain perception in ex-prisoners of war who underwent torture. *Psychosom Med*. 2017;79(6):655-63.
11. Tsur N, Shahar G, Defrin R, Lahav Y, Ginzburg K. Torturing personification of chronic pain among torture survivors. *J Psychosom Res*. 2017; 99:155-61.
12. Weinberg M, Besser A, Ataria Y, Neria Y. Survivor-spouse dissociation and posttraumatic stress disorder: Personal and dyad relationships. *J Trauma Dissociation*. 2016;17(4):448-59.
13. Williams ACC, Amris K. Treatment of persistent pain from torture: review and commentary. *Med Confl Surviv*. 2017;33(1):60-81.
14. Ataria Y. When the body becomes the enemy: Disownership toward the body. *Philosophy, Psychiatry and Psychology*. 2016;23(1):15.
15. Radziwillowicz W, Lewandowska M. From traumatic events and dissociation to body image and depression symptoms - in search of self-destruction syndrome in adolescents who engage in nonsuicidal self-injury. *Psychiatr Pol*. 2017;51(2):283-301.
16. Baars EW, van der Hart O, Nijenhuis ER, Chu JA, Glas G, Draijer N. Predicting stabilizing treatment outcomes for complex posttraumatic stress disorder and dissociative identity disorder: an expertise-based prognostic model. *J Trauma Dissociation*. 2011;12(1):67-87.
17. Soffer Y, Wolf JJ, Ben-Ezra M. Correlations between psychosocial factors and psychological trauma symptoms among rescue personnel. *Prehosp Disaster Med*. 2011;26(3):166-9.
18. Kutcher S, Szumilas M. Distinguishing suicide attempts from nonsuicidal self-harming behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48(10):1039; author reply 1039-41.
19. Schechter M, Lineberry TW. Self-harming behavior and suicidality: suicide risk assessment. *Suicide Life Threat Behav*. 2011;41(2):227-34.
20. Lijedahl SI, Helleman M, Daukantaite D, Westrin A, Westling S. A standardized crisis management model for self-harming and suicidal individuals with three or more diagnostic criteria of borderline personality disorder: The Brief Admission Skane randomized controlled trial protocol (BASRCT). *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):220.
21. Mansfield AJ, Bender RH, Hourani LL, Larson GE. Suicidal or self-harming ideation in military personnel transitioning to civilian life. *Suicide Life Threat Behav*. 2011;41(4):392-405.
22. Marzano L, Ciclitira K, Adler J. The impact of prison staff responses on self-harming behaviours: prisoners' perspectives. *Br J Clin Psychol*. 2012; 51(1):4-18.
23. McDaid D, Tsiachristas A, Hawton K. Understanding the true economic impact of self-harming behaviour - Authors' reply. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(12):901.
24. Tormoen AJ, Rossow I, Mork E, Mehlum L. Contact with child and adolescent psychiatric services among self-harming and suicidal adolescents in the general population: a cross sectional study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2014;8:13.
25. Tormoen AJ, Groholt B, Haga E, Brager-Larsen A, Miller A, Walby F, et al. Feasibility of dialectical behavior therapy with suicidal and self-harming adolescents with multi-problems: training, adherence, and retention. *Arch Suicide Res*. 2014;18(4):432-44.
26. Thelle H. Torture in China. *Torture*. 2006;16(3):268-75.
27. Wang ZR. [Review on experimental studies on Yin-yang theory of traditional Chinese medicine]. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 2005;35(1):22-4.
28. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Vol. 1. USA: American Psychiatric Association; 2013.
29. Larsen SE, Berenbaum H. Did the DSM-5 Improve the Traumatic Stressor Criterion?: Association of DSM-IV and DSM-5 Criterion A with Post-traumatic Stress Disorder Symptoms. *Psychopathology*. 2017;50(6):373-8.
30. Buklina SB. [Pseudopolymelia and disorders of body scheme]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2008;108(1):4-11.
31. Franz EA, Fu Y, Moore M, Winter T, Mayne T, Debnath R, et al. Fooling the brain by mirroring the hand: Brain correlates of the perceptual capture of limb ownership. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34(5):721-32.
32. Ramachandran VS. Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Capgras syndrome and pain asymbolia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998;353(1377):1851-9.
33. López-Ibor JJ, Ortiz T, López-Ibor MI. Perception, experience and body identity. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39 Suppl 3:3-118.
34. First MB, Fisher CE. Body integrity identity disorder: the persistent desire to acquire a physical disability. *Psychopathology*. 2012;45(1):3-14.
35. Carinci AJ, Mehta P, Christo PJ. Chronic pain in torture victims. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(2):73-9.
36. Rasmussen A, Keatley E, Paz C. Disengagement in a torture treatment program. *Psychiatr Serv*. 2013;64(12):1280.
37. Nortvedt F, Engelsrud G. "Imprisoned" in pain: analyzing personal experiences of phantom pain. *Med Health Care Philos*. 2014;17(4):599-608.
38. Blanke O, Landis T, Spinelli L, Seeck M. Out-of-body experience and autoscopia of neurological origin. *Brain*. 2004;127(Pt 2):243-58.
39. Bunning S, Blanke O. The out-of-body experience: precipitating factors and neural correlates. *Prog Brain Res*. 2005;150:331-50.
40. Salin-Pascual RJ. La autopercepción en el caso de la parálisis del sueño: Un estado de conciencia dentro del sueño MOR. *Rev Mex Neurosci*. 2016;17(6):14.
41. Bourdin P, Barberia I, Oliva R, Slater M. A virtual out-of-body experience reduces fear of death. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169343.
42. Bokkon I, Mallick BN, Tuszynski JA. Near death experiences: a multidisciplinary hypothesis. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:533.
43. Jalal B, Ramachandran VS. Sleep Paralysis, "The Ghostly Bedroom Intruder" and Out-of-Body Experiences: The Role of Mirror Neurons. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:92.
44. Nelson KR. Near-death experience: arising from the borderlands of consciousness in crisis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1330:111-9.
45. Smith AM, Messier C. Voluntary Out-of-Body Experience: An fMRI Study. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:70.
46. Smetacek V. Recalibrating sleep: is recalibration and readjustment of sense organs and brain-body connections the core function of sleep? *Med Hypotheses*. 2010;75(4):401-4.
47. Marleu-Ponty M. *Fenomenología de la percepción*. Vol. 1. México: Fondo de Cultura Económico; 1957.
48. Quigley J, Rasmussen S, McAlaney J. The Social Norms of Suicidal and Self-Harming Behaviours in Scottish Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3).
49. McDermott E. Asking for help online: lesbian, gay, bisexual and trans youth, self-harm and articulating the 'failed' self. *Health (London)*. 2015; 19(6):561-77.
50. Roen K. The body as a site of gender-related distress: ethical considerations for gender variant youth in clinical settings. *J Homosex*. 2016;63(3):306-22.
51. Case LK, Brang D, Landazuri R, Viswanathan P, Ramachandran VS. Altered White Matter and Sensory Response to Bodily Sensation in Female-to-Male Transgender Individuals. *Arch Sex Behav*. 2017;46(5):1223-37.
52. Namba Y, Sugiyama N, Yamashita S, Tokuyama E, Hasegawa K, Kimata Y. Phantom erectile penis after sex reassignment surgery. *Acta Med Okayama*. 2008;62(3):213-6.

Gliosarcoma, una variante del glioblastoma primario IDH-wildtype: serie de tres casos y revisión de la literatura médica

José Alfredo Espinosa-Mora¹, Luis Eduardo Moreira-Ponce¹, Carlos Alberto Murillo-Ponce,
Nataly Mireya Alvear-Quito¹, Christian Emmanuel Cardona-Mejía¹, Arturo Ayala-Arcipreste¹,
Paola Yolotzin Valenzuela-Torres², Teresa Cuesta-Mejías², Ricardo Ramírez-Aguilar³ y Rafael Mendizábal-Guerra⁴

¹Servicio de Neurocirugía Hospital Juárez de México; ²Servicio de Anatomía Patológica Hospital Juárez de México; ³Servicio de Neurocirugía Hospital General Balbuena; ⁴Jefe de Servicio de Neurocirugía Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México.

Resumen

Introducción: El gliosarcoma es una lesión primaria del sistema nervioso central infrecuente, considerada de grado IV por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de la nueva clasificación de 2016. Es una variante del glioblastoma (GBM) descrita como IDH-wildtype y se caracteriza por presentar un patrón bifásico: un componente glial y otro mesenquimatoso. Las similitudes clínicas del gliosarcoma con el GBM han llevado a muchos autores a concluir que son clínicamente indistinguibles; sin embargo, hay una serie de características importantes y distintas del gliosarcoma que sugieren que es una entidad separada. Los rasgos más llamativos para diferenciar ambas enfermedades incluyen ubicación y características imagenológicas específicas, pero el diagnóstico definitivo se realiza por estudio histopatológico y se confirma con pruebas moleculares. **Caso 1:** Mujer de 51 años con cuadro de dos meses de cefalea holocraneal –que aumenta con maniobras de Valsalva y mejora con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)–, fosfenos, náuseas y vómitos posprandiales. En la exploración neurológica se detecta: papila con edema, hemianopsia homónima derecha, hemiparesia e hiperreflexia izquierdas, y signo de Babinski izquierdo. **Caso 2:** Mujer de 40 años, con cefalea frontal vespertina, labilidad emocional, disfasia, náuseas, vómitos y disminución de la agudeza visual. En la exploración neurológica se observa: disfasia motora, edema de papila, agudeza visual 20/60 bilateral, hemiparesia derecha, apatía y alteración en la planeación. **Caso 3:** Varón de 58 años con cuadro de cinco semanas de cefalea progresiva, frontal y vespertina, y disminución de la fuerza en los miembros pélvicos simétricos. En la exploración neurológica se encuentra: agudeza visual 20/40 bilateral, hemiparesia izquierda, hiperreflexia y signo de Babinski izquierdos. Los tres pacientes se sometieron a craneotomía y resección total de la lesión, en la que se encontró una lesión sólida de consistencia ahulada con gliosis perilesional. El estudio histopatológico reportó gliosarcoma en los tres casos. **Conclusiones:** Presentamos esta serie de casos con diagnóstico de gliosarcoma por su escasa frecuencia; además, realizamos una revisión de la literatura médica.

Palabras clave: Gliosarcoma. Glioblastoma. Tumor mesenquimatoso. Sarcoma.

Correspondencia:

José Alfredo Espinosa-Mora
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, 5160
Col. Magdalena de las Salinas,
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760, Ciudad de México, México
E-mail: al.campa11@hotmail.com

Fecha de recepción: 25/05/2017
Fecha de aceptación: 28/06/2017
DOI: 10.24875/RMN.M18000007

Disponible en internet: 13-11-2018
Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):47-53
www.revexneuroci.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gliosarcoma, a variant of the primary Glioblastoma IDH-Wildtype: series of three cases and literature review

Abstract

Introduction: Gliosarcoma is an uncommon primary central nervous system lesion; considered as WHO Grade IV, within the new classification of 2016 is a variant of Glioblastoma (GBM) described as IDH-wildtype, is characterized by a biphasic pattern; with a glial and a mesenchymal component. Clinical similarities to GBM have led many authors to conclude that they are clinically indistinguishable; however, there are a number of important and distinct features of Gliosarcoma that suggest that it is a separate entity. The most striking features to differentiate them include location, differential imaging aspect and gross appearance, but the definitive diagnosis is by histopathological study and confirmed with molecular tests. **Case 1:** 51-year-old female with a 2-month history of holocranial headache, increased with valsalva maneuvers, improvement with NSAIDs, phosphenes, nausea and postprandial vomiting. Neurological examination: papilloedema, right homonymous hemianopsia, left hemiparesis and hyperreflexia, left Babinsky. **Case 2:** 40-year-old female, with frontal, evening headache, emotional lability, dysphasia, nausea, vomiting and decreased vision. Neurological examination: motor dysphasia, papilloedema, decreased vision, right hemiparesis, apathy, alteration in planning. **Case 3:** Male, 58-year-old, with a 5-week history of progressive headache, frontal, decreased symmetrical pelvic limb strength. Neurological examination: decreased visión bilateral, left hemiparesis, hyperreflexia and left Babinsky. The three patients underwent craniotomy and total resection of the lesion, where a solid lesion of "smoothed" consistency with perilesional gliosis, the histopathological study reports gliosarcoma in all. **Conclusions:** We present this series of cases with diagnosis of gliosarcoma, which due to the infrequent frequency, we review the literature and present them.

Key words: Gliosarcoma. Glioblastoma. Mesenchymal tumor. Sarcoma.

Introducción

El gliosarcoma es una lesión primaria del sistema nervioso central poco frecuente. Fue descrita por primera vez por H. Stroebe en 1895^{1,2} y es considerada un tumor de grado IV por la OMS. Es una variante del GBM y se caracteriza por presentar un patrón bifásico con dos componentes tisulares: uno de origen glial y otro mesenquimatoso^{1,3,4-8}. Dentro de la nueva clasificación de la OMS de 2016, se encuentra dentro de la variante del GBM IDH-wildtype, junto con el GBM de células gigantes y el GBM epiteloide, considerados variantes primarios^{4,5}.

Es más frecuente en el sexo masculino, con 1.8-3:1, y la localización más común es en el lóbulo temporal^{3,6}.

Las similitudes clínicas con otras variantes del GBM han llevado a muchos autores a concluir que estos tumores son clínicamente indistinguibles; sin embargo, hay una serie de características importantes y distintas que sugieren que el gliosarcoma es una entidad separada. Los rasgos más llamativos para diferenciarlos incluyen su ubicación y sus características específicas por imagen⁸, pero el diagnóstico definitivo se realiza por estudio histopatológico y es confirmado por estudios moleculares^{4,6}.

Son pocas las series de casos reportados en la literatura médica y con un limitado número de pacientes por serie, debido a la poca frecuencia de esta entidad. Nosotros

presentamos esta serie de tres casos que tuvimos durante un periodo de cinco años aproximadamente.

Reporte de casos

Caso 1

Mujer de 51 años, sin ningún antecedente de importancia, que presentaba cuadro clínico de dos meses de evolución con cefalea holocraneal opresiva, de intensidad 9/10 EVA, que aumentaba por las noches y con maniobras de Valsalva y mejoraba con AINE parcialmente, acompañada de fosfenos, náuseas y vómitos posprandiales. En la exploración neurológica presentó Glasgow de 15, papila con bordes borrados, pulso venoso disminuido, hemianopsia homónima derecha, pupilas isocóricas de 3 mm con respuesta a la luz, resto de nervios craneales sin alteración, hemiparesia izquierda 3/5, hiperreflexia izquierda sin clono, signo de Babiński izquierdo, sensibilidad, y cerebelo y meninges sin alteraciones.

Se realizó RMN de encéfalo, en la que se observó lesión corticosubcortical parietooccipital derecha de bordes definidos adyacente a la hoz cerebral, multilobulada y que realizaba con gadolinio de forma heterogénea, con áreas hipointensas en el centro y un edema digitiforme perilesional, con desplazamiento de línea media de 1 cm y colapso de ventrículo lateral ipsilateral

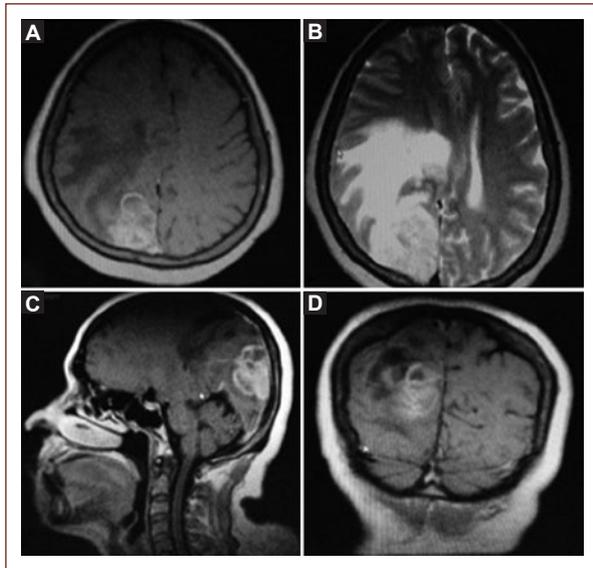


Figura 1. RMN contrastada. Se observa lesión corticosubcortical parietooccipital derecha de bordes definidos adyacente a la hoz cerebral, multilobulada, que realza con gadolinio de forma heterogénea, con áreas hipointensas en el centro, eje axial contrastado (A), axial T2 donde se visualiza el importante edema digitiforme perilesional (B), eje sagital contrastado (C) y eje coronal contrastado (D).

(Fig. 1). La paciente fue sometida a cirugía, en la que se encontró lesión adherida a hoz de cerebro de consistencia ahulada y con bordes irregulares.

El estudio histopatológico reportó neoplasia de alto grado, pleomórfica, con metaplasia mesenquimatosa y con componentes gliales con GFAP positivas. Presentó vimentina, desmina y Ki-67 positivos

Caso 2

Mujer de 40 años que presentaba cuadro de cefalea frontal, de predominio vespertino, con labilidad emocional y dificultad para la emisión del lenguaje, náuseas, vómitos y disminución de la agudeza visual. En la exploración neurológica se observó Glasgow de 15, disfasia motora, edema de papila, agudeza visual 20/60 bilateral, hemiparesia derecha 4+/5, apatía, falta de fluidez verbal, déficit de planeación y datos clínicos en relación con síndrome frontal dorsolateral.

Se realizó TAC craneal, en la que se detectó una lesión hiperdensa en la región frontal izquierda, de bordes irregulares heterogéneos, que cruza la línea media e invade el hemisferio contralateral y edema perilesional.

La paciente fue sometida a cirugía, en la que se encontró lesión frontal izquierda adherida al tercio anterior del seno sagital, de consistencia ahulada, vascularizada, con áreas adheridas a tejido sano, alternando con áreas con plano de disección bien delimitado de tejido sano.

El estudio histopatológico reportó neoplasia de alto grado, epiteloide y fusocelular, con metaplasia mesenquimatosa, positiva en inmunomarcación para proteína ácida gliofibrilar, vimentina, S-100 y actina de músculo liso.

Caso 3

Varón de 58 años de edad sin antecedentes de importancia que presentaba cuadro de cinco semanas de evolución caracterizado por cefalea progresiva pulsátil, de predominio frontal y vespertina; posteriormente presentó disminución de la fuerza de ambos miembros pélvicos de forma simétrica. En la exploración neurológica se observó Glasgow de 15, funciones mentales superiores normales, fondo de ojo sin edema de papila, agudeza visual 20/40 bilateral, hemiparesia izquierda 4/5, con hiperreflexia sin clono y signo de Babiński izquierdo.

Se realizó RMN, que mostró una lesión heterogénea en el lóbulo frontal derecho, hiperintensa en T2 y FLAIR, con edema digitiforme perilesional y desviación de línea media (Fig. 2).

El paciente fue sometido a manejo quirúrgico, en el que se encontró lesión frontal derecha interhemisférica indurada, sólida, de consistencia ahulada y con gliosis perilesional (Fig. 3).

El estudio histopatológico mostró una densa proliferación tumoral con patrón bifásico, alternando un componente glial y uno sarcomatoide. El componente glial se caracterizaba por células gemistocíticas, pleomórficas, con alto índice mitótico y proliferación endovascular, mientras que en el componente sarcomatoide las células mesenquimales eran fusiformes con atipia nuclear y mitosis, algunas con diferenciación miofibroblástica alrededor de las paredes gruesas de los vasos sanguíneos.

Las áreas gliales fueron GFAP positivas y las áreas mesenquimales ricas en retículo, actina y GFAP negativas. El resto de la inmunomarcación realizada fue vimentina, desmina positivas y Ki-67 del 40% en ambos componentes, CD34 positiva en vasos (Figs. 4 y 5).

Discusión

El gliosarcoma es una lesión poco frecuente, con una incidencia del 1.8-2.8% de los GBM¹. Predomina en la

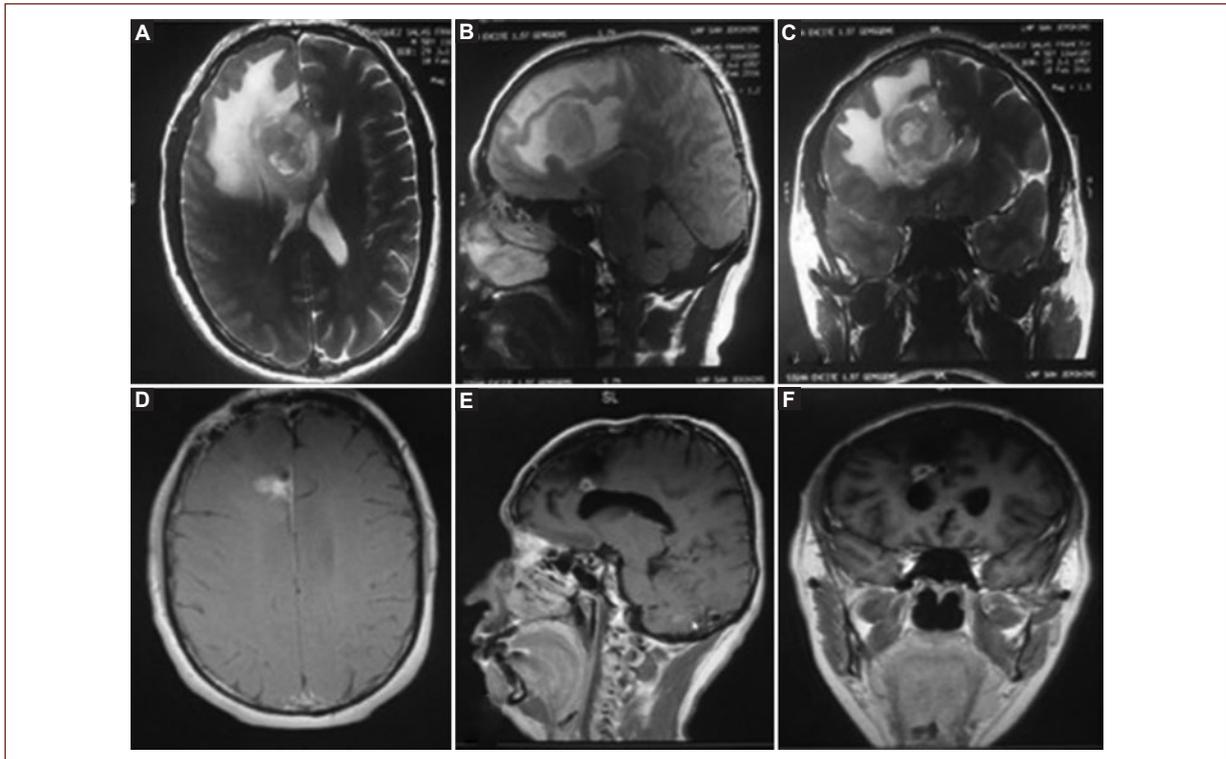


Figura 2. A, B y C: RMN preoperatoria ponderación T2, donde se observa lesión heterogénea hiperintensa, con bordes definidos y edema digitiforme. **D, E y F:** RMN postoperatoria, en la que se observa el trayecto de la brecha quirúrgica y los cambios posquirúrgicos, así como la lesión residual mínima, a cuatro meses de la cirugía, en tratamiento bajo radioterapia.



Figura 3. Pieza macroscópica de tumor en región frontal derecha.

población masculina, con 1.8-3:1²⁻⁸, con una edad promedio entre los 40 y 60 años, aunque también se han reportado casos en edad pediátrica¹, con características clínicas y radiológicas similar a éste⁷. La localización más frecuente es supratentorial, especialmente en la región periférica del lóbulo temporal, y por orden de frecuencia le siguen: lóbulo frontal, parietal, occipital y

cuerpo calloso. Sólo se han reportado tres casos de gliosarcoma infratentorial^{3,6}, algunos autores reportaron escasos casos intraventriculares y Doddamani, et. al. reportaron un único caso en localización intraventricular pero con aspecto quístico².

El primero que describió esta lesión fue H. Stroebe en 1895, quien usó el término *gliosarcoma* para referirse a un tumor formado por una combinación de GBM y sarcoma^{8,9}. El término no ganó amplia aceptación hasta 1955, cuando Feigen y Cross describieron en detalle tres pacientes con este tumor¹⁰.

Existen múltiples hipótesis en relación con el origen de esta neoplasia, aunque mayoritariamente se cree que el tumor puede ser producto de un GBM con cambio metaplásico; otras hipótesis sugieren una transformación maligna de las células gliales que rodean un sarcoma preexistente o son simplemente la coexistencia de dos tumores en crecimiento¹¹. Recientes estudios genéticos han demostrado un origen único (glial) de ambos componentes tumorales, encontrándose en dos casos idénticas mutaciones del *gen PTEN* en los componentes glial y sarcomatoso. Estas muestras presentaban delección

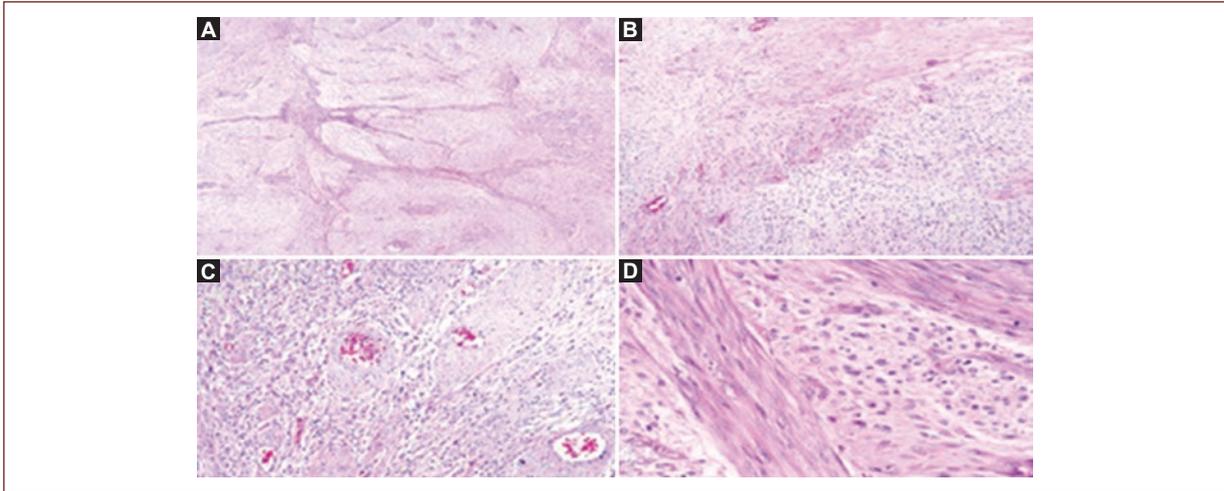


Figura 4. Cortes teñidos con H&E. **A:** proliferación tumoral con patrón bifásico. **B y C:** componente glial (células gemistocíticas, pleomórficas y proliferación endovascular) y componente sarcomatoide (células mesenquimales fusiformes alrededor de las paredes gruesas de los vasos sanguíneos). **D:** atipia citológica y mitosis.

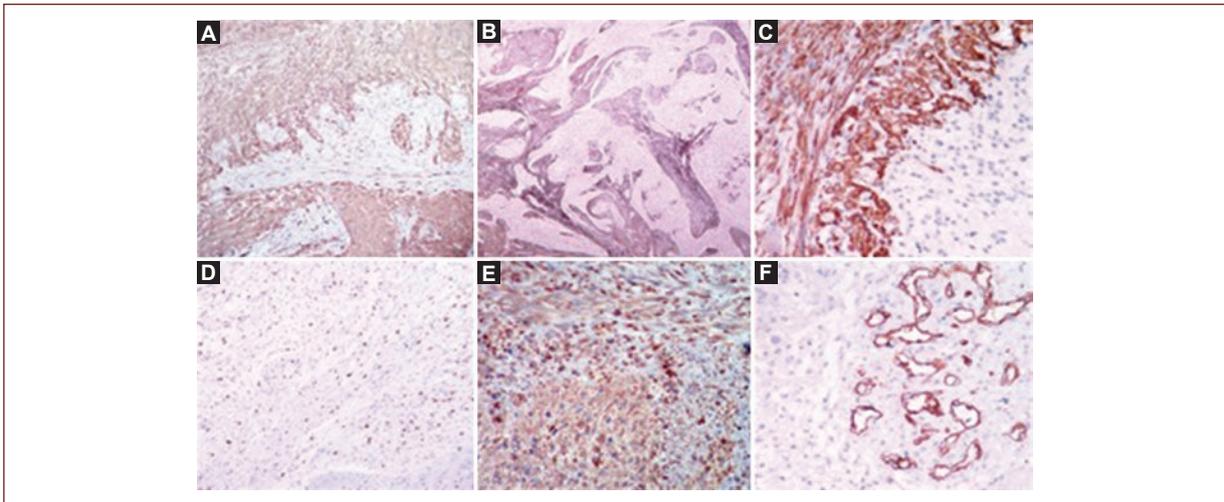


Figura 5. Inmunohistoquímica: componente glial positivo a GFAP (**A:** GFAP 40×), componente mesenquimal rico en retículo (**B:** retículo 10×), el cual muestra diferenciación miofibroblástica, con actina positiva (**C:** actina 40×), ambos componentes con proliferación celular con un Ki-67 del 40% (**D:** Ki-67 40×) y positividad de vimentina (**E:** vimentina 40×). CD34 positivo únicamente en vasos (**F:** CD34 40×).

del p16, idéntica mutación del p53 o coamplificación de MDM2 y CDK4 en ambas áreas tumorales. La presencia de idénticas alteraciones genéticas en ambos componentes, glioblastomatoso y sarcomatoso, apoyan manifiestamente un origen único del gliosarcoma^{3,9}.

Los signos y síntomas reportados son consistentes con los de un tumor intracraneal en rápida expansión, con aumento de la presión intracraneal, incluyendo afasia, cefalea, hemiparesia, convulsiones y deterioro

cognitivo, dependiendo de la ubicación de la lesión⁸⁻¹⁰. El gliosarcoma es indistinguible del GBM clínicamente; sin embargo, algunas características específicas despiertan la sospecha de esta lesión, tales como los hallazgos imagenológicos característicos, por lo que se debe tener en consideración tras un cuadro clínico de corta duración, en un paciente joven y con estudios de imagen con sospecha de GBM pero no concluyentes con éste⁶⁻⁹.

Los hallazgos radiológicos del gliosarcoma son variables. En la TC son similares a los de un GBM infiltrante, apareciendo como una lesión hiperdensa bien definida con realce heterogéneo o en anillo debido a un componente fibroso; un GBM generalmente muestra bajo o intermedio realce⁸. En un estudio, Zhang, et al. informaron que los gliosarcomas se caracterizan por ser masas irregulares con bordes bien definidos (tanto en la TC como en las resonancias magnéticas), con una pared externa lisa bien delimitada, independientemente de edema periférico, que le confiere ciertas características parecidas a un meningioma¹¹. En nuestros casos, como en los de la literatura médica, los estudios de imagen mostraron lesiones hiperdensas con realce heterogéneo con el medio de contraste, pero con un borde bien definido, tanto que incluso en uno de ellos se tuvo la sospecha de meningioma atípico.

En el corte histológico, una mezcla de tejido glioblastomatoso y sarcomatoide le confieren un llamativo patrón bifásico de tejido. La porción glial es de origen astrocítico –mostrando sobre todo las características típicas de un GBM–, en el cual se puede presentar una diferenciación epitelial, manifiestas características carcinomatosas con formaciones similares a glándulas adenoides y metaplasia escamosa. El componente sarcomatoso por definición muestra signos de la transformación maligna, tales como atipia nuclear, actividad mitótica y necrosis, y a menudo demuestra el patrón típico de fibrosarcoma, con largos haces densos de células fusiformes. Un porcentaje de casos pueden mostrar líneas adicionales de diferenciación mesenquimal como formación de cartílago, hueso, tejido osteoidecondral, músculo liso y estriado e incluso características lipomatosas^{12,13-15}. La distinción entre los dos componentes es facilitada por el uso combinado de histoquímica y tinción inmunohistoquímica. Las partes mesenquimales pueden ser teñidas con retículo y/o Masson. Este componente no expresa GFAP, que, por el contrario, se observa en la parte glial^{12,15}.

El tratamiento es multidisciplinario, e incluye resección quirúrgica máxima y radioterapia y quimioterapia postoperatorias¹¹, aunque el pronóstico es pobre a pesar de estas intervenciones. Algunos autores refieren que el gliosarcoma presenta la menor tasa de supervivencia de todos los GBM, presentando un máximo de 4-6 meses^{8,10}; sin embargo, otros autores han sugerido que tienen una evolución más favorable que otras variantes del GBM, aunque grandes ensayos clínicos no han mostrado diferencias significativas en ese sentido¹¹. Existen reportes de casos con prolongada supervivencia, de

130 y 48 meses, que se manejaron con resección total, radioterapia y quimioterapia, en los cuales se menciona que el componente fibroso limita el crecimiento y le da una cápsula que permite una resecabilidad total¹⁷. Gran parte de la literatura médica concuerda en que el gliosarcoma tiene una propensión a la metástasis a distancia, y los sitios de mayor afección reportados son pulmón, hígado y huesos¹⁷.

En nuestra institución, los tres casos presentados fueron sometidos a cirugía radical, en los que se reportó la característica macroscópica descrita como de consistencia ahulada durante el procedimiento, además de visualizarse los bordes definidos y alta vascularidad. El diagnóstico definitivo fue mediante histopatología en los tres casos, con reporte del patrón bifásico característico, con metaplasia mesenquimatosas, además de la inmunomarcación positiva para vimentina, S-100, proteína ácida gliofibrilar, al igual que en la literatura médica; sin embargo, en ninguno de los tres casos se realizaron estudios moleculares en relación con la IDH para descartar mutaciones.

El seguimiento de los tres pacientes fue multidisciplinario, junto con el Servicio de Radiooncología y manejados con radioterapia. Hasta el momento los tres pacientes siguen con vida, aún sin concluir su tratamiento. Clínicamente presentan buena respuesta hasta el momento, pero uno de los casos presentó recidiva en un periodo de seguimiento de 12 meses y requirió una segunda intervención quirúrgica.

Conclusiones

Con esta serie de casos presentados nos percatamos de que la población afectada pertenece principalmente a la cuarta-sexta década de la vida y que, a pesar del manejo multidisciplinario, los resultados obtenidos no son los mejores. Por otra parte, nos dimos cuenta de que los estudios de imagen difieren un tanto de las otras variantes del GBM y tienen ciertas similitudes con un meningioma, pero el cuadro clínico de rápida progresión nos ayuda a diferenciarlo de éste. A pesar de ello, se requieren estudios más amplios, con mayor número de casos y con un seguimiento prolongado para evaluar el pronóstico en comparación con otras variantes del GBM, así como estudios moleculares para descartar mutaciones del IDH.

Bibliografía

1. Mena US, Sharma S, Chopra S, Jain SK. Gliosarcoma: a rare variant of glioblastoma multiforme in paediatric patient: case report and review of literatura. *World J Clin Cases*. 2016;4(9):302-5.

2. Doddamani RS, Meena R, Mohan MS, Venkataramana NK, Tophkhane M, Garg SK. Intraventricular gliosarcomas: literature review and a case description. *World Neurosurg.* 2016;90:707.e5-707.e12.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. Gliosarcoma. En: WHO classification of tumours of the central nervous system. 4.^a ed. Lyon: IARC; 2007. p. 48-9.
4. Louis DN, Perry A, Rifenberger G, von Deuring A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
5. Oh JE, Ohta T, Nonoguchi N, Satomi K, Capper D, Pierscianek D, et al. Genetic alterations in gliosarcoma and giant cell glioblastoma. *Brain Pathol.* 2016;26(4):517-22.
6. Moon SK, Kim EJ, Choi WS, Ryu CW, Park BJ, Lee J. Gliosarcoma of the cerebellar hemisphere: a case report and review of the literature. *Korean J Radiol.* 2010;11(5):566-70.
7. Delgado-Hernández C, et al. Gliosarcoma de lóbulo parietal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Hosp Jua Mex.* 2008; 75(1):73-7.
8. Han SJ, Yang I, Tihan T, Prados MD, Parsa AT. Primary gliosarcoma: key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. *J Neurooncol.* 2010;96(3):313-20.
9. Atienza-Cuevas L, Añón-Requena MJ, Guerrero-Cauqui R, Beltrán-Ruiz HM, Pérez-Requena J. Gliosarcoma con diferenciación adenoide y fibras de Rosenthal. Presentación de un caso. *Rev Esp Patol.* 2006;39(3):193-6.
10. Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro Oncol.* 2009;11(2):183-91.
11. Romero-Rojas AE, Díaz-Pérez JA, Ariza-Serrano LM, Amaro D, Lozano-Castillo A. Primary gliosarcoma of the brain: radiologic and histopathologic features. *Neuroradiol J.* 2013;26(6):639-48.
12. Perry A, Brat DJ. Practical surgical neuropathology a diagnostic approach. EE.UU.: Churchill Livingstone; 2010. p. 70-2, 75, 76.
13. Prayson R, Kleinschmidt-DeMasters B, Cohen ML. Brain tumors. EE.UU.: Demos Medical; 2010. p. 34-6.
14. Love S, Louis D, Ellison D. Greenfield's neuropathology. London: Holdder A, editor. 8.^a ed. p. 1854.
15. Kumar P, Singh S, Kumar P, Krishnani N, Datta NR. Gliosarcoma: an audit from a single institution in India of 24 post-irradiated cases over 15 years. *J Cancer Res Ther.* 2008;4(4):164-8.
16. Huo Z, Yang D, Shen J, Li Y, Wu H, Meng Y, et al. Primary gliosarcoma with long-survival: report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):6323-32.
17. Rizvi S, Asghar AH, Mehboob J. Gliosarcoma: a rare variant of glioblastoma multiforme. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(9):773-5.

Neurogénesis ótica

Alfredo Nuñez-Castruita y Norberto López-Serna

Departamento de Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

Resumen

La neurogénesis ótica se produce a través de una larga serie de procesos de inducción y especificación celular que progresivamente transforman un grupo de células progenitoras indiferenciadas en neuronas vestibulares y auditivas funcionales. Cada etapa del desarrollo neuronal es guiada de manera precisa por un conjunto de genes, factores de crecimiento y vías de señales moleculares, cuya expresión modela progresivamente el fenotipo celular individual, a la vez que construye la vía auditiva. En la presente revisión hemos seleccionado los momentos clave del desarrollo neural del oído interno, desde los eventos que suceden antes de la formación de la placoda ótica hasta el desarrollo de las sinapsis que comunican las neuronas del ganglio cocleovestibular (GCV) con las células ciliadas (CC) del epitelio sensorial. En este viaje se describen los mecanismos moleculares más conocidos hasta ahora. El estudio de la neurogénesis ótica brinda la posibilidad de entender enfermedades congénitas y adquiridas que se traducen en hipoacusia, uno de los déficits neurales más comunes en el ser humano.

Palabras clave: Desarrollo del oído. Neuronas óticas. Ganglio cocleovestibular.

Otic Neurogenesis

Abstract

Otic neurogenesis develops through a long series of cellular induction and specification events that progressively transform a set of undifferentiated progenitor cells into functional vestibular and auditory neurons. Every specific stage of development is precisely guided by the expression of a set of genes, growth factors, and molecular pathways, which shapes the individual cellular phenotype and assemble the entire auditory pathway. In this review, we have selected the key moments of neural development in the inner ear; from the mechanisms underlying the formation of otic placode, to the development of synaptic connections between the cochleovestibular ganglion neurons and the sensory hair cells. On this journey, we focus on describing the best known molecular mechanisms underlying the development of otic neurons. The study of otic neurogenesis offers the possibility of understanding congenital and acquired pathologies that result in hearing loss, one of the most common neural deficits in humans.

Key words: Ear development. Otic neurons. Cochleovestibular ganglion.

Correspondencia:

Alfredo Nuñez-Castruita

Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre

Pequeño, s/n

Col. Mitras Centro

C.P. 64460. Monterrey, N.L., México

E-mail: alfredo.nunezcs@uanl.edu.m

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27/04/2018

Fecha de aceptación: 29/07/2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000008

Disponible en internet: 13-11-2018

Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):54-63

www.rev mex neuroci.com

Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que 466 millones de personas en todo el mundo tienen una pérdida auditiva discapacitante, y 34 millones de ellas son niños¹. Hay muchas causas diferentes de pérdida de audición; sin embargo, en la mayoría de los casos el sustrato patológico es un daño irreversible al tejido neurosensorial de la cóclea. Aunque la prevalencia y el impacto de la pérdida auditiva son altos, las únicas terapias disponibles actualmente se limitan al uso de aparatos auditivos o a la colocación quirúrgica de un implante coclear. En los últimos años, se ha producido una expansión significativa en el conocimiento de los mecanismos moleculares que gobiernan el desarrollo del oído interno, y actualmente los científicos auditivos coinciden en que las terapias biológicas para el oído interno sí son posibles y pueden estar disponibles en las próximas décadas. Estas terapias potenciales han despertado un interés creciente en los pacientes, científicos, clínicos y la propia industria, y destacan lo importante que resulta que los médicos actualicen sus conocimientos sobre este tema².

El oído interno maduro contiene seis regiones neurosensoriales: las tres crestas en la base de cada canal semicircular, las máculas del utrículo y el sáculo, y el epitelio auditivo de la cóclea. La unidad funcional en estas regiones consta de tres elementos: CC, células de soporte (CS) y neuronas aferentes primarias que conectan las CC con las neuronas en el tronco cerebral³. Aunque presentan una gran complejidad, todas las regiones neurosensoriales surgen de un único tejido: las células multipotentes que forman la placoda ótica. En esta revisión resumimos los elementos clave que conducen a la formación de las neuronas óticas.

Placoda ótica

La evidencia morfológica más temprana del desarrollo del oído interno es la formación de las placodas óticas. un par de engrosamientos del ectodermo ubicados a cada lado de la cabeza del embrión adyacente al rombencéfalo y rostral al primer par de somitas (Fig. 1)⁴. En embriones humanos, los placodios óticos son visibles al comienzo de la cuarta semana de desarrollo; sin embargo, los eventos que llevan a su formación se inician antes. Las células progenitoras que dan lugar a los placodios óticos derivan de una región del ectodermo no neural –denominada región panplacodal (RPP)– que rodea la placa neural anterior y contiene los precursores de todos los placodios craneales (Fig. 2)⁵. Los estudios realizados en peces, anfibios y

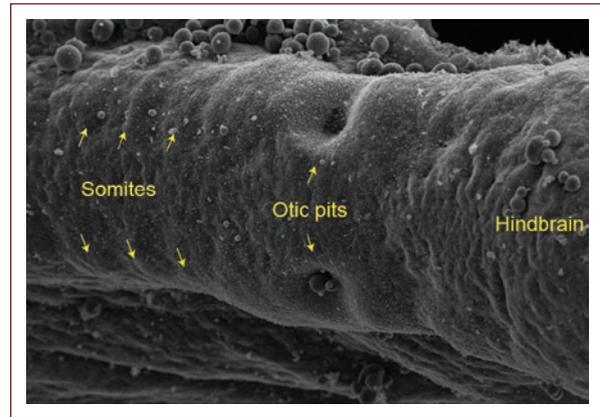


Figura 1. Micrografía electrónica de barrido que muestra la invaginación de los placodios óticos en un embrión de pollo.

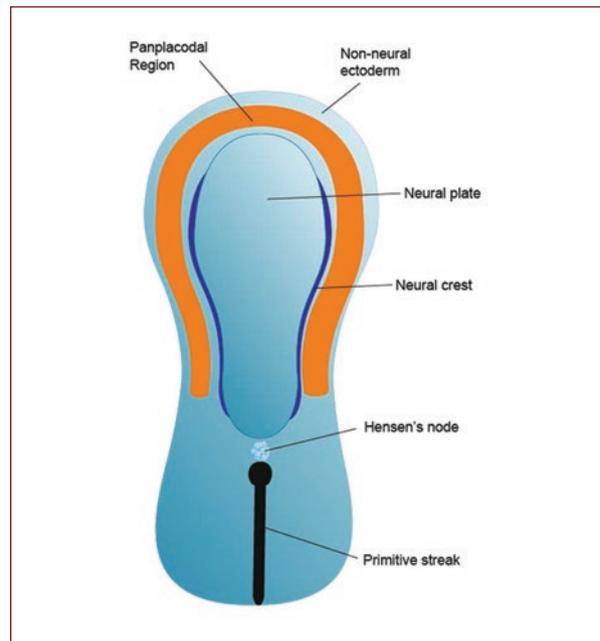


Figura 2. Dibujo esquemático de una etapa de la gástrula embrionaria. Antes de la formación de los primeros pares de somitas, la RPP se induce en el borde de la placa neural anterior.

pollos han demostrado que los placodios óticos se definen a partir de la RPP mediante una serie de procesos de inducción en respuesta a las interacciones de los tejidos adyacentes. Estas interacciones se inician por la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FCF) del mesodermo craneal y del rombencéfalo; posteriormente, tanto la familia Wnt/Wingless como la vía de señalización Notch trabajan sinérgicamente para estabilizar la identidad ótica⁵.

Estas señales actúan juntas para activar un conjunto de genes necesarios para especificar el destino ótico, entre los que destacan *Pax2/8*, *Dlx5*, *Gbx2*, *Sox3*, *Gata3*, *Eya1* y *Six1*, que se denominan colectivamente genes óticos⁴. Una vez establecida y morfológicamente distinta, cada placoda ótica comienza a invaginar para formar una fosa ótica. Poco después de su formación, las fosas óticas se profundizan y sus bordes se acercan hasta que finalmente se fusionan para establecer un quiste cerrado rodeado por el mesénquima de la cabeza⁶.

Especificación del dominio neurosensorial competente

El desarrollo neurosensorial del oído interno comienza cuando la placoda ótica/fosa ótica se modela en dos dominios separados: el dominio neurosensorial (DNS) –formado por un subconjunto de células progenitoras que han adquirido un compromiso para generar neuronas y células sensoriales– y el dominio no sensorial –origen de todos los diferentes epitelios no sensoriales que recubren las paredes del laberinto membranoso–⁷. Inicialmente, el DNS tiene una amplia representación en la fosa ótica naciente; sin embargo, después de su desarrollo posterior este dominio se restringe a la mitad anterior del otocisto. Los estudios del oído interno en pollos y ratones indican que el establecimiento del DNS implica la expresión de *Sox2* y *Sox3*, miembros de la familia de los factores de transcripción de la caja high mobility group (HMG-box)⁸. El proceso parece iniciarse por la señalización del FCF, que promueve la expresión de *Sox3* en el epitelio ótico y, posteriormente, tanto FCF como *Sox3* son responsables de inducir *Sox2*^{7,9}. Durante una breve ventana de tiempo, la expresión de ambas proteínas Sox se traslapan. Se cree que las proteínas cooperan durante este traslape para iniciar la neurogénesis ótica⁸. Posteriormente *Sox3* se desregula, pero la expresión de *Sox2* se mantiene en los precursores sensoriales durante las siguientes etapas de desarrollo^{7,10}. La evidencia disponible sugiere que *Sox2* es crucial para el establecimiento del compromiso neurosensorial porque es necesario y suficiente para el inicio del desarrollo de las neuronas y CC en el oído interno; sin embargo, el mecanismo por el cual *Sox2* ejerce su función es todavía objeto de estudio. En general, *Sox2* participa en el desarrollo del sistema nervioso central y periférico mediante el control de la proliferación y el mantenimiento de un grupo de progenitores multipotentes, garantizando así la disponibilidad de precursores¹¹. Además, la expresión de *Sox2* confiere

competencia neuronal y es importante para la diferenciación de subconjuntos de neuronas a través de la activación directa de otros genes¹². Varios estudios en embriones de pollo y ratón han demostrado que *Sox2* es capaz de inducir la activación de Neurogenina 1 (*Neurog1*) y el homólogo del gen Atonal 1 (*Atoh1*), que están estrechamente relacionados con la especificación de las neuronas de los GCV y las CC, respectivamente^{13,14}. Las células en el DNS también expresan otros genes importantes como *Eya1*, *Six1* y *Notch*, que interactúan con *Sox2* durante el desarrollo ótico temprano^{13,15}. Y a la inversa, las células en el dominio no sensorial expresan un conjunto diferente de genes, que incluye los factores de transcripción *Tbx1* y *Lmx1*, que desempeñan funciones importantes en la definición y el refinamiento de la extensión del DNS¹⁶.

Regulación del destino celular dentro del dominio neurosensorial

A partir del DNS se desarrollarán secuencialmente dos poblaciones de células progenitoras: los neuroblastos que dan origen a las neuronas GCV, seguidas de precursores de las CC y CS (Fig. 3). El primer paso en la regulación del destino celular es la especificación del destino neuronal mediante la expresión de genes proneurales como *Neurog1*, *NeuroD* y *NeuroM*¹⁷. Aunque el proceso no se comprende aún del todo, la actual evidencia sugiere que la vía de señalización Notch juega un papel clave¹⁸. La vía Notch es un sistema de señalización fundamental que media la comunicación entre las células contiguas (señalización yuxtacrina) durante el desarrollo de la mayoría de los órganos y tejidos. En el oído interno, Notch se usa de manera iterativa para determinar el destino de los tipos de células clave¹⁸. Los estudios en ratones y pollos sugieren que la especificación de los precursores proneurales se establece a través de la señalización de Notch mediante un proceso llamado inhibición lateral. A través de la inhibición lateral, una célula que se diferencia a lo largo de un cierto camino puede impedir que sus vecinas adopten el mismo destino celular, creando así un patrón alternativo de destinos celulares¹⁸.

El modelo general establece que algunas células comienzan a expresar *Neurog1* en la región positiva para el otocisto *Sox2* (es decir, el DNS). Posteriormente, estas células se seleccionan mediante inhibición lateral mediada por Delta/Notch y se inducen para expresar niveles más altos de *Neurog1* y *Dll1*, que son suficientes para iniciar el programa neurogénico (Fig. 3)¹⁹. Así, la colaboración entre *Sox2* y Notch

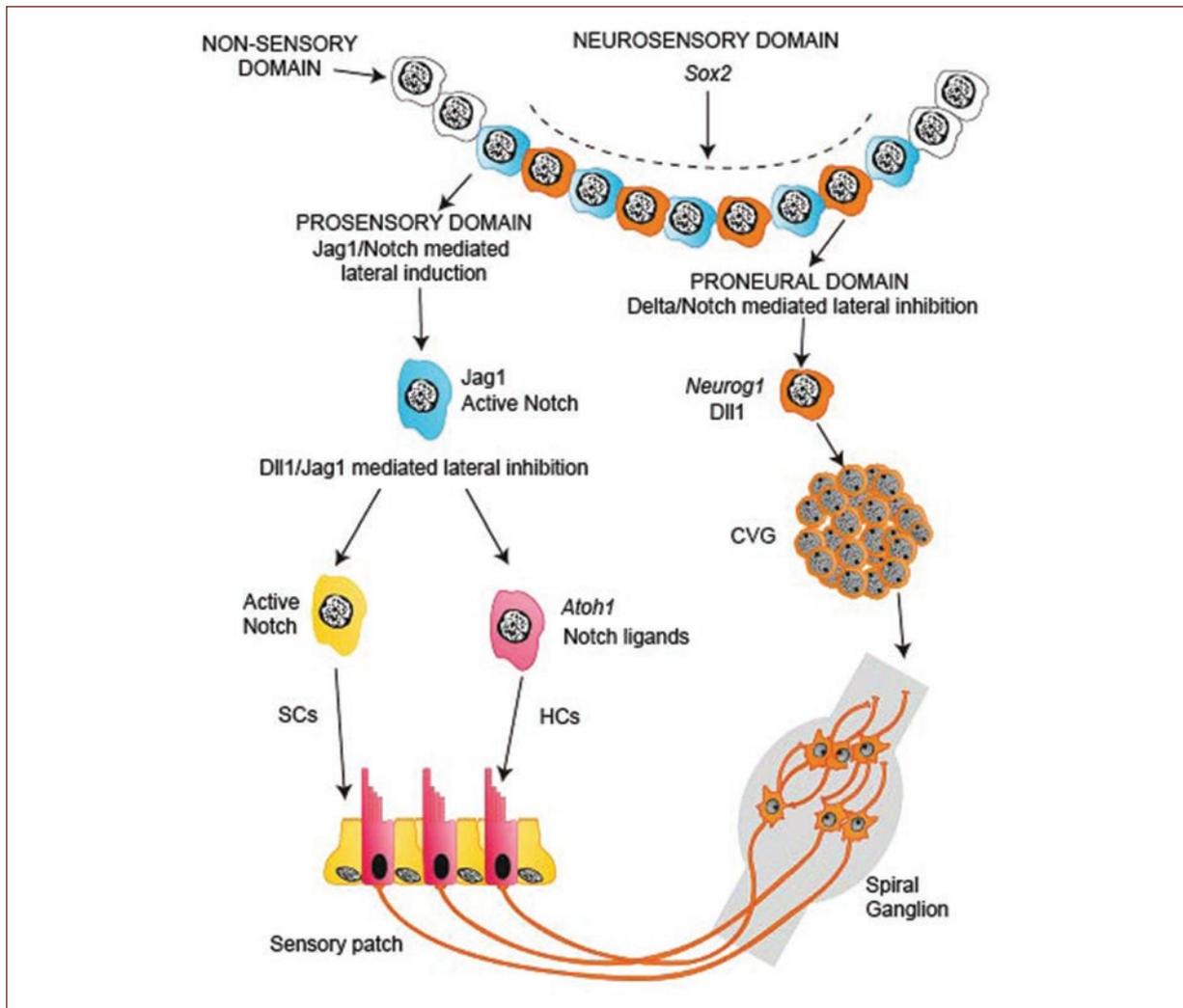


Figura 3. Regulación del destino celular durante el desarrollo del oído interno.

define la formación de dos linajes separados del DNS: los dominios proneural y prosensorial. En este punto, aunque el dominio proneural no parece fenotípicamente diferente de su estado no comprometido, su destino en el desarrollo se ha restringido. Y a la inversa, las células circundantes mantienen su estado de células progenitoras y forman el dominio prosensorial, que a su vez será el origen tanto de las CC como de las CS (Fig. 3)¹⁹.

Dominio proneural: neurogénesis ótica

Especificación de los neuroblastos óticos

La producción de las neuronas que forman el GCV es un proceso que comienza dentro del dominio proneural y continúa con la formación del epitelio sensorial. Es un

proceso secuencial que se puede separar en diferentes estados celulares, cada uno de los cuales se caracteriza por la expresión transitoria de diferentes marcadores moleculares (Tabla 1)²⁰. Como se mencionó anteriormente, el dominio proneural está formado por células específicas para desarrollarse como neuronas por la expresión de *Neurog1*²¹. En esta etapa, las células permanecen dentro del epitelio del otocisto y son precursores no diferenciados; posteriormente, estos precursores comienzan a expresar un conjunto de genes responsables de la supervivencia y diferenciación de las neuronas (denominados genes proneurales). Así se establece una nueva etapa de desarrollo: el neuroblasto epitelial. Los principales genes proneurales en el oído son *Neurog1*, *NeuroD* y *NeuroM*¹⁷. Todos estos genes son miembros de la familia básica de factores de transcripción hélice-bucle-hélice (bHLH). *Neurog1* es el

Tabla 1. Moléculas expresadas durante la neurogénesis ótica

Estado celular	Moléculas	Función
Progenitoras multipotentes	<i>Sox2</i>	Competencia neural
Neuroblastos epiteliales	<i>Neurog1</i>	Especificación del destino neural
	<i>NeuroD, NeuroM, Nhlh1/2</i> IGF-I, ISL1 Gata3	Diferenciación y supervivencia Supervivencia Especificación de las neuronas auditivas
Neuroblastos ganglionares	<i>NeuroD, IGF-I, ISL1, POU4F1/2, Gata3</i>	Diferenciación y supervivencia
Neuronas inmaduras	MCP-1, Netrin1, Eph/Ephrin, Slits/Robos, Semaforinas/Nrps/Plexinas, FNDC/Ntrk2, NT-3/ Ntrk3, Gata3	Excrecencia de neuritas y búsqueda de ruta
Neuronas bipolares	FNDC/Ntrk2, NT-3/Ntrk3, hormona tiroidea, Mafb, Gata3	Sinaptogénesis y refinamiento

primer gen bHLH regulado al alza; se considera el gen maestro para la especificación neuronal porque su expresión es necesaria y suficiente para especificar el destino neuronal, e inicia la producción de neuronas tanto auditivas como vestibulares^{17,21}. Los estudios en el desarrollo del oído interno en pollos y ratones han proporcionado evidencia de que *Sox2* puede activar su transcripción, posiblemente al unirse a un elemento regulador dentro de *Neurog1*^{21,22}. A su vez, *Neurog1* activa los genes *NeuroD* y *Nhlh1/2*, que interactúan entre sí dentro de las células precursoras para regular la diferenciación neuronal¹⁷. Además de los genes bHLH, los neuroblastos epiteliales comienzan a expresar el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y los factores de transcripción proteína 3 de unión a dominios con nucleótidos GATA (GATA3) y proteína potenciadora del gen de la insulina (ISL1) (Tabla 1)²³⁻²⁵.

Diferenciación de los neuroblastos óticos

Una vez especificados, los neuroblastos epiteliales se someten a una transición epitelial-a-mesenchimal, se deslaminan del epitelio ótico y migran a una corta distancia del otocisto antes de agregarse para formar el GCV naciente^{11,20,26}. En esta etapa, las células se consideran neuroblastos ganglionares y se caracterizan por una serie de divisiones celulares al tiempo que mantienen su estado indiferenciado, lo que da como resultado una población celular amplificada. Los neuroblastos ganglionares mantienen la expresión de *NeuroD*, IGF-I e ISL1, seguido de la expresión de factor de transcripción 1 y 2, clase 4, con dominio POU (POU4F1/2); se ha demostrado que todos estos factores están involucrados en la supervivencia de los

neuroblastos al protegerlos de sufrir apoptosis^{23,24}. Los neuroblastos ganglionares alcanzan el estado posmitótico al final del último ciclo de división celular; posteriormente, disminuyen la expresión de la mayoría de los genes mencionados y comienzan a expresar los genes que codifican los receptores de neurotrofinas, y por lo tanto se vuelven dependientes de las neurotrofinas para la supervivencia²⁴. Esta serie de eventos define un nuevo estado celular: las neuronas inmaduras (Tabla 1)²⁰.

A medida que el desarrollo avanza, las neuronas GCV se segregan para crear el ganglio vestibular dorsal y el ganglio espiral ventral¹¹. Ambas clases de neuronas son anatómica y fisiológicamente distintas, y la evidencia actual sugiere que sus precursores se originan en distintas regiones del DNS siguiendo una secuencia temporal y espacial^{11,27}. Las neuronas vestibulares que se dirigen a las crestas se especifican primero en la región más anterior y lateral de la placoda ótica, seguidas de las neuronas maculares, que se especifican más medialmente, y las neuronas cocleares de la región más posterior y medial de la placoda ótica²⁷. Aunque se han identificado algunas diferencias en la expresión génica (p. ej., GATA3 se expresa en neuronas ganglionares auditivas pero no vestibulares), los mecanismos de señalización que gobiernan la especificación de neuronas de audición versus neuronas vestibulares aún no se conocen muy bien^{11,25}.

Inervación periférica de epitelios sensoriales

El siguiente paso en la neurogénesis ótica es la maduración morfológica de las neuronas. Este paso implica

la adquisición del fenotipo bipolar, con un proceso central que se extiende hacia el nervio vestibulococlear y una neurita periférica que se expande hacia los epitelios cocleares y vestibulares en desarrollo¹¹. Este proceso es muy diferente entre las neuronas auditivas y vestibulares.

NEURONAS VESTIBULARES

El epitelio sensorial de las crestas y las máculas contiene tres tipos morfológicamente distintos de aferentes: aferentes del cáliz que inervan las CC de tipo I, *boutons* aferentes que inervan las CC de tipo II y aferentes dimórficos que inervan ambos tipos de CC (Fig. 4)²⁸. Cada clase de neurona tiene una distribución específica: las fibras dimórficas se encuentran a lo largo de las máculas, los aferentes del cáliz están confinados a la estriola y las fibras de *bouton* están confinadas a la región extraestriolar²⁹. Además, las neuronas aferentes en las máculas muestran otro nivel de distribución determinado por la orientación polarizada de sus CC³⁰. Las máculas se dividen por la línea de inversión de polaridad (LIP), que separa las CC en dos grupos, cada uno con orientaciones de haz estereociliar opuestas. Las neuronas aferentes vestibulares sólo se ponen en contacto con las CC ubicadas a un lado del LIP³⁰. De manera similar, las crestas tienen zonas centrales y periféricas separadas por un área de transición llamada zona intermedia. Cada zona da lugar a diferentes corrientes de fibras nerviosas aferentes²⁹. No se ha determinado aún cómo se establece esta organización altamente estructurada ni cuáles son los mecanismos genéticos que conducen a la diferenciación de cada clase de neuronas vestibulares.

NEURONAS AUDITIVAS

Se ha prestado mucha más atención a diferentes aspectos del desarrollo neuronal y a la inervación del órgano de Corti. La cóclea de los mamíferos desarrolla una inervación aferente dual. Las CC internas están inervadas exclusivamente por neuronas de tipo I, que constituyen aproximadamente el 90-95% del total de las neuronas del ganglio espiral (NGE), y las CC internas individuales están conectadas por múltiples neuronas de tipo I. Las CC internas constituyen los principales codificadores de la señal auditiva³¹. Y a la inversa, las CC externas comparten una inervación *en passant* (a lo largo del axón) con neuronas de tipo II, que constituyen aproximadamente el 5-10% de las NGE (Fig. 5)^{31,32}. Las sinapsis que conectan las CC

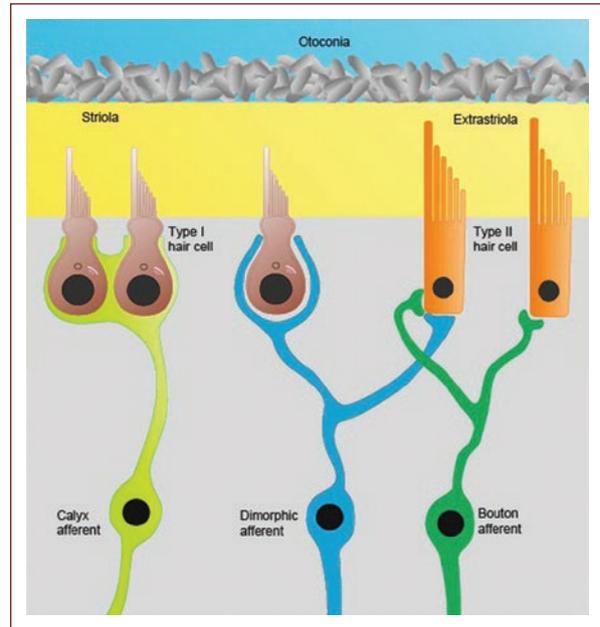


Figura 4. Representación esquemática de diferentes tipos de fibras aferentes que inervan las máculas.

internas y las NGE pertenecen a las sinapsis en cinta especializadas en la transmisión de señales de manera rápida y con alta precisión temporal³³. Las sinapsis en cinta tienen una morfología particular caracterizada por la presencia de una prominente estructura de cinta presináptica en las CC internas, y se complementa con una densidad postsináptica inusualmente grande y cóncava en las terminales aferentes de las NGE³⁴.

La inervación de CC cocleares comienza cuando las NGE extienden una única neurita periférica que navega a través de una variedad de tipos de células, incluyendo el mesénquima, células de Schwann y células del órgano de Kolliker (una población transitoria de células epiteliales multipotentes)^{11,26}. A medida que las NGE atraviesan la lámina espiral naciente, los procesos de múltiples neuronas se agrupan para formar haces radiales que se distribuyen ortogonalmente al eje longitudinal de la cóclea (Fig. 6). A medida que cada grupo se acerca al epitelio sensorial, se dispersa en fascículos más pequeños que se proyectan hacia las CC individuales²⁶. Dentro del epitelio sensorial, las neuronas de tipo I dejan de crecer y entran en contacto con una sola CC interna, mientras que las neuronas de tipo II continúan creciendo y en contacto con múltiples CC externas. Durante este proceso, las NGE adquieren diferentes posiciones longitudinales, desde la base hasta el ápice, que corresponden a la organización tonotópica de la cóclea¹¹.

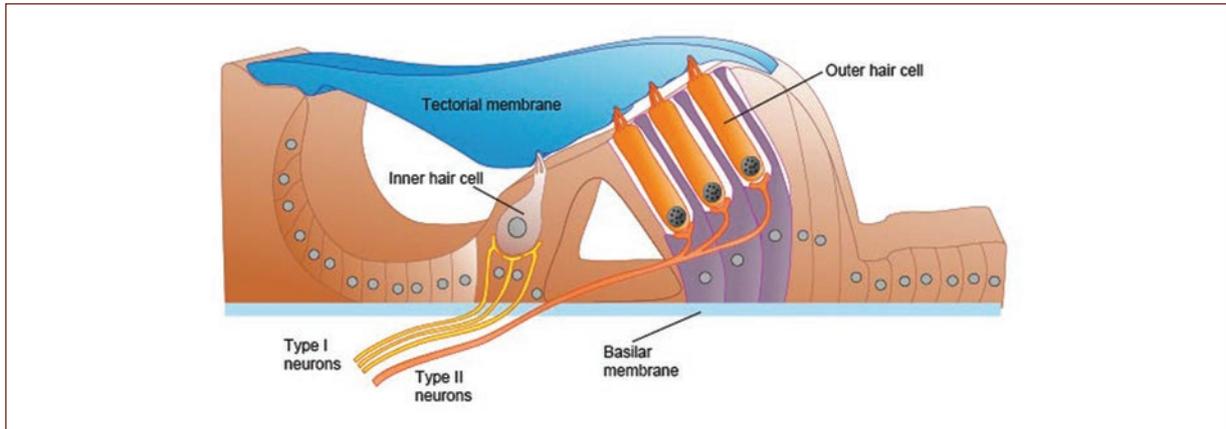


Figura 5. Dibujo esquemático de la inervación aferente del órgano de Corti.

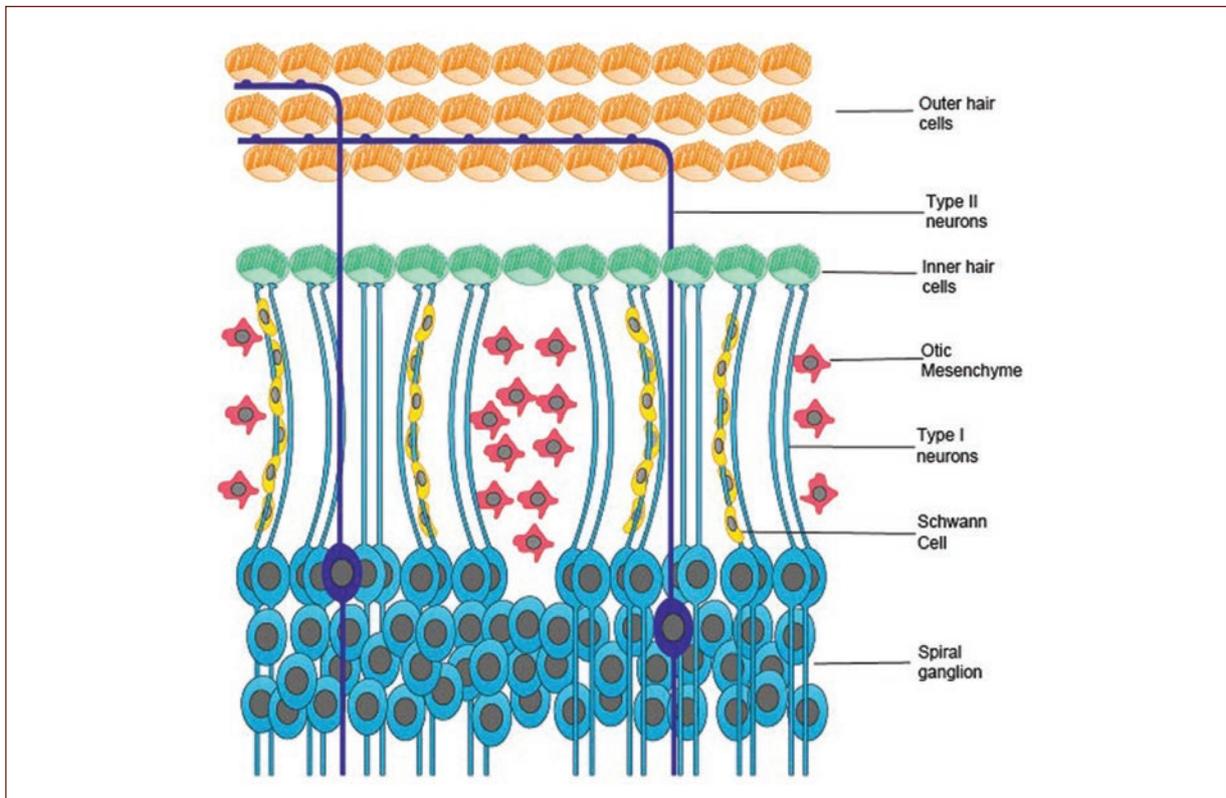


Figura 6. Representación esquemática de la inervación coclear y sinapsis en las CC internas y externas.

Regulación del crecimiento de las neuritas y de su búsqueda de ruta (pathfinding)

Los procesos de crecimiento y búsqueda de ruta de las NGE requieren señales clave que actúen como información para orientarse. Se cree que estas señales provienen de los tejidos circundantes, discutidos anteriormente, durante las etapas más tempranas del

crecimiento de las neuritas¹¹. Entre los factores de guía de axones identificados se encuentran aquéllos que actúan como atrayentes (factores trópicos), como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y la proteína secretada Netrin³⁵. Además, otros factores establecen un mecanismo de repulsión al interactuar con un receptor específico. Uno de los más estudiados es el sistema de señalización Eph/Ephrin. Los receptores Eph son proteínas ubicadas en la superficie celular que

inician señales bidireccionales que afectan tanto al receptor como a las células que expresan efrina en respuesta a una interacción extracelular con un ligando específico de efrina³⁶. Las interacciones Eph/Ephrin están involucradas en la guía de los axones al regular el movimiento celular y la adhesión. Las últimas evidencias indican que la formación de haces de fibras radiales y la orientación de las fibras aferentes a las CC están controladas por la interacción entre los miembros de la familia Eph/Ephrin³⁷. Otras familias de moléculas repulsivas incluyen las semaforinas y Slit/Robo. Las semaforinas interactúan con el receptor de neuropilina (Nrps) y el correceptor de Plexin para proporcionar una señal de parada para el crecimiento de las neuritas GCV y evitar que continúen más allá de los objetivos sensoriales³⁸. Se ha observado que una interacción similar entre Slit2 y sus receptores Robo1/2 es responsable de controlar la posición espacial del soma de las NGE y establecer una fuerza para mantenerlos como un grupo compacto (Tabla 1)³⁹. Además, se ha mencionado que algunos miembros de familias de genes morfógenos actúan como posibles señales de guía durante la invasión de los sistemas auditivo y vestibular; entre ellos: la proteína morfogénica ósea (BMP), sonic hedgehog (Shh) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).⁴⁰ Cuando los axones se acercan al epitelio sensorial, parecen requerir factores difusibles liberados del órgano de Corti⁴¹. Las moléculas más estudiadas son las neurotrofinas y sus receptores. Las neurotrofinas constituyen una familia de proteínas que desempeñan funciones esenciales en el desarrollo de las neuronas. El oído interno de los mamíferos expresa dos neurotrofinas: el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y la neurotrofina-3 (NT-3)⁴². Durante el desarrollo coclear, la NT-3 se expresa principalmente por CS, mientras que la expresión del FNDC está restringida a las CC. Ambas neurotrofinas exhiben patrones de expresión dinámicos^{32,42}. Las neurotrofinas actúan a través de su unión con receptores específicos (Ntrk2 para FNDC y Ntrk3 para NT-3). Se piensa que esta activación específica es responsable de atraer fibras en crecimiento a las CC cocleares³². Otros efectos biológicos de las neurotrofinas son la promoción de la supervivencia neuronal y la sinaptogénesis, la estimulación del crecimiento de las neuritas y la potenciación de la fuerza sináptica⁴². Además de su papel en el desarrollo normal, FNDC y NT-3 promueven la supervivencia de las NGE y el recrecimiento de axones cuando se administran a animales sordos a través de un vector adenoviral. Estas capacidades han atraído cierto interés por

su posible papel en la terapia génica para aumentar los resultados de la implantación coclear^{43,44}.

Debido a que la neurogénesis ótica es un proceso largo y complejo, los investigadores han especulado sobre la existencia de genes que actúan como reguladores maestros durante un periodo prolongado de diferenciación⁴⁵. La evidencia reciente ha demostrado que el factor de transcripción de dedo de zinc Gata3 presenta este tipo de atributo⁴⁵. Gata3 es el indicador más antiguo conocido del destino de las NGE, y su transcripción continúa al menos hasta el nacimiento²⁵. Durante este periodo, Gata3 organiza múltiples aspectos del desarrollo de las NGE, como su producción y supervivencia, el tiempo de crecimiento de las neuritas y sus trayectorias dentro de la cóclea⁴⁵. Se cree que Gata3 actúa mediante el control espacial y temporal de distintos conjuntos de genes blanco^{45,46}. Los investigadores han sugerido que los efectos pleiotrópicos de Gata3 podrían tener implicaciones importantes para el uso de un enfoque regenerativo basado en células madre para revertir la sordera⁴⁵.

Desarrollando y refinando conexiones sinápticas

Después de que las proyecciones periféricas penetran en el epitelio coclear, terminan la sinapsis con las CC siguiendo un patrón de base a vértice²⁶. Inicialmente, la invasión aferente es inmadura porque las neuronas de tipo I y II entran en contacto con las CC internas y externas, y muchas neuronas presentan procesos periféricos ramificados³¹. De manera similar, las sinapsis de cinta inicialmente son abundantes, con múltiples cintas agrupadas en grandes zonas activas^{33,47}. Posteriormente, tanto las fibras nerviosas como las sinapsis de la cinta experimentan una fase de refinamiento en la que todas las conexiones inapropiadas se eliminan mediante un proceso de retracción axonal y poda sináptica^{47,48}. El proceso de refinamiento se acompaña de la pérdida del 25% de las NGE iniciales. La mayor parte de esta pérdida se debe a la pérdida de las neuronas de tipo II, sin un cambio significativo en la densidad de las neuronas de tipo I⁴⁸. A medida que avanza el desarrollo, las sinapsis de cinta también muestran cambios en su estructura y organización. Por ejemplo, el número de cintas disminuye progresivamente y cada aferente individual se yuxtapone a una sola cinta³⁴. La formación inicial de sinapsis auditivas ocurre durante la etapa prenatal y parece ser independiente de la actividad; sin embargo, su refinamiento depende en gran medida de la actividad fisiológica, que ocurre

hasta que comienza la audición^{11,49}. Los mecanismos moleculares que regulan la formación sináptica de las NGE y el refinamiento son en gran parte desconocidos; sin embargo, la evidencia reciente indica que el factor de transcripción *Mafb*, cuya expresión depende de la actividad de *Gata3*, actúa como un regulador maestro que dirige la diferenciación de densidad postsináptica en terminales aferentes^{33,34}. Además, la maduración morfológica y funcional de las sinapsis de la cinta parece estar bajo el control de las hormonas tiroideas⁵⁰.

Conclusión

El tejido neurosensorial del oído interno se desarrolla a partir de la placoda ótica a través de una larga serie de eventos de inducción y especificación que dan como resultado la diferenciación de tres linajes celulares: las CC, las CS y las neuronas aferentes GCV. Este proceso está guiado por un conjunto de señales altamente coordinadas en el espacio y el tiempo. En la actualidad, varios grupos de investigación de todo el mundo están realizando importantes esfuerzos para encontrar la forma de utilizar este nuevo conocimiento con la finalidad de reparar el oído interno dañado, y varias líneas de investigación están resultando realmente prometedoras. El desarrollo de estas terapias pertenece a un grupo selecto de investigadores enfocados en este campo; sin embargo, nuestra opinión es que tanto los clínicos como los estudiantes deberían comenzar un acercamiento a este nuevo mundo. El propósito de esta revisión es proporcionar una actualización sobre el tema, pero también estimular el interés y fomentar la exploración en el fascinante mundo de la biología molecular, la nueva embriología.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a Emma Bertha García Quintanilla, por su colaboración en la revisión del idioma inglés.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

No se ha recibido ningún financiamiento para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Deafness and hearing loss. World Health Organization. 2018. [Acceso el 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>
2. Ahmed H, Shubina-oleinik O, Holt JR. Emerging gene therapies for genetic hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017;18(5):649-70.
3. Schwander M, Kachar B, Muller U. Review series: the cell biology of hearing. *J Cell Biol*. 2010;190(1):9-20.
4. Chen J, Streit A. Induction of the inner ear: Stepwise specification of otic fate from multipotent progenitors. *Hear Res*. 2013;297:3-12.
5. Schlosser G. Making sense development of vertebrate cranial placodes. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;283:129-234.
6. Ladher RK. Seminars in cell & developmental biology changing shape and shaping change: inducing the inner ear. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 65:39-46.
7. Abelló G, Khatri S, Radosevic M, Scotting PJ, Giráldez F, Alsina B. Independent regulation of *Sox3* and *Lmx1b* by FGF and BMP signaling influences the neurogenic and non-neurogenic domains in the chick otic placode. *Dev Biol*. 2010;339(1):166-78.
8. Neves J, Vachkov I, Giráldez F. *Sox2* regulation of hair cell development: incoherence makes sense. *Hear Res*. 2013;297:20-9.
9. Neves J, Parada C, Chamizo M, Giráldez F. *Jagged 1* regulates the restriction of *Sox2* expression in the developing chicken inner ear: a mechanism for sensory organ specification. *Development*. 2011; 138(4):735-44.
10. Dabdoub A, Puligilla C, Jones JM, Fritzsche B, Cheah KS, Pevny LH, et al. *Sox2* signaling in prosensory domain specification and subsequent hair cell differentiation in the developing cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18396-401.
11. Appler JM, Goodrich LV. Connecting the ear to the brain: molecular mechanisms of auditory circuit assembly. *Prog Neurobiol*. 2011;93(4):488-508.
12. Sarkar A, Hochedlinger K. The *Sox* family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. *Cell Stem Cell*. 2013;12(1):15-30.
13. Ahmed M, Wong EYM, Sun J, Xu J, Wang F, Xu PX. *Eya1-Six1* interaction is sufficient to induce hair cell fate in the cochlea by activating *Atoh1* expression in cooperation with *Sox2*. *Dev Cell*. 2012;22(2):377-90.
14. Neves J, Uchikawa M, Bigas A, Giráldez F. The prosensory function of *Sox2* in the chicken inner ear relies on the direct regulation of *Atoh1*. *PLoS One*. 2012;7(1):e30871.
15. Pan W, Jin Y, Stanger B, Kiernan AE. Notch signaling is required for the generation of hair cells and supporting cells in the mammalian inner ear. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(36):15798-803.
16. Raft S. Suppression of neural fate and control of inner ear morphogenesis by *Tbx1*. *Development*. 2004;131(8):1801-12.
17. Fritzsche B, Eberl DF, Beisel KW. The role of bHLH genes in ear development and evolution: revisiting a 10-year-old hypothesis. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(18):3089-99.
18. Kiernan AE. Notch signaling during cell fate determination in the inner ear. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(5):470-9.
19. Neves J, Abelló G, Petrovic J, Giráldez F. Patterning and cell fate in the inner ear: a case for Notch in the chicken embryo. *Dev Growth Differ*. 2013;55(1):96-112.
20. Sánchez-Calderón H, Milo M, León Y, Varela-Nieto I. A network of growth and transcription factors controls neuronal differentiation and survival in the developing ear. *Int J Dev Biol*. 2007;51(6-7):557-70.
21. Puligilla C, Dabdoub A, Brenowitz SD, Kelley MW. *Sox2* induces neuronal formation in the developing mammalian cochlea. *J Neurosci*. 2010; 30(2):714-22.
22. Evsen L, Sugahara S, Uchikawa M, Kondoh H, Wu DK. Progression of neurogenesis in the inner ear requires inhibition of *Sox2* transcription by *neurogenin1* and *neurod1*. *J Neurosci*. 2013;33(9):3879-90.
23. Deng M, Yang H, Xie X, Liang G, Gan L. Comparative expression analysis of *POU4F1*, *POU4F2* and *ISL1* in developing mouse cochleovestibular ganglion neurons. *Gene Expr Patterns*. 2014;15(1):31-7.
24. Aburto MR, Magariños M, León Y, Varela-Nieto I, Sánchez-Calderón H. AKT signaling mediates IGF-I survival actions on otic neural progenitors. *PLoS One*. 2012;7(1):e30790.
25. Lawoko-Kerali G, Rivolta MN, Lawlor P, Cacciabue-Rivolta DI, Langton-Hewer C, van Doornick JH, et al. *GATA3* and *NeuroD* distinguish auditory and vestibular neurons during development of the mammalian inner ear. *Mech Dev*. 2004;121(3):287-99.
26. Coate TM, Kelley MW. Making connections in the inner ear: Recent insights into the development of spiral ganglion neurons and their connectivity with sensory hair cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(5):460-9.
27. Bell D, Streit A, Gorospe I, Varela-Nieto I, Alsina B, Giráldez F. Spatial and temporal segregation of auditory and vestibular neurons in the otic placode. *Dev Biol*. 2008;322(1):109-20.
28. Desai SS. Comparative morphology of rodent vestibular periphery. I. Sacculus and utricular maculae. *J Neurophysiol*. 2004;93(1):251-66.
29. Eatock RA, Songer JE. Vestibular hair cells and afferents: two channels for head motion signals. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:501-34.

30. Deans MR. A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. *Semin Cell Dev Biol.* 2013;24(5):490-8.
31. Huang LC, Thorne PR, Housley GD, Montgomery JM. Spatiotemporal definition of neurite outgrowth, refinement and retraction in the developing mouse cochlea. *Development.* 2007;134(16):2925-33.
32. Defourny J, Lallemand F, Malgrange B. Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;301(4):C750-61.
33. Yu WM, Appler JM, Kim YH, Nishitani AM, Holt JR, Goodrich LV. A Gata3-Mafb transcriptional network directs post-synaptic differentiation in synapses specialized for hearing. *Elife.* 2013;2:1-25.
34. Yu WM, Goodrich LV. Morphological and physiological development of auditory synapses. *Hear Res.* 2014;311:3-16.
35. Matilainen T, Haugas M, Kreidberg JA, Salminen M. Analysis of Netrin 1 receptors during inner ear development. *Int J Dev Biol.* 2007;51(5):409-14.
36. Lisabeth EM, Falivelli G, Pasquale EB. Eph receptor signaling and ephrins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(9).
37. Coate TM, Raft S, Zhao X, Ryan AK, Crenshaw EB, Kelley MW. Otic mesenchyme cells regulate spiral ganglion axon fasciculation through a Pou3f4/EphA4 signaling pathway. *Neuron.* 2012;73(1):49-63.
38. Coate TM, Spita NA, Zhang KD, Isgrig KT, Kelley MW. Neuropilin-2/ Semaphorin-3F-mediated repulsion promotes inner hair cell innervation by spiral ganglion neurons. *Elife.* 2015;4:1-24.
39. Wang SZ, Ibrahim LA, Kim YJ, Gibson DA, Leung HC, Yuan W, et al. Slit/Robo signaling mediates spatial positioning of spiral ganglion neurons during development of cochlear innervation. *J Neurosci.* 2013;33(30):12242-54.
40. Fantetti KN, Fekete DM. Members of the BMP, Shh, and FGF morphogen families promote chicken statoacoustic ganglion neurite outgrowth and neuron survival in vitro. *Dev Neurobiol.* 2012;72(9):1213-28.
41. Yang T, Kersigo J, Jahan I, Pan N, Fritzsche B. The molecular basis of making spiral ganglion neurons and connecting them to hair cells of the organ of Corti. *Hear Res.* 2011;278(1-2):21-33.
42. Green SH, Bailey E, Wang Q, Davis RL. The Trk A, B, C's of neurotrophins in the cochlea. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol.* 2012;295(11):1877-95.
43. Fukui H, Wong HT, Beyer LA, Case BG, Swiderski DL, Di Polo A, et al. BDNF gene therapy induces auditory nerve survival and fiber sprouting in deaf Pou4f3 mutant mice. *Sci Rep.* 2012;2:838.
44. Budenz CL, Pflingst BE, Raphael Y. The use of neurotrophin therapy in the inner ear to augment cochlear implantation outcomes. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol.* 2012;295(11):1896-908.
45. Appler JM, Lu CC, Druckenbrod NR, Yu WM, Koundakjian EJ, Goodrich LV. Gata3 is a critical regulator of cochlear wiring. *J Neurosci.* 2013;33(8):3679-91.
46. Duncan JS, Fritzsche B. Continued expression of GATA3 is necessary for cochlear neurosensory development. *PLoS One.* 2013;8(4):e62046.
47. Huang LC, Barclay M, Lee K, Peter S, Housley GD, Thorne PR, et al. Synaptic profiles during neurite extension, refinement and retraction in the developing cochlea. *Neural Dev.* 2012;7:38.
48. Barclay M, Ryan AF, Housley GD. Type I vs type II spiral ganglion neurons exhibit differential survival and neuritogenesis during cochlear development. *Neural Dev.* 2011;6(1):33.
49. Bulankina V, Moser T. Neural circuit development in the mammalian cochlea. *Physiology.* 2012;27(2):100-12.
50. Sundaresan S, Kong JH, Fang Q, Salles FT, Wangsawihardja F, Ricci AJ, et al. Thyroid hormone is required for pruning, functioning and long-term maintenance of afferent inner hair cell synapses. *Eur J Neurosci.* 2016; 43(2):148-61.

Síndrome de Brown-Séquard secundario a traumatismo craneoencefálico leve en paciente con canal cervical estrecho asintomático. Reporte de un caso y revisión de la literatura médica

Bernardo Urrutia-Stamatío¹, Juan Carlos Betancourt-Villaruel Aldana¹, Maribel López-Fernández¹, Karen Ivette Ocampo-Bustos¹ y Joel Padilla-Rubio²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona Norte de Puebla «Bicentenario de la Independencia», Puebla; ²Servicio de Neurología, Hospital Aranda de la Parra, León, Gto., México

Resumen

Introducción: El síndrome de Brown-Séquard es una entidad patológica poco común, reportada tan sólo como un 1-4% de todos los síndromes medulares. Se han descrito varias etiologías como traumatismo,iringomelia, hernia de disco, neoplasia de la médula espinal, enfermedad desmielinizante, mielitis infecciosa e isquemia de la médula espinal. **Reporte de caso:** Mujer de 58 años que acude a Urgencias por caída desde su propia altura sin pérdida del estado de alerta, pero con hemiplejía izquierda, por lo que se realiza tomografía de cráneo simple a las 3 y 48 h del inicio de la sintomatología, sin reportar evidencia de imágenes hipodensas o hiperdensas. En el Servicio de Urgencias se le diagnostica enfermedad cerebrovascular de tipo isquémica, por lo que es ingresada en la planta de Medicina Interna para continuar con el protocolo de estudio y tratamiento. En la exploración física se encuentra hemiplejía izquierda, ausencia de propiocepción de hemicuerpo izquierdo y termoalgia abolida en hemicuerpo derecho, integrando todo ello un síndrome de Brown-Séquard. Se solicita tomografía computarizada simple de columna cervical y resonancia magnética con gadolinio, que reportan fusión de cuerpos vertebrales en C4-C5 y C7-T1, con espondilolistesis de C5 y canal cervical estrecho. **Conclusión:** El síndrome de Brown-Séquard es una entidad poco reportada, siendo aún más rara su asociación a la fusión de cervicales con canal cervical estrecho. Para su correcto diagnóstico resulta fundamental realizar una exploración física neurológica completa.

Palabras clave: Brown-Séquard. Canal cervical estrecho. Traumatismo craneoencefálico leve.

Correspondencia:

Bernardo Urrutia-Stamatío
Servicio de Medicina Interna
Hospital General de Zona Norte de Puebla
«Bicentenario de la Independencia»
88 poniente, Sin número

Unidad habitacional Infonavit San Pedro
C.P. 72200, Puebla, Pue., México
E-mail: drbernardourrutia@gmail.com

Fecha de recepción: 07/02/18
Fecha de aceptación: 15/08/2018
DOI: 10.24875/RMN.M18000009

Disponible en internet: 13-11-2018
Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):64-67
www.revexneuroci.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Brown-Séquard Syndrome Secondary to Mild Traumatic Brain Injury in Patient with Asymptomatic Cervical Spinal Stenosis: Case Report and Literature Review

Abstract

Introduction: *The Brown-Sequard syndrome is a rare pathological entity, reported as 1–4% of all spinal syndromes. Several etiologies have been described, such as trauma, syringomyelia, disc herniation, spinal cord neoplasia, demyelinating disease, infectious myelitis and spinal cord ischemia.* **Case Report:** *A 58-year-old female patient who came to the emergency room due to falling from her own height without loss of alertness but with left hemiplegia. A simple computed tomography scan of the brain was performed at 3–48 h after without evidence of hypo or hyperdense images. Diagnosed in the emergency department as ischemic stroke, it entered into internal medicine floor to continue study and treatment protocol; Physical examination revealed left hemiplegia, absence of left hemisphere proprioception and abolished thermoalgnesia in the right side of the body, integrating a Brown-Sequard syndrome. Simple computed tomography of the cervical spine and magnetic resonance with gadolinium are requested, which report fusion of vertebral bodies in C4-C5 and C7-T1 with C5 spondylolisthesis and narrow cervical canal.* **Conclusion:** *Brown Sequard syndrome is a disease with few cases reported, being even more rare its association to the fusion of cervical vertebrae with stenosis cervical canal; important for its timely diagnosis a complete neurological physical examination.*

Key words: *Brown-Sequard. Stenosis cervical canal. Mild traumatic brain injury.*

Introducción

En 1846, C.E. Brown-Séquard describió por primera vez este síndrome mientras realizaba experimentos en animales en los que investigaba las vías de sensibilidad en la médula espinal¹. En 1849 se identifica por primera vez clínicamente a un paciente con hemisección traumática secundaria a herida por arma blanca en la médula espinal².

El síndrome de Brown-Séquard, también conocido como síndrome de hemisección medular, es producto de una interrupción de las vías ascendentes y descendentes.

Se caracteriza por pérdida de la función motora ipsilateral secundaria a interrupción del tracto corticoespinal, pérdida de la sensibilidad profunda y de la propiocepción debida a afección de los cordones posteriores, y pérdida contralateral de la sensibilidad termoalgésica por disfunción del tracto espinotalámico³.

La espondilólisis cervical se presenta hasta en un 50% en personas mayores de 40 años y puede causar frecuentemente estenosis del canal cervical, por lo que este tipo de pacientes tiene mayor riesgo de presentar lesiones de la médula espinal, ya que ésta no se puede mover libremente en el canal espinal, por lo que un traumatismo leve cervical puede causar lesiones devastadoras⁴.

Reporte de caso

Mujer de 58 años, originaria de Puebla y de profesión campesina. Antecedentes de relevancia: catarata bilateral de dos años de diagnóstico.

El 7 de enero de 2018 sufre una caída desde su propia altura sin pérdida del estado de alerta, aunque inicia hemiplejía izquierda, por lo que es trasladada al Servicio de Urgencias a las 3 h posteriores a su caída. A su llegada al servicio se realizan dos tomografías computarizadas de cráneo simple –a su ingreso y a las 48 h posteriores–, que no muestran evidencias de hiperdensidad o hipodensidad. Es ingresada en la planta de Medicina Interna, donde en la exploración física se encuentra: paciente mujer de edad aparente a la real; funciones mentales: despierta, fija, dirige y mantiene la atención, orientada en las cuatro esferas, no presenta disartria ni alteraciones en el lenguaje, y el resto de aspectos sin anormalidades; nervios del cráneo: I, sin alteraciones; II, campimetría y agudeza visual no valorables, y catarata bilateral; III, IV y VI, no valorables; V, reflejo corneal bilaterales, y sensibilidad y fuerza conservadas; VII, sin alteraciones; VIII, Rinné y Weber sin alteraciones; IX y X, con úvula central reflejo nauseoso bilateral; XI, tono y trofismo de esternocleidomastoideo y trapecio conservado, fuerza conservada; XII, lengua central con movimiento conservado. Respecto a las características motoras, se observa: hemiplejía izquierda, fuerza 5/5 en hemicuerpo derecho; reflejos de estiramiento muscular +++/++++ en hemicuerpo izquierdo y ++/++++ en hemicuerpo derecho; respuesta plantar extensora izquierda; respuesta plantar flexora derecha; Hoffman y Trommer presentes en hemicuerpo izquierdo. Sobre el tono-trofismo, se detecta espasticidad en hemicuerpo izquierdo. Otros datos que se observan son: sensibilidad, pérdida de termoalgnesia en

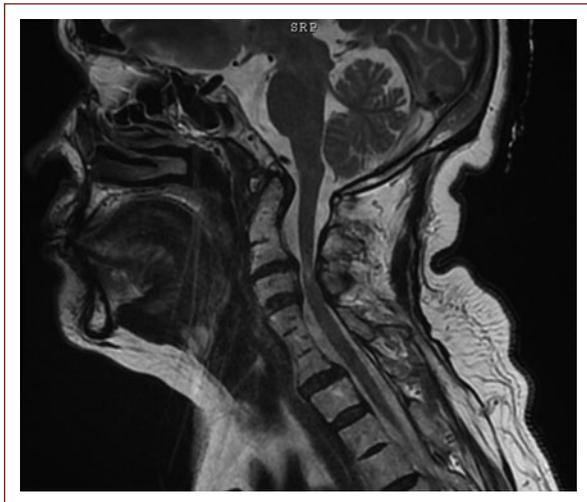


Figura 1. Imagen de resonancia magnética corte sagital secuencia T2 donde se observa fusión de cuerpos vertebrales C4-5 y C7-T1 con espondilolistesis de C5 y canal cervical estrecho con presencia de hiperintensidad.

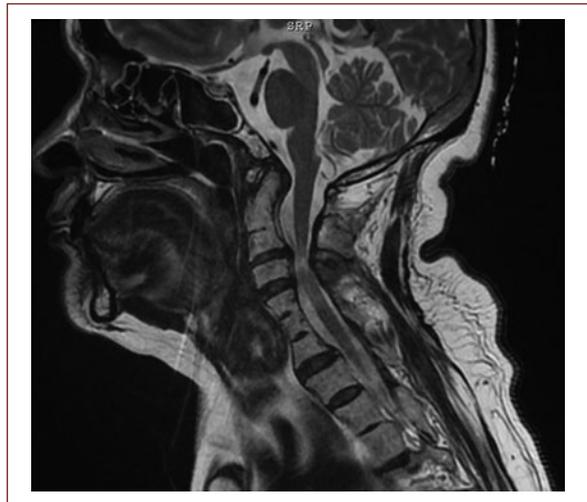


Figura 2. Imagen de resonancia magnética corte sagital secuencia T2 donde se observa fusión de cuerpos vertebrales C4-5 y C7-T1 con espondilolistesis de C5 y canal cervical estrecho con presencia de hiperintensidad.

hemicuerpo derecho desde C6, cerebelo no valorable, movimientos anormales ausentes, marcha no valorable, atáxicos ausentes, signos meníngeos ausentes y sistema nervioso autónomo sin alteraciones.

Se inició tratamiento con metilprednisolona y se solicita resonancia magnética simple y contrastada de columna cervical, en las cuales se observa fusión de cuerpos vertebrales en C4-C5 y C7-T1, con espondilolistesis de C5 y canal cervical estrecho.

La paciente es enviada al Hospital de Traumatología y Ortopedia Doctor y General Rafael Moreno Valle para ser valorada por el Servicio de Cirugía de Columna, donde se le diagnostica síndrome de Brown-Séquard secundario a canal medular estrecho y se le ofrece tratamiento quirúrgico; sin embargo, al no contar con recursos económicos, la paciente egresa por máximo beneficio (Figuras 1-3).

Discusión

Se decide realizar reporte de este caso clínico porque, según la bibliografía médica consultada, sólo existe un caso documentado en la literatura médica mexicana del síndrome de Brown-Séquard, el cual fue secundario a una hernia cervical de C5-C6⁵. Tomando como ejemplo nuestro caso, se podría pensar que la baja incidencia de esta enfermedad es secundaria a la baja sospecha de la misma y la pobre experiencia en la realización de una exploración física neurológica completa por el personal de salud fuera del área de neurología.



Figura 3. Imagen de resonancia magnética corte axial secuencia T2 a nivel cervical C4 con presencia de hiperintensidad en la medula espinal.

En un estudio retrospectivo realizado en Nantes (Francia), con 63 pacientes hospitalizados por lesión traumática cervical aguda y canal cervical estrecho desde enero de 2000 hasta diciembre de 2012, se identificó que el nivel neurológico de la lesión más frecuente fue en C4 (35.7%) y C5 (28.6%). Se observaron síndromes clínicos en un 78.6%, siendo el más frecuente el síndrome de Brown-Séquard, con un 30.9%⁴.

Para la realización del diagnóstico algunos autores han reportado que el protocolo de examen clínico,

tomografía computarizada e imagen de resonancia magnética en el traumatismo de la médula espinal tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 100%⁶. Miranda, et al. han realizado un estudio retrospectivo en pacientes con síndrome de Brown-Séquard buscando correlacionar los hallazgos radiológicos con la presentación clínica y el pronóstico. Los autores encontraron que la presencia de hiperintensidades en la secuencia T2 correspondía al nivel neurológico de la lesión, aunque no mostraba concordancia con el grado de deterioro neurológico⁷.

En cuanto al tratamiento médico, es controversial el uso de esteroides intravenosos. En las últimas guías de manejo de una lesión espinal aguda del Congreso de Neurocirujanos del año 2013, el uso de metilprednisolona no cuenta con nivel de evidencia ni grado de recomendación; sin embargo, existen múltiples publicaciones en las que los pacientes han presentado mejoría clínica^{8,9}. Tal es el caso de nuestra paciente, quien mostró mejoría de la sensibilidad tras la administración de metilprednisolona; sin embargo, el déficit motor persistió.

Dadas las limitaciones de nuestro hospital, la paciente fue referida al Hospital de Traumatología y Ortopedia Doctor y General Rafael Moreno Valle, donde fue valorada por el Servicio de Cirugía de Columna, que ofrece a la paciente tratamiento quirúrgico, el cual no fue aceptado por falta de recursos económicos, por lo que la paciente egresó por máximo beneficio.

Conclusión

El síndrome de Brown-Séquard es una entidad poco reportada en la bibliografía médica mundial, siendo aún más rara su asociación a la fusión de cervicales

en un paciente con canal cervical estrecho. Puede generar un gran grado de discapacidad a los pacientes, por lo cual es importante un diagnóstico correcto, siendo parte fundamental del mismo una exploración física neurológica completa. Hacen falta más estudios que apoyen el uso de esteroides en este tipo de enfermedades para poder otorgarles cierto grado de recomendación.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Fuente de financiamiento

Este reporte de caso no tuvo ningún financiamiento.

Bibliografía

1. Roth EJ, Park T, Yarkony GM, Pang T., Lee M. Y., Traumatic cervical Brown-Sequard and Brown-Sequard-plus syndromes: the spectrum of presentations and outcomes. *Paraplegia* 29 (9), 1991, 582-9.
2. Tattersall R., Turner B. Brown-Séquard and his syndrome, *Lancet* 356, 2000, 61-63.
3. Miranda, P., Gomez, P., Alday, R. Kaen A., Ramos A., Brown-Sequard syndrome after blunt cervical spine trauma: clinical and radiological correlations, *Eur Spine J* 16 (8) 2007, 1165-1170
4. Y. Ronzi, B. Perrouin-Verbe, O. Hamel et al, Spinal cord injury associated with cervical spinal canal stenosis: Outcomes and prognostic factors, *Ann Phys Rehabil Med* 1134, 2017, 1-6
5. Padilla-Vazquez F., Escobar-de la Garma V. H., González-Fajardo M.B. Síndrome de Brown Sequard en una hernia discal cervical, *Archivos Neurociencias* 18 (2), 2013, 104-107.
6. Ryken T.C., Hadley M.N., Walters B.C. et al Radiographic assessment, *Neurosurgery* 72, 2013, 54-72,
7. E. Lim et al. Traumatic atypical Brown-Sequard syndrome: case report and literature review *Clinical Neurology and Neurosurgery* 105, 2003, 143-145.
8. Hurlbert R.J., Hadley M.N., Walters B.C. et al. Pharmacological Therapy for Acute Spinal Cord Injury, *Neurosurgery* 72, 2013, 93-105,
9. MH Pouw et al, Traumatic cervical Brown-Sequard-plus syndrome, *Spinal Cord* 48, 2010, 614-618

Neurotoxicidad del metotrexato intratecal relacionado con demencia, ataxia y disfunción del sistema autónomo. Reporte de un caso

José Darío Ochoa-Mena y César Alejandro Arce-Salinas

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, Ciudad de México, México

Resumen

El metotrexato intratecal se emplea en diversas neoplasias hematológicas que involucran al sistema nervioso central. La descripción de la neurotoxicidad es en su mayoría subaguda y reversible, y el espectro clínico es variable, desde déficit neurológico focal hasta encefalopatía progresiva e irreversible. Los cambios en la resonancia magnética son leucoencefalopatía y lesiones en el cerebelo. Se presenta el caso de una mujer de 55 años con linfoma no Hodgkin de células B manejada con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina [hidroxidaunorubicina], sulfato de vincristina [oncovin] y prednisona) y metotrexato intratecal por sospecha de infiltración cerebral de la enfermedad, con desarrollo posterior de ataxia, demencia y disautonomía, y neuroimagen con atrofia cerebelosa y del tallo cerebral. La neurotoxicidad por metotrexato afectó a múltiples regiones del encéfalo, causó disfunción grave y se relacionó al cuadro clínico como secuela irreversible.

Palabras clave: Atrofia cerebelosa. Metotrexato intratecal. Atrofia de múltiples sistemas. Neurotoxicidad.

Neurotoxicity of intrathecal methotrexate related to dementia, ataxia and autonomic system dysfunction. Case report

Abstract

The intrathecal methotrexate is used in various hematological neoplasms that involves the central nervous system. The description of neurotoxicity has been performed predominantly in the pediatric population for decades, with a clinical spectrum mostly subacute and reversible, since focal neurological deficit until progressive and irreversible encephalopathy. The changes in magnetic resonance in most reports have been leukoencephalopathy and occasionally cerebellar lesions have been described, however there are no reports of brainstem and cerebellum atrophy. We present the case of a 55-year-old woman who was diagnosed with diffuse B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with intravenous rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone and intrathecal methotrexate chemotherapy cycles at recurrent doses due to suspicion of cerebral infiltration of the disease, with subsequent clinical symptoms and radiologic findings similar to brainstem and cerebellum atrophy. Methotrexate neurotoxicity affected multiple regions of the brain causing atrophy and was related to the clinical syndrome as irreversible sequelae.

Key words: Cerebellum atrophy. Intrathecal methotrexate. Brainstem atrophy. Neurotoxicity.

Correspondencia:

José Darío Ochoa-Mena

Av. Periférico Sur, 4091

Col. Fuentes del Pedregal, Del. Tlalpan

C.P. 14140, Ciudad de México, México

E-mail: dario.ochoa.mena@gmail.com

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13/03/2018

Fecha de aceptación: 17/08/2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000010

Disponible en internet: 13-11-2018

Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):68-72

www.revexneuroci.com

Introducción

El metotrexato intratecal es una importante opción en el manejo de la infiltración cerebral del linfoma no Hodgkin; sin embargo, también se han reportado complicaciones devastadoras permanentes e incluso la muerte relacionadas con su uso¹. Los hallazgos reportados en resonancia magnética se han descrito como cambios en la sustancia blanca en la gran mayoría de las veces². Al parecer, la neurotoxicidad se produce por múltiples factores, y la apoptosis juega un papel importante en su patogénesis³. Las manifestaciones clínicas son variadas, desde síndrome tóxico agudo hasta síntomas y signos que mimetizan diversas entidades neurológicas definidas⁴. En el presente trabajo reportamos un caso de neurotoxicidad por metotrexato intratecal con cuadro clínico de ataxia, demencia y disfunción del sistema autónomo.

Reporte de un caso

Mujer de 55 años con historia de linfoma no Hodgkin en remisión. Cuatro meses atrás presentó debilidad de los miembros inferiores, que le condicionó dificultad para subir escaleras y torpeza para dar pasos, lo cual la obligó a permanecer sentada o en cama; progresó en una semana. A ello se agregó cefalea holocraneana pulsátil –de intensidad 8/10 evaluada con la escala visual análoga– y desorientación. Cuando la paciente fue hospitalizada, estaba desorientada en tiempo y lugar, y presentaba disminución de la fuerza distal y proximal de 4-/5 grados de la escala analítica de fuerza muscular propuesta por Daniels, Williams y Worthingham. Se le realizó punción lumbar, la cual mostró: leucocitos, 60 mm³; proteínas, 120 mg; tinciones negativas (tinta china y Gram); PCR para herpes de tipo 1 y 2; Epstein Barr, zóster y enterovirus negativos. En la tomografía de cráneo no se observaron cambios de densidad, lesiones ni alteraciones cualitativas del volumen cerebral (Fig. 1). Los exámenes de laboratorio mostraron: leucocitos, 4.5 x 10³/ul; neutrófilos, 3.8 x 10³/ul; Hb, 14.2 g/dl; plaquetas, 128 x 10³/ul; glucosa, 111 mg/dl; urea, 40.7 mg/dl; Cr, 1.15 mg/dl; sodio, 140 mmol/l, y potasio, 5.5 mmol/l. Por sospecha de infiltración al SNC, se decidió aplicar 12 mg de metotrexato intratecal por semana hasta completar cuatro dosis. La paciente tuvo mejor orientación y mejoró la marcha y la fuerza –4+/5 distal y 5/5 proximal bilateral–, por lo que fue dada de alta.

Sin embargo, 14 días después presentó dificultad para recordar el camino a su casa, cómo utilizar los

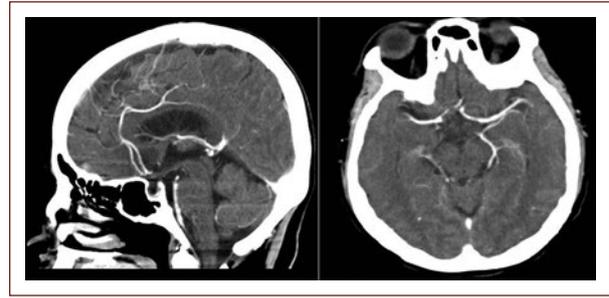


Figura 1. Tomografía con contraste aparentemente normal, sin evidencia de atrofia de valoración de forma cualitativa.

cubiertos, dificultad para nominar objetos, lenguaje escandido e imposibilidad para sumar o restar. En consecuencia, fue hospitalizada de nuevo, y durante su estancia presentó nistagmo inagotable y ataxia de las cuatro extremidades, que progresó en los tres meses posteriores a incontinencia de esfínteres. Se registraron eventos repetidos de fluctuaciones en la presión arterial sistólica > 20 mmHg y en la diastólica > 10 mmHg, sin evidenciar aumento de la frecuencia cardíaca de más de 30 latidos por minuto acompañado de diaforesis y ortostatismo con lipotimia con los cambios de posición de decúbito supino a bipedestación. La paciente fue referida a un centro de tercer nivel de atención, en donde dos días después progresó a estupor con alteración de la mecánica ventilatoria, por lo que requirió ventilación mecánica invasiva con manejo en terapia intensiva y permanencia durante dos meses hasta la retirada del ventilador. Una vez estabilizada, reingresó a planta de hospitalización y se realizaron los siguientes estudios: punción lumbar –la cual evidenció leucocitos de 3/mm³ y proteínas de 46 mg/dl–, tinciones negativas (tinta china y Gram) e imagen por resonancia magnética, en la que se observó atrofia del tallo cerebral y cerebeloso, con lesiones hiperintensas en cerebelo y subcorticales en el lóbulo temporal bilateral (Figs. 2-5). La paciente persistió con ataxia de las cuatro extremidades, nistagmo inagotable, imposibilidad para hablar, indiferencia al medio, incontinencia de esfínteres, rigidez de las cuatro extremidades, las mismas fluctuaciones en la tensión arterial, con diaforesis, sin evidenciar causa infecciosa o metabólica, hasta su egreso seis meses después del inicio de su sintomatología. Falleció nueve meses después del inicio de su padecimiento debido a complicaciones infecciosas como neumonía.

A continuación se presenta una breve revisión de la literatura médica respecto al uso del metotrexato intratecal.

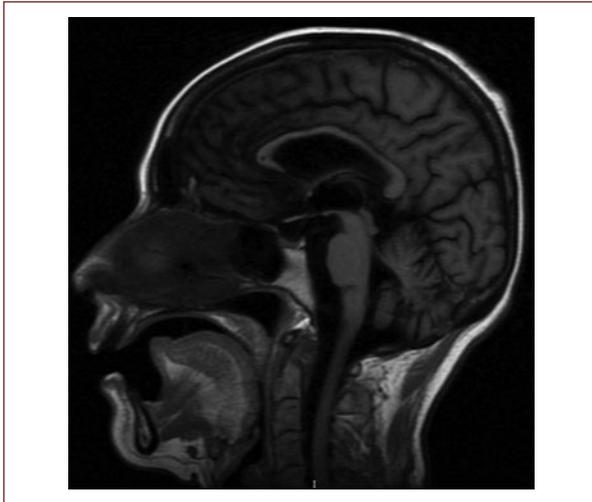


Figura 2. Corte sagital en secuencia T1 que demuestra la atrofia del tallo cerebral y cerebelo de forma cualitativa, incluyendo cuerpo caloso.

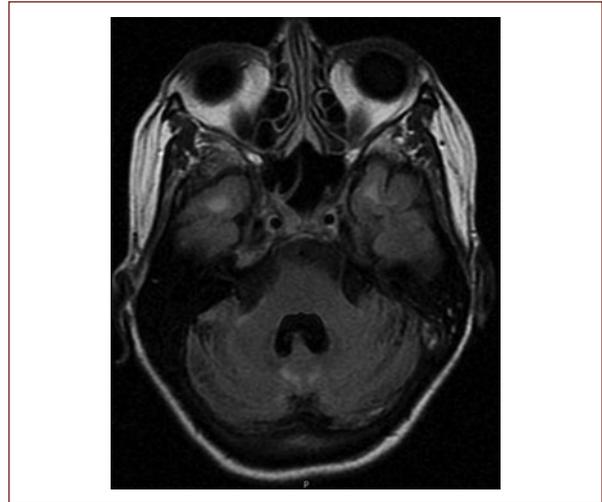


Figura 4. Lesiones hiperintensas en cerebelo y regiones temporales en FLAIR.

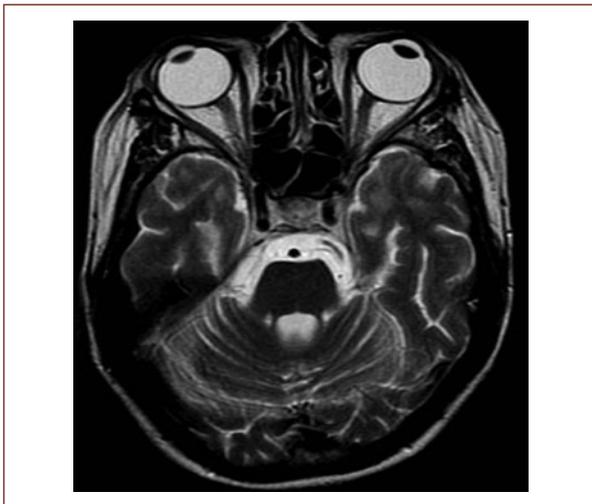


Figura 3. Lesiones subcorticales de regiones temporales, además de la atrofia cualitativa a nivel del puente. Secuencia T2, corte axial.

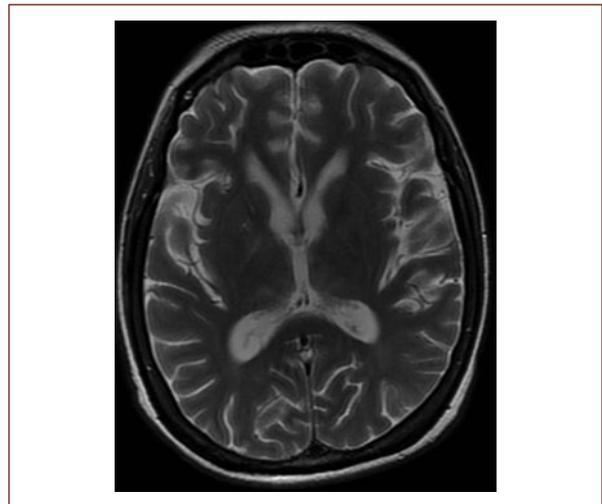


Figura 5. Hiperintensidad de ganglios basales, incluyendo putamen bilateral.

Metotrexato intratecal

El metotrexato se utiliza en el tratamiento de la leucemia, linfoma y otros tumores sólidos. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, lo que ocasiona una depleción de folato que provoca una incapacidad celular para sintetizar purinas y timidina, interrumpiéndose así la síntesis de ADN y ARN⁵. El metotrexato puede producir toxicidad en el sistema nervioso central en forma aguda (primeras 24 h), subaguda (10 días después) o tardía (semanas a meses). Las alteraciones suelen ser reversibles, pero se

han descrito casos de neurotoxicidad con secuelas neurológicas permanentes o de evolución fatal⁶.

Efectos adversos

Alrededor del 3-4% de quienes reciben metotrexato intratecal desarrollarán neurotoxicidad. De forma aguda, el 61% puede presentar síndrome tóxico caracterizado por fiebre, cefalea y vómitos; otros efectos adversos más raros en esta fase son convulsiones, hemorragia parenquimatosa y paraplejía⁷. La mayoría de las manifestaciones se presentan después de 7-14

Tabla 1. Resumen de las manifestaciones descritas por neurotoxicidad debido al uso de metotrexato intratecal

Autor	Año	Manifestación clínica
Bleyer	1973	Mielopatía
Gagliano	1976	Paraplejía aguda
Shapiro ¹⁹	1984	Meningitis aséptica subaguda y encefalopatía fatal
Gilbert	1989	Desmielinización por disfunción de oligodendrocitos
Kubo ²⁰	1992	Encefalopatía transitoria
Mahoney ²¹	1998	Síndrome tóxico con convulsiones
Antunes ²²	2002	Síndrome de Klüver-Bucy y crisis uncinadas
Fließbach ²³	2003	Deterioro cognitivo y demencia
Brock	2004	Encefalomiелitis fatal aguda
Boran ²⁴	2008	Hematoma intraparenquimatoso
Masterson ²⁵	2009	Atrofia cerebelar
Hamamoto ²⁶	2009	Esclerosis mesial temporal
Tufekci ²⁷	2011	Diplopía, disfagia, déficits hemisensoriales, hemiparesia subaguda
Yap ²⁸	2016	Hemiparesia alternante y apraxia orolingual
Schmidt	2017	Presencia en electroencefalograma de Delta Brush extremos
Deneux ²⁹	2017	Síndrome pseudoinfarto (hemiparesia, déficit hemisensorial alternante, afasia) agudo

días en forma subaguda con espectro clínico amplio, desde déficit focal hasta encefalopatía, incluyendo la posterior reversible⁸; otras formas más raras, como hemiparesia alternante con apraxia orolingual y síndrome de cauda equina, también se han descrito⁹. De forma crónica se ha reportado alteración de la marcha, incontinencia urinaria, demencia y muerte por edema cerebral fulminante¹⁰.

Neurotoxicidad

La toxicidad no se pudo explicar por un único factor. Recientemente se ha medido la actividad oxidante con incremento progresivo de caspasa 3/7 e isoprostano F2, los cuales incrementan la oxidación de los fosfolípidos, lo que ocasiona muerte celular. En estudios de genoma-wide se ha intentado asociar polimorfismos como *GSTP1*, *MTHFR* y *SHMT1* que dan susceptibilidad a leucoencefalopatía y neurotoxicidad por metotrexato^{3,11}. También se ha sugerido la participación del daño axonal directo y la desmielinización, las alteraciones vasculares, el déficit de folato y los desequilibrios de la adenosina y la homocisteína como factores participantes¹².

Discusión

Entre los diferentes reportes de los síntomas por neurotoxicidad del metotrexato intratecal, la atrofia del tallo cerebral y cerebelo presentada de forma aislada en este caso forma parte de los efectos adversos devastadores y permanentes, hasta ahora no descrita, como se resume en la [tabla 1](#).

En 1973, W.A. Bleyer describió daños severos como mielopatía cuando los niveles de metotrexato en el líquido cefalorraquídeo eran 13 veces más elevados que la media (1.7×10^{-7})^{13,14}. A la paciente se le aplicaron cuatro dosis de 12 mg/m², que no exceden más de 100 mg, lo cual hace suponer que la susceptibilidad era mayor.

Se han descrito reportes de paraplejía posterior a las 6 h del uso intratecal como reversibles, aunque en algunos casos también como permanentes¹⁵. La encefalopatía fatal es una complicación rara y se ha descrito como subaguda¹⁶. La disfunción autonómica, cerebelosa y cognitiva de este caso se presentó como un cuadro progresivo e irreversible, considerándose en un principio subaguda, aunque progresó a crónica y permanente.

Dentro de la fisiopatología, el daño axonal y desmielinizante se debe en un primer momento a la disfunción

de oligodendrocitos¹⁷. En el caso presentado la resonancia mostró cambios desmielinizantes subcorticales compatibles con la lesión a la sustancia blanca. Asimismo, la apoptosis que origina el metotrexato intratecal sugiere que ocasionó la atrofia a nivel del tallo cerebral y diencefalo de la paciente.

En el electroencefalograma se ha evidenciado la presencia de descargas laterales epileptiformes periódicas durante la encefalopatía transitoria ocasionada por el uso de metotrexato intratecal, así como también se han descrito los Delta Brush extremos¹⁸. En cambio, el EEG del caso presentado sólo mostró lentitud generalizada, compatible con la disfunción global.

Los mecanismos involucrados en la neurotoxicidad son variados. Recientemente se ha probado el uso de dextrometorfano previo al uso del metotrexato intratecal debido al involucramiento de los receptores NMDA en la neurotoxicidad. El uso de ácido fólico a dosis de 8 mg/m² o de 100-500 mg intravenoso ha tenido resultados variables, ya sea sólo o en combinación con esteroides a altas dosis¹⁹. En nuestro caso, a pesar del manejo con esteroides la paciente no tuvo mejoría alguna.

La presentación clínica de hipotensión fluctuante, síndrome cerebeloso y demencia con datos de rigidez se estableció de forma permanente en la paciente. Estos signos y síntomas, además de los cambios en la resonancia magnética con atrofia del tallo cerebral y cerebelo e hipointensidades en T2 a nivel del putamen, explicaron la clínica irreversible de este caso.

Conclusiones

El metotrexato intratecal tiene consecuencias fatales e incapacitantes, ya sea de forma aguda, subaguda o crónica. Afecta al sistema nervioso central de formas variadas, simulando síndromes clínicos y radiológicos definidos en los diagnósticos diferenciales neurológicos. Tal es el caso presentado, con clínica de demencia, disfunción autonómica y ataxia, que se correlacionaron en la resonancia magnética. Consideramos que razonablemente se descartaron otras entidades clínico-radiológicas que podrían explicar el cuadro de la paciente, aunque desconocemos si existen otros factores propios del huésped que predisponen a neurotoxicidad de la magnitud descrita en nuestro caso.

Bibliografía

- García Hernández I, Rey Galán C, Concha Torre A, Los Arcos Solas M, Mayordomo Colunga J. Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexato intratecal. *Bol Pediatr*. 2012;52(219):37-42.
- Brugnoletti F, Morris EB, Laningham FH, Patay Z, Pauley JL, Pui CH, et al. Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an

- adolescent with acute lymphoblastic leukemia: serial clinical and radiologic findings. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):293-5.
- Taylor OA, Hockenberry MJ, McCarthy K, Gundy P, Montgomery D, Ross A, et al. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and apoptosis in patients with severe methotrexate neurotoxicity: a case series. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015;32(5):320-5.
- Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood*. 1975;45(2):189-95.
- Duttera JM, Gallelli JF, Kleinman LM, Tangrea JA, Wittgrove AC. Intrathecal methotrexate. *Lancet*. 1972;1(7749):540.
- Bleyer WA. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(8):1419-25.
- García-Puig M, Fons-Estupiñá MC, Rives-Solà S, Berruoco-Moreno R, Cruz-Martínez O, Campistol J. Neurotoxicidad por metotrexato en pacientes pediátricos. Descripción de síntomas clínicos y hallazgos radiológicos. *Rev Neurol*. 2012;54(12):712-8.
- Dicuonzo F, Salvati A, Palma M, Lefons V, Lasalandra G, De LF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with methotrexate neurotoxicity: conventional magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings. *J Child Neurol*. 2009;24:1013-8.
- Park S, Kang JI, Bang H, Kim BR, Lee J. A case of the cauda equina syndrome associated with the intrathecal chemotherapy in a patient with primary central nervous system lymphoma. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(3):420-5.
- Weigel R, Senn P, Weis J, Krauss JK. Severe complications after intrathecal methotrexate (MTX) for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(2):82-7.
- Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949-59.
- Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy*. 2003;49(1-2):92-104.
- Bleyer WA, Drake JC, Chabner BA. Neurotoxicity and elevated cerebrospinal-fluid methotrexate concentration in meningeal leukemia. *N Engl J Med*. 1973;289(15):770-3.
- Gagliano RG, Costanzi JJ. Paraplegia following intrathecal methotrexate: report of a case and review of the literature. *Cancer*. 1976;37(4):1663-8.
- Brock S, Jennings HR. Fatal acute encephalomyelitis after a single dose of intrathecal methotrexate. *Pharmacotherapy*. 2004;24(5):673-6.
- Gilbert MR, Harding BL, Grossman SA. Methotrexate neurotoxicity: in vitro studies using cerebellar explants from rats. *Cancer Res*. 1989;49(9):2502-5.
- Schmidt LS, Kjær TW, Schmiegelow K, Born AP. EEG with extreme delta brush in young female with methotrexate neurotoxicity supports NMDA receptor involvement. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(5):795-7.
- Afshar M, Birnbaum D, Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. *Pediatr Neurol*. 2014;50(6):625-9.
- Shapiro WR, Young DF. Neurological complications of antineoplastic therapy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1984;100:125-32.
- Kubo M, Azuma E, Arai S, Komada Y, Ito M, Sakurai M. Transient encephalopathy following a single exposure of high-dose methotrexate in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992;9(2):157-65.
- Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group study. 1998;16(5):1712-22.
- Antunes NL, Souweidane MM, Lis E, Rosenblum MK, Steinherz PG. Methotrexate leukoencephalopathy presenting as Klüver-Bucy syndrome and uncinatate seizures. *Pediatr Neurol*. 2002;26(4):305-8.
- Fliessbach K, Urbach H, Helmstaedter C, Pels H, Glasmacher A, Kraus JA, et al. Cognitive performance and magnetic resonance imaging findings after high-dose systemic and intraventricular chemotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol*. 2003;60(4):563-8.
- Boran P, Tokuc G, Boran BO, Oktem S. Intracerebral hematoma as a complication of intrathecal methotrexate administration. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):152-4.
- Masterson K, Merlini L, Lövsblad KO. Coexistence of reversible cerebral neurotoxicity and irreversible cerebellar atrophy following an intrathecal methotrexate chemotherapy: two case reports. *J Neuroradiol*. 2009;36(2):112-4.
- Hamamoto K, Oriuchi N, Kanazawa T, Higuchi T, Endo K. Mesial temporal sclerosis associated with methotrexate-induced leukoencephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2009;40(4):306-9.
- Tufekci O, Yilmaz S, Karapinar TH, Gozmen S, Cakmakci H, Hiz S, et al. A rare complication of intrathecal methotrexate in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28(6):517-22.
- Yap SM, MacEneaney P, Ryan C, O'Toole O. Alternating hemiparesis and orolingual apraxia as manifestations of methotrexate neurotoxicity in a paediatric case of acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
- Deneux V, Leboucq N, Saumet L, Haouy S, Akbaraly T, Sirvent N. [Acute methotrexate-related neurotoxicity and pseudo-stroke syndrome]. *Arch Pediatr*. 2017;24(12):1244-8.