

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Editorial

- ▶ Congreso del 85° Aniversario

Artículo original

- ▶ Desarrollo de una prueba de identificación de olores de amplia disponibilidad

Artículo de revisión

- ▶ Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones

Casos clínicos

- ▶ Afantasia: a propósito de un caso
- ▶ Absceso cerebral bilateral frontal, medicina hiperbárica, cirugía y terapia antimicrobiana en germen extraño. Reporte de caso y revisión de la literatura

Nueva Época Vol. 50, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2022



FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.



Seguridad y eficacia.

Antidemenciales

Antipsicóticos

Antimigrañosos

Catálogo de
productos



¡Escanea!

Antiepilépticos

Antineuríticos

Antiparkinsonianos

Antidepresivos



La Empresa de los Genéricos

"Publicidad dirigida a profesionales de la salud."

@amsa.laboratorios @amsa_lab @amsa.laboratorios

medigraphic

Literatura Biomédica



<https://www.medigraphic.com>



Twitter: medigraphic_o



Instagram: medigraphic.lb



Facebook: MedigraphicOficial

MÁS DE 77,000 ARTÍCULOS DISPONIBLES EN VERSIÓN COMPLETA



Sociedad Mexicana
de Neurología
y Psiquiatría, AC

MESA DIRECTIVA 2021-2022

Presidenta

Dra. Gloria de Lourdes Llamasa G. Velázquez

Secretario

Dr. Eli Skromne Eisenberg

Tesorero

Dr. Santos Rafael Atilano Rodríguez

Presidente del Comité de Honor

Dr. David Szydlo Kon

Vicepresidente de Ciencias Psiquiátricas

Dr. Ángel Alberto Ruiz Chow

Vicepresidente de Ciencias Neurológicas

Dr. Eli Skromne Eisenberg

Vicepresidente de Ciencias Psicológicas

Dr. Ricardo Blanco Beledo

Coordinadores del Comité Científico

Dr. Ángel Alberto Ruiz Chow

Dr. Idelfonso Rodríguez Leyva

Editora en Jefe de la Revista

Dra. Lilia Núñez Orozco

Coeditoras de la Revista

Dra. Sandra Quiñones Aguilar

Dra. Reynalda Armida Beltrán Quintero

Coordinador de Asuntos Internacionales

Dr. Francisco Schnaas Arrieta

Coordinadora de Relaciones con Sociedades Médicas, Instituciones de Salud y Gubernamentales

Dra. Irene Treviño Frenk

Coordinador de Relaciones con Universidades y Cursos de Postgrado

Dr. Juan Pedro Espinosa Zacarías

Coordinadora del Comité de Credenciales

Dra. Karina Vélez Jiménez

Coordinador del Comité de Elecciones

Dr. Raúl Guillermo Arriaga Tinoco

Coordinador del Comité de Difusión

Dr. Grisha Suquet Unkind

Coordinador del Comité de Reconocimientos

Dr. David Szydlo Kon

NEUROLOGÍA
NEUROCIRUGÍA Y
PSIQUIATRÍA

Órgano Oficial de la SMNP

COMITÉ EDITORIAL

Editora en Jefe

Dra. Lilia Núñez Orozco

Coeditoras

Dra. Sandra Quiñones Aguilar

Dra. Reynalda Armida Beltrán Quintero

Ciencias Neurológicas

Coordinador:

Dr. Eli Skromne Eisenberg

Dr. Jaime Laventman

Dra. Irene Treviño Frenk

Dra. Karina María Vélez Jiménez

Dr. Idelfonso Rodríguez Leyva

Ciencias Psiquiátricas

Coordinador:

Dr. Ángel Ruiz Chow

Dr. Edgar Daniel Crail Meléndez

Dra. Lorena Reyes

Dr. David Szydlo Kon

Dra. Patricia Gutiérrez Plascencia

Ciencias Psicológicas

Coordinador:

Dr. Ricardo Blanco Beledo

Dra. Ma. Isabel Barrera Villalpando

Dra. Patricia Robles Valenzuela

Dra. Janet Shein-Szydlo

Dr. Andrés Hernández Ortiz



www.medigraphic.com/neurologia

La revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría Vol. 50, Núm. 3, Periodo Septiembre-Diciembre 2022, es una publicación cuatrimestral editada por la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C, Dirección postal: Bosque de Duraznos 65-712, Col. Bosques de las Lomas Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11700, Ciudad de México. Tel. 55 5596-6406 Editora responsable: Dra. Lilia Núñez Orozco. E-mail: lillianuor@yahoo.com Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2011-101417502800-102. ISSN 0028-3851, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Educación Pública. Certificado de Licitud de Título y contenido en trámite. Estos dos últimos los otorga la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa e impresión por Graphimedic, SA de CV, Coquimbo Núm. 936, Col. Lindavista, 07300. Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México. Tels. 55 8589-8527 al 32. E-mail: graphimedic@medigraphic.com. Este número se terminó de imprimir el 29 de Diciembre de 2022 con un tiraje de 1500 ejemplares, más sobrantes para reposición. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, AC.



Contenido

Editorial

- 87 Congreso del 85° Aniversario**
Lilia Núñez Orozco

Artículo original

- 88 Desarrollo de una prueba de identificación de olores de amplia disponibilidad**
Sara Robledo-Rengifo, María del Pilar Agudelo-Uribe,
Juan Manuel Ospina-Giraldo,
Juan Sebastián Saavedra-Moreno,
Sandra Patricia Isaza-Jaramillo

Artículo de revisión

- 94 Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones**
Juan Carlos Castillo-Juárez,
Stuardo Sebastián Batres-Godoy,
Mónica José Calderón, Rosaelena Solís-Aguilar,
Ana Eugenia Palencia, Gabriel Silva-Arévalo

Casos clínicos

- 106 Afantasia: a propósito de un caso**
Xavier Montaner-Casino
- 109 Absceso cerebral bilateral frontal, medicina hiperbárica, cirugía y terapia antimicrobiana en germen extraño. Reporte de caso y revisión de la literatura**
Johann David Serrato Perdomo, Andrés Gutiérrez,
Leonardo Chacón, Ángel Donato

Contents

Editorial

- 87 Congress of the 85th Anniversary**
Lilia Núñez Orozco

Original article

- 88 Development of a widely available odor identification test**
Sara Robledo-Rengifo, María del Pilar Agudelo-Uribe,
Juan Manuel Ospina-Giraldo,
Juan Sebastián Saavedra-Moreno,
Sandra Patricia Isaza-Jaramillo

Review

- 94 Prion diseases and prion-like diseases**
Juan Carlos Castillo-Juárez,
Stuardo Sebastián Batres-Godoy,
Mónica José Calderón, Rosaelena Solís-Aguilar,
Ana Eugenia Palencia, Gabriel Silva-Arévalo

Clinical cases

- 106 Aphantasia: case report**
Xavier Montaner-Casino
- 109 Frontal bilateral brain abscess, hyperbaric medicine, surgery and antimicrobial therapy in rare germ. Case report and literature review**
Johann David Serrato Perdomo, Andrés Gutiérrez,
Leonardo Chacón, Ángel Donato





Editorial

Congreso del 85º Aniversario Congress of the 85th Anniversary

Lilia Núñez Orozco*

* Editora en Jefe.

CMN 20 de Noviembre.

Citar como: Núñez OL. Congreso del 85º Aniversario. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (3): 87. <https://dx.doi.org/10.35366/108763>

Esta sociedad es la más antigua de México en las neurociencias, fue fundada en 1937 por grandes personajes de la Psiquiatría del Manicomio de La Castañeda (inaugurado en 1910) que tuvieron la visión de agruparse para promover actividades académicas. Las aportaciones de otros especialistas de las neurociencias la enriquecieron y se fundó su primera publicación, transformada, interrumpida, renacida hasta convertirse en la revista que tenemos actualmente. Cada presidente le imprimió a la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría (SMNP) su propio estilo, la hizo crecer y permitió el surgimiento de otras asociaciones “hijas” que fueron separando a los especialistas en Psiquiatría, Neurología, Neurocirugía y Psicología, disciplinas que en la actualidad tienen asociaciones muy fuertes e independientes. Sin embargo, la persistencia de la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría las une a todas y nos recuerda que las funciones neurológicas no pueden fraccionarse, ya que el sistema nervioso funciona como un todo y así debemos diagnosticar y tratar de manera integral a todos nuestros pacientes.

La sociedad festejó, este octubre, 85 años de existencia con un congreso multidisciplinario como lo es la misma sociedad, muy interesante y variado. El uso de la tecnología, que ha sido la herencia positiva de la época más difícil de la pandemia, nos ha acercado a todos y nos facilita asistir desde el lugar donde nos encontremos para departir con nuestros colegas y aprender de todos. Asimismo, nos ha ayudado a mantener un programa académico muy rico que se lleva a cabo mensualmente con temas muy relevantes y novedosos, todos disponibles, al igual que el congreso, en

la plataforma donde se han guardado y pueden visitarse cuando lo deseen. La creatividad que caracteriza hoy en día a nuestra sociedad es producto del arduo trabajo de su Mesa Directiva bajo el liderazgo incuestionable de la actual Presidenta, la Dra. Gloria Llamosa García Velázquez, connotada neuróloga, quien ha sabido aprovechar el talento de muchos colaboradores para lograr este éxito académico. No conforme con ello, nos deja un legado en un libro sobre Cuidados Paliativos en Enfermedades Neurológicas y Psiquiátricas, con muchos colaboradores que aportaron su conocimiento y experiencia en esta obra muy amplia, de la que se dio una primicia durante la clausura del Congreso de Aniversario, aunque la fecha de su presentación formal es el 03 de diciembre.

Esta Mesa Directiva termina su brillante gestión el último día de este fructífero año y le deja una base muy firme a la siguiente, que ya se está preparando para el próximo bienio.

Tuvimos oportunidad de reactivar la revista *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, nuestro órgano oficial que también se modernizó con una plataforma de registro y revisión de los artículos, que aún no son tantos como quisiéramos, pero esperamos un crecimiento mayor que mejore nuestras posibilidades de estar en más índices. Por lo pronto, incluiremos los trabajos libres que se sometieron para presentar en el congreso, con la idea de ser publicados antes de que termine este año.

Nos complace mucho celebrar este importante aniversario, contarles nuestros avances y, como siempre, invitarlos a enviar sus colaboraciones.

Correspondencia: Dra. Lilia Núñez Orozco
E-mail: lilianuor@yahoo.com





Artículo original

Desarrollo de una prueba de identificación de olores de amplia disponibilidad

Development of a widely available odor identification test

Sara Robledo-Rengifo,* María del Pilar Agudelo-Uribe,† Juan Manuel Ospina-Giraldo,§
Juan Sebastián Saavedra-Moreno,¶ Sandra Patricia Isaza-Jaramillo||

* Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: 0000-0002-1143-2517.

† Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: 0000-0002-2819-9440.

§ Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

¶ Neurólogo especialista en Trastornos del Movimiento, Universidad de Antioquia – Hospital Universitario San Vicente Fundación. ORCID: 0000-0002-4138-2485.

|| Neuróloga y epidemióloga, Docente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: 0000-0002-8977-885X.

Citar como: Robledo-Rengifo S, Agudelo-Uribe MP, Ospina-Giraldo JM, Saavedra-Moreno JS, Isaza-Jaramillo SP. Desarrollo de una prueba de identificación de olores de amplia disponibilidad. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (3): 88-93. <https://dx.doi.org/10.35366/108764>

RESUMEN

Introducción: la hiposmia es un marcador temprano de algunas enfermedades neurodegenerativas. Las pruebas de identificación de olores son costosas y contienen olores poco conocidos en algunas culturas. Es importante estandarizar pruebas de fácil aplicación en países hispanohablantes. **Material y métodos:** estudio observacional descriptivo de identificación de los olores a café, clavos, canela y azúcar en 100 adultos sin enfermedades que afecten la olfacción. Se evaluaron los olores contenidos en empaques comerciales individuales y se registró la respuesta libre dada por cada sujeto. **Resultados:** el café y la canela fueron identificados por 83 y 71% de los sujetos, respectivamente. Los clavos y el azúcar fueron pobremente identificados. Por encima de los 60 años, menos de 2/3 de las personas reconocieron el café y la canela. **Conclusiones:** la mayoría de sujetos identifican dos de los cuatro olores contenidos en esta prueba y proponemos que sujetos con identificación de uno o ningún olor deberían someterse a una evaluación exhaustiva. El efecto de la edad, también descrito en otras publicaciones, sugiere que en sujetos de mayor edad sería necesario utilizar pruebas con más número de olores para diferenciar entre la pérdida de olfato asociada a la edad y la hiposmia asociada a enfermedad neurodegenerativa.

Palabras clave: anosmia, hiposmia, olfato, olor, Parkinson, prueba.

ABSTRACT

Introduction: hyposmia is an early marker of some neurodegenerative diseases. Odor identification tests are expensive and contain odors that may be poorly known in some cultures. It is important to standardize tests that are easy to apply in Spanish-speaking countries. **Material and methods:** descriptive observational study of identification of coffee, cloves, cinnamon and sugar in 100 adults without diseases that affect olfaction. Individual commercial packages were utilized, and free responses by each subject were recorded. **Results:** coffee and cinnamon were identified by 83% and 71% of subjects, respectively. Cloves and sugar were poorly identified. Less than 2/3 of people older than 60 years recognized coffee and cinnamon. **Conclusions:** most of the subjects identify two of the four odors contained in this test. We propose that subjects with identification of 1 or none of the odors require undergoing a more comprehensive evaluation. The effects of age, also described in other publications, suggests that in older subjects it would be necessary to use tests with a greater number of odors to differentiate between age-associated loss of smell and hyposmia associated with neurodegenerative diseases.

Keywords: anosmia, hyposmia, olfaction, odor, Parkinson, test.

Recibido: 20/07/2022. Aceptado: 28/09/2022.

Correspondencia: Sara Robledo-Rengifo
E-mail: sara.robledor@udea.edu.co



INTRODUCCIÓN

La hiposmia es un síntoma de algunas enfermedades como la enfermedad de Parkinson (EP), de Alzheimer o de Huntington. Tiene gran utilidad como marcador premotor de EP y permite diferenciar EP de otros parkinsonismos.¹

Noventa por ciento de los pacientes con EP tienen hiposmia,² la cual puede iniciar hasta cinco años antes de los síntomas motores.^{3,4} En el seguimiento de 1,847 sujetos sin EP, quienes padecían hiposmia tenían un RR de 6.5 para desarrollar EP.⁵ La identificación de marcadores premotores de entidades neurodegenerativas permite investigar el efecto de intervenciones potencialmente modificadoras de la enfermedad.

La hiposmia ayuda a diferenciar la EP de temblor esencial y de otros parkinsonismos degenerativos y secundarios.^{6,7} Por este valor diferenciador ha sido incluida dentro de los criterios de soporte para el diagnóstico de EP de la Sociedad de Trastornos de Movimiento.⁸

En un estudio, 72% de los pacientes que fallaron en pruebas de olfato no reconocieron tener problemas de olfacción previos a la prueba,² lo que dio cuenta de un alto grado de anosognosia. Posteriormente se han replicado estos resultados,^{9,10} lo que reafirma que la tamización por interrogatorio es insuficiente.

La evaluación del olfato puede hacerse con pruebas psicofisiológicas, electrofisiológicas o imagenológicas. Por disponibilidad y costos, las más usadas en la práctica son las psicofisiológicas de identificación de olores.¹

En Estados Unidos se desarrolló la prueba UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Test*) con 40 olores,¹¹ y una derivada con sólo 12 olores (CC-SIT, *Cross Cultural Smell Identification Test*).¹² También se dispone de otros instrumentos para evaluar el umbral, la identificación y la discriminación de olores, como el SS-16 desarrollado en Alemania (Sniffin' Sticks 16).¹³

Las pruebas mencionadas son costosas y contienen algunos olores poco conocidos en otros países. La evaluación del olfato en la clínica suele reducirse al interrogatorio o, a lo sumo, a la identificación de olores como café, clavos, canela y azúcar.

Dada la importancia de las pruebas de olfato para apoyar el diagnóstico de enfermedades neurológicas y las barreras socioeconómicas para aplicar pruebas extranjeras, es importante iniciar la estandarización de una prueba de olfato de rápida ejecución y amplia disponibilidad. En este estudio nuestro objetivo fue definir el comportamiento de la prueba tradicionalmente realizada por neurólogos, en personas sanas que intentan identificar el olor de clavos, canela, café y azúcar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de identificación de los olores a café, clavos, canela y azúcar en adultos sin EP y sin

otras enfermedades que afecten la olfacción, en un hospital en Colombia. Se realizó muestreo por conveniencia en 100 voluntarios, número sugerido en validación de pruebas.¹⁴

Fueron elegibles mayores de 18 años en capacidad de realizar la prueba. Se excluyeron quienes tenían antecedente personal o familiar de EP, trastorno depresivo mayor, demencia, antecedente de trauma craneoencefálico moderado-grave, enfermedad rinosinusal aguda o crónica, cirugía rinosinusal, síntomas sugestivos de trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos, tabaquismo en los últimos 10 años y antecedente o infección activa por SARS-CoV-2.

Con previa autorización del comité de ética del hospital, se identificó entre los hospitalizados a quienes cumplían con los criterios de elegibilidad; estos fueron informados y, quienes consintieron por escrito, participaron. Durante la prueba estaban presentes el paciente, su acompañante y el investigador.

Se recolectó información de: edad, sexo, lugar de residencia, escolaridad, exposición a hipoclorito, ácido muriático, polvo o cenizas, solventes o pinturas, formol, dióxido de azufre y si usaban o no protección contra estas sustancias.

Se incluyó la valoración subjetiva de la capacidad de olfacción, para lo cual se utilizaron tres preguntas extraídas de un cuestionario creado en Alemania y validado en inglés.¹⁵ Las preguntas fueron las siguientes:

1. ¿Cómo calificaría su pérdida de olfato de 0 a 10? Si la respuesta es mayor a 0 se deberán responder las siguientes dos preguntas:
 - a. ¿Siente que su pérdida de olfato reduce su capacidad de apreciar los sabores de las comidas?
 - b. ¿Alguna vez ha sentido que su pérdida de olfato ha puesto en riesgo su salud? (por ejemplo, al exponerse a gases o a comida en mal estado).

Luego de capacitación y estandarización, la investigadora principal y su coinvestigador realizaron la prueba. El participante estuvo en posición sedente con los ojos cerrados, el estímulo odorífero se ubicaba a un centímetro de las narinas y se pedía al participante que nombrara la sustancia olfateada. Este procedimiento se repetía para cada olor, en cada narina, de manera aleatoria y guardando 30 segundos entre la presentación de un olor y otro. Las sustancias se presentaban en empaques comerciales originales (clavos × 5 gramos, azúcar × 5 gramos, canela × 15 gramos y café × 1.5 gramos), utilizando un solo empaque por sujeto, el cual era abierto en su presencia pero ocultando su contenido.

Se documentó la identificación de los cuatro olores y se puntuó cada respuesta como correcta cuando el sujeto identificó acertadamente por cualquiera de las dos narinas.

Esta información se consignó en formularios impresos y se transcribió en una base de datos (Excel®). Se verificó la digitación de 10% de los formularios seleccionados al azar, para asegurar la calidad del dato. Sólo la investigadora

principal tuvo acceso a la información y se conservó la confidencialidad de los datos.

Con el programa SPSS® 23 se analizó la distribución de la edad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la cual no fue normal y se presentó con mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas fueron presentadas con frecuencias absolutas y relativas.

Tabla 1: Características demográficas.

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa, %
Sexo femenino	52	52
Lugar de residencia		
Rural	42	42
Urbana norte	43	43
Urbana sur	15	15
Escolaridad		
Primaria incompleta	18	18
Primaria completa	13	13
Secundaria incompleta	12	12
Bachiller	36	36
Técnica o tecnológica completa	9	9
Universitaria completa	12	12
Exposición a irritantes		
Sí, sin protección	6	6
Sí, con protección	9	9

RESULTADOS

Se realizó la prueba en 52 mujeres y 48 hombres sin EP y sin otras condiciones que afectaran la olfacción, hospitalizados en 2021. La mitad de los sujetos tenían menos de 40.5 años y dos terceras partes tenían menos de 58.5 años. En la *Tabla 1* se muestran las demás características de los pacientes.

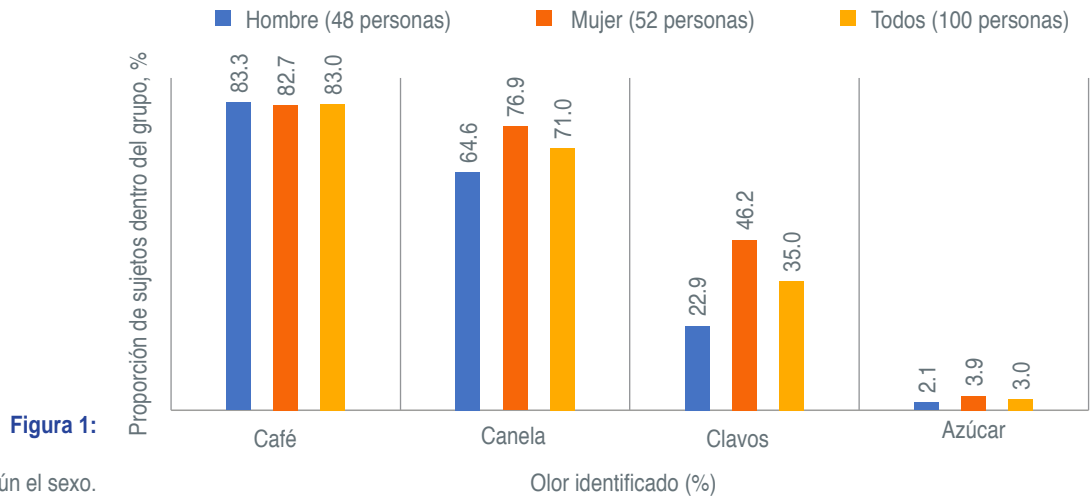
El olor a café fue el identificado con mayor frecuencia en 83% de los participantes y en todos los grupos de edad (*Tabla 2*), seguido por la canela que fue identificada por 71%. El azúcar fue el olor con menos aciertos en cualquier sexo y grupo de edad, sólo fue percibido por dos mujeres de 54 y 22 años, y un hombre de 27. Quienes identificaron el azúcar puntuaron tres o más.

La confusión más frecuente de la canela fue con: aromática, eucalipto, fresa, comino, manzanilla, mentol,

Tabla 2: Identificación de olores por edad y sexo.

Edad en años	Total de personas evaluadas	Identificación de olores			
		Canela n (%)	Café n (%)	Clavos n (%)	Azúcar n (%)
18 a 25	21	15 (72.4)	21 (100.0)	7 (33.3)	1 (4.8)
Mujer	14	10	14	6	1
Hombre	7	5	7	1	0
26 a 30	14	13 (92.8)	13 (92.8)	8 (57.1)	1 (7.1)
Mujer	9	9	8	5	0
Hombre	5	4	5	3	1
31 a 40	15	12 (80.0)	13 (86.6)	6 (40.0)	0
Mujer	9	7	8	4	0
Hombre	6	5	5	2	0
41 a 50	15	13 (86.6)	15 (100.0)	3 (20.0)	0
Mujer	5	4	5	2	0
Hombre	10	9	10	1	0
51 a 60	13	9 (69.2)	10 (76.9)	7 (53.8)	1 (7.7)
Mujer	6	6	4	5	1
Hombre	7	3	6	2	0
61 a 70	13	5 (38.5)	7 (53.8)	3 (23.1)	0
Mujer	3	1	2	1	0
Hombre	10	4	5	2	0
Mayor a 70	9	4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)	0
Mujer	6	3	2	1	0
Hombre	3	1	2	0	0
Total de personas	100	71	83	35	3

Porcentaje respecto al total de personas en cada grupo de edad.



Identificación de olores según el sexo.

triguilar y vainilla (cada uno de estos en dos sujetos). Las otras confusiones más frecuentes se dieron, en el caso del café, con chocolate (cuatro sujetos), en el caso de los clavos, con canela (19 sujetos) y, en el caso del azúcar, también con canela (siete sujetos).

La identificación de los clavos fue diferente entre sexos (Figura 1). La mayor identificación de la canela se dio en el grupo de 26 a 30 años y la del café en los grupos de 18 a 25 años y de 41 a 50 años (Tabla 2).

Entre las 15 personas expuestas a irritantes, el olor que menos percibieron fue el azúcar y el que más percibieron fue el café. El irritante más común fue el hipoclorito.

En la Figura 2 se detallan los puntajes en la prueba, en la que 71% puntuaron dos o tres y 73% puntuaron dos o más.

Entre los ocho sujetos con puntaje de cero, seis eran hombres, siete > 54 años y cinco provenían de área rural. Sólo uno reportó pérdida subjetiva de olfato y los demás no reconocieron tener hiposmia.

No reportaron hiposmia 94% de los sujetos. De las 19 personas que percibieron un olor, sólo dos reportaron pérdida subjetiva del olfato. De las seis personas que subjetivamente dijeron tener hiposmia, sólo tres obtuvieron bajos puntajes.

Entre los participantes, 79 tenían un nivel educativo a lo sumo secundario y 21 tenían nivel superior (técnico, tecnológico o universitario). La mayor diferencia en la identificación de un olor, según el nivel educativo, se encontró con los clavos, los cuales fueron identificados por 57.1% de los sujetos con educación superior y 29.1% de los sujetos con educación máxima de secundaria.

DISCUSIÓN

Se planteó una prueba de identificación de cuatro olores de fácil ejecución, y se exploró su desempeño en personas sin EP y sin otras condiciones que afecten la olfacción.

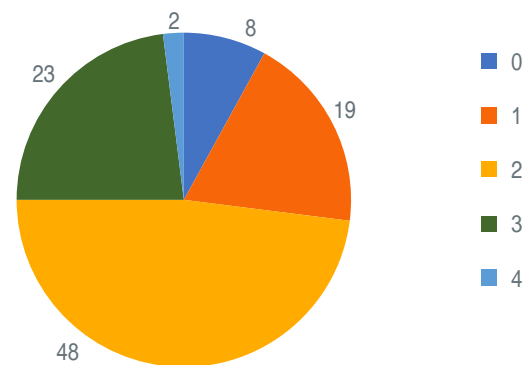


Figura 2: Puntajes en la prueba. N = Número de sujetos con dicho puntaje.

Mientras que la mayoría de sujetos identificaron el café y la canela, sólo poco más de 1/3 de los sujetos identificó los clavos y 3% el azúcar.

La mayoría de los sujetos de cualquier sexo, escolaridad, lugar de residencia y exposición a tóxicos, reconocieron el café y la canela. El café es reconocido por 70 a 90% y la canela por más de 50% de los participantes en estudios brasileros, mexicanos y chilenos.¹⁶⁻¹⁹

A diferencia del café y la canela, el azúcar y los clavos fueron pobremente identificados. No obstante, estos últimos fueron reconocidos por más de 50% de los sujetos de algunos subgrupos, como las personas con un nivel de escolaridad superior. La relación de la escolaridad y la identificación de olores no se reportó en los estudios consultados. En este estudio, el reconocimiento de los clavos fue menor al de otras muestras latinoamericanas en las que al menos 59% reconocieron este olor.¹⁶⁻²⁰

El azúcar fue el olor con un menor número de aciertos. En nuestro estudio se utilizaron presentaciones comerciales individuales, mientras que históricamente se han utilizado

grandes cantidades de azúcar para evaluar el olfato. Esta discrepancia podría explicar por qué, a pesar de ser un olor pobremente identificado en nuestro estudio, se ha usado por años en la clínica. En ninguna de las pruebas de olores ampliamente utilizadas se incluye el azúcar.

Se podría explorar una calificación de la percepción de los olores, en la que personas que identifican el azúcar, clavos, canela y café sean clasificadas como identificadoras de olores de muy baja, baja, moderada o alta intensidad, respectivamente. Por esto se propone continuar utilizando los cuatro olores y explorar prospectivamente si las personas con percepción de olores de baja o muy baja intensidad tienen menor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, registrar y analizar las confusiones y respuestas erróneas permitirá explorar si estas distorsiones tienen algún valor discriminante entre diferentes parkinsonismos.

La edad afectó la identificación de los olores, al encontrar que menos de 2/3 de los mayores de 60 años reconocieron el café y la canela. El efecto de la edad se observó en otros estudios.¹¹⁻¹³ En el estudio de desarrollo del CC-SIT la disminución de la identificación de olores iniciaba a los 55 años,¹² y en el del SS-16 este efecto fue más pronunciado a partir de los 65 años.¹³ Lo anterior podría explicarse porque con la edad se dan cambios en el epitelio olfatorio, que culminan en degeneración de los glomérulos del bulbo olfatorio, más acentuada a partir de la quinta década de la vida. También podría relacionarse la aparición de ovillos neurofibrilares en los bulbos olfatorios, aun en personas sin enfermedad neurodegenerativa.²¹ En dos series de más de 2,000 sujetos sanos, una de mayores de 53 años y otra de mayores de 60, se encontró una prevalencia de alteración olfatoria en 24 y 24.8%.^{22,23} Este porcentaje ascendió a 62% en mayores de 80 años.²²

En los estudios de desarrollo del SS-16, CC-SIT y UPSIT se encontró un mejor desempeño de las mujeres.¹¹⁻¹³ En el presente estudio, no se observó dicha diferencia.

La exposición a irritantes no parece afectar la prueba. A excepción del efecto del cigarrillo, en la literatura consultada se ha explorado poco el efecto de la exposición a irritantes en las pruebas de identificación de olores.

La pobre consciencia de la alteración de olfato observada en el presente estudio concuerda con lo descrito en series de adultos mayores de 50 a 60 años, en las que reportan sensibilidad de 20 a 35% al evaluar el olfato por interrogatorio.^{22,23} Por otro lado, al calcular la proporción para el presente estudio, por cada 100 personas con buen puntaje en la prueba de olores, 96 consideraban subjetivamente que tenían buen olfato. Datos reportados en otras series, expresados en forma de especificidad, dado que contaban con un estándar de referencia, se asemejan a la proporción descrita en nuestro grupo.^{22,23}

Este estudio tiene la limitación de no contar con un estándar de referencia que permita establecer puntos de corte y calcular las características operativas de la prueba diagnóstica. El método de evaluación seleccionado no fue de selección múltiple forzada, lo que limita la comparación con los estudios que sí lo usaron. En el desarrollo de la prueba se privilegió la fidelidad a la información reportada libremente por los participantes, pues la selección múltiple expone a un efecto de azar y, al ser pocos los olores evaluados, este efecto se magnifica. Nuestra prueba, al contener sólo cuatro olores de identificación independiente de las terminales trigeminales, no permite identificar simuladores, como sí lo hacen pruebas como el UPSIT, mediante el reconocimiento de sujetos que fallan sistemáticamente en más de 25% de las respuestas (al ser pruebas de selección múltiple deberían acertar al menos 25% por azar) y en olores que deberían ser recocidos por terminales trigeminales.

Es importante conservar una prueba simple y rápida como la sugerida, pero en estudios futuros deberá valorarse a partir de qué edad debe aumentarse el número de olores para diferenciar entre la hiposmia debida al envejecimiento normal, que podrían tener otro tipo de parkinsonismos, y la hiposmia debida a EP.

La línea de investigación que inicia este estudio llegará a definir el comportamiento de esta prueba en pacientes con EP. Es necesario además validar uno de los kits comerciales desarrolladas en otros países y evaluar la costo-efectividad de realizar un diagnóstico en dos pasos, donde nuestra prueba de cuatro olores sirva como tamización para identificar sujetos que requieran una evaluación más detallada, como se ha propuesto en estudios previos.²⁴ La evaluación en dos pasos optimiza el recurso, dado el costo de las pruebas comerciales. Aunque no es posible calcular valores normativos a partir nuestro estudio, la mayoría de sujetos puntuaron dos o más, así que podría considerarse que puntajes de uno o cero ameritarían otra prueba.

CONCLUSIONES

Presentamos una prueba de identificación de olores de bajo costo, fácil acceso y rápida ejecución. Encontramos que la mayoría de los sujetos de cualquier sexo, escolaridad o lugar de residencia identifican dos de los cuatro olores contenidos en esta prueba (café y canela) y proponemos que sujetos con identificación de uno o ningún olor deberían someterse a una evaluación más exhaustiva. El efecto de la edad en la identificación de olores coincide con el encontrado en estudios revisados e implica la posibilidad de tener que aumentar el número de olores de las pruebas, según la edad, para diferenciar entre la pérdida de olfato asociada a la edad y la hiposmia asociada a enfermedad neurodegenerativa.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario San Vicente Fundación y a la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

- Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 1 (1): 28-33.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988; 38 (8): 1237-1237.
- Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2017; 33 (5): 515-525.
- Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JWR, Wolters ECh, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study: Predictors of Future PD. *Mov Disord.* 2009; 24 (7): 1060-1065.
- Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20 (1): 102-108.
- Alonso CCG, Silva FC, Costa LOP, Freitas SMSF. Smell tests to distinguish Parkinson's disease from other neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2021; 21 (3): 365-379.
- Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67 (1): 21-24.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD clinical diagnostic criteria. *Mov Disord.* 2015; 30 (12): 1591-1601.
- Schmidt N, Paschen L, Witt K. Invalid self-assessment of olfactory functioning in Parkinson's disease patients may mislead the neurologist. *Mirabella G, editor. Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 1-5.
- Leonhardt B, Tahmasebi R, Jagsch R, Pirker W, Lehrner J. Awareness of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2019; 33 (5): 633-641.
- Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania smell identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope.* 1984; 94 (2): 176-178.
- Doty RL, Marcus A, William Lee W. Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *Laryngoscope.* 1996; 106 (3): 353-356.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses.* 1997; 22 (1): 39-52.
- Collins CS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study: sample size considerations for validating a prognostic model. *Stat Med.* 2016; 35 (2): 214-226.
- Langstaff L, Pradhan N, Clark A, Boak D, Salam M, Hummel T et al. Validation of the olfactory disorders questionnaire for English-speaking patients with olfactory disorders. *Clin Otolaryngol.* 2019; 44 (5): 715-728.
- Silveira-Moriyama L, Carvalho M de J, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R, Barbosa ER et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord.* 2008; 23 (16): 2328-2334.
- Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordoñez A, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A. Low specificity and sensitivity of smell identification testing for the diagnosis of Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72 (1): 33-37.
- Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordoñez A, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A. Comparing the accuracy of different smell identification tests in Parkinson's disease: relevance of cultural aspects. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 123: 9-14.
- Hudson L, Silva MC, Núñez JC, Gómez R, Venegas-Francke P. Valores normales de olfato, hiposmia y anosmia en población chilena sana según la batería "sniffin sticks". *Rev Méd Chile.* 2012; 140 (4): 442-446.
- Santin R, Fonseca VF, Bleil CB, Rieder CR, Hilbig A. Olfactory function and Parkinson's disease in Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68 (2): 252-257.
- Doty RL. Olfactory dysfunction in the elderly and in Alzheimer's disease. *Olfaction and taste XI.* 1994, pp. 597-601.
- Murphy C. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA.* 2002; 288 (18): 2307-2312.
- Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Backman L et al. Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72 (8): 1072-1079.
- Joseph T, Auger SD, Peress L, Rack D, Cuzick J, Giovannoni G et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol.* 2019; 266 (8): 1897-1906.



Artículo de revisión

Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones

Prion diseases and prion-like diseases

Juan Carlos Castillo-Juárez,* Stuardo Sebastián Batres-Godoy,* Mónica José Calderón,†
Rosaelena Solís-Aguilar,§ Ana Eugenia Palencia,¶ Gabriel Silva-Arévalo||

* Médico con Cierre de Pensum de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

† Médico interno de pregrado de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

§ Pediatra y Catedrática de Microbiología clínica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

¶ Maestría en salud pública, Catedrática de salud pública de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

|| Pediatra y Genetista Clínico, Coordinador de la Clínica de genética y metabólica del Hospital Obras Sociales del Santo Hermano Pedro.

Citar como: Castillo-Juárez JC, Batres-Godoy SS, Calderón MJ, Solís-Aguilar R, Palencia AE, Silva-Arévalo G. Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (3): 94-105. <https://dx.doi.org/10.35366/108765>

RESUMEN

Las enfermedades priónicas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, con una incidencia global de uno a dos casos por millón y que en muchas ocasiones pasan desapercibidas por el personal sanitario, lo que retrasa su diagnóstico. Si bien estas enfermedades afectan principalmente al sistema nervioso central, se han encontrado alteraciones en diversos sistemas del organismo. Por otro lado, se ha evidenciado que patologías neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer poseen en su fisiopatología mecanismos moleculares similares a los encontrados en las enfermedades priónicas. El objetivo de esta revisión es aportar información al conocimiento y comprensión de la epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y estado actual de las investigaciones para posibles tratamientos de las enfermedades priónicas, además de brindar una descripción de las patologías similares a priones. Esto se realizó por medio de la búsqueda de información en PubMed, Science Direct, Europe PMC, Google Scholar, Scielo y Redalyc. Se identificó que el *Real-time quaking-induced conversion* es una de las tecnologías más prometedoras para el diagnóstico de enfermedades priónicas, que existen investigaciones en etapas iniciales para el tratamiento de enfermedades priónicas y que el conocimiento de los mecanismos similares a priones en enfermedades degenerativas puede contribuir a una mejor comprensión de éstas.

Palabras clave: enfermedades por prión, proteínas PRP, trastorno neurológico, demencias transmisibles.

ABSTRACT

Prion diseases are a group of neurodegenerative diseases with a global impact of 1 to 2 cases per million, mostly ignored by the physician. Even though these diseases affect primarily the central nervous system, recently, alterations in diverse systems of the organism have been found. On the other hand, it has been shown that neuro-degenerative diseases like Parkinson and Alzheimer disease, possess similar mechanisms in their physiopathology to those found in prion disease. The objective of this review is to contribute knowledge and comprehension about epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and the current state of researches for possible treatments on prion disease. This was done through researching information from PubMed, Science Direct, Europe PMC, Google Scholar, Scielo y Redalyc. It was pinpointed that amongst the most promising technologies for the diagnosis of prion disease is the Real-Time Quaking-Induced Conversion; there are research for the treatment of prion disease that are in initial stages; and that the knowledge of the similar mechanisms to prions on chronic-degenerative disease can contribute to a better understanding of them.

Keywords: prion diseases, PRP proteins, neurologic disorders, transmissible dementia.

Recibido: 11/06/2022. Aceptado: 24/06/2022.

Correspondencia: Juan Carlos Castillo-Juárez

E-mail: jccj98@outlook.com

juancarloscastillojuarez.jccj@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, presentes en animales y humanos, con desenlace letal.¹ Estas son causadas por el mal plegamiento y agregación de la proteína priónica celular scrapie (PrP^{sc}, por sus siglas en inglés), lo cual tiene efectos tóxicos en las neuronas.¹⁻³ Actualmente, gracias al avance tecnológico, han surgido métodos más eficientes para el diagnóstico de las TSEs, como el uso de *Real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC, por sus siglas en inglés) en líquido cefalorraquídeo;⁴ además, se cuenta con investigaciones para futuros tratamientos.⁵ Por otro lado, datos recientes apuntan a la existencia de un mal plegamiento y agregación de proteínas en enfermedades como Parkinson y Alzheimer, similar al que sucede en enfermedades priónicas (*Prion-like disease*, en inglés), lo cual podría ser relevante en la comprensión de la fisiopatología y la búsqueda de tratamientos para éstas.^{2,6}

A pesar de que en los últimos años ha aumentado la cantidad de literatura disponible sobre este tema, persiste el desconocimiento sobre el mismo en médicos clínicos e investigadores de la salud. Por este motivo, el objetivo de esta revisión es aportar información al conocimiento de la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y posibles tratamientos de las enfermedades priónicas, así como dar a conocer las características y mecanismos involucrados en las enfermedades similares a priones.

PROTEÍNAS PRIÓNICAS

La proteína priónica celular (PrP^c, por sus siglas en inglés) es una proteína del tipo glicosilfosfatidilinositol, que se encuentra en gran parte de los mamíferos.^{2,7} Está codificada por el gen de la proteína priónica (PRNP), ubicado en el cromosoma 20 en humanos y en el cromosoma 2 en ratones.³ Entre las funciones de la PrP^c se encuentran la regulación de la apoptosis, la diferenciación celular en el sistema nervioso central (SNC), la contribución a la integridad en la vaina de mielina y la intervención en el metabolismo de diferentes iones metálicos, así como su participación en el desarrollo del sistema inmunológico, el ciclo circadiano, la homeostasis mitocondrial y en la adhesión celular intestinal.^{2,3,7}

La PrP^c está involucrada en el desarrollo de diversas enfermedades neurodegenerativas, como consecuencia de una conversión anómala que ocurre postraducción. Esto conlleva una reducción estructural de las hélices alfa y un aumento de las láminas Beta, lo cual genera como resultado la proteína priónica scrapie (PrP^{sc}),^{2,3} que está involucrada en la generación de las encefalopatías espongiformes transmisibles, que en humanos se presentan como la enfermedad de

Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés) esporádica (sCJD), variante (vCJD), iatrogénica (iCJD) y familiar (fCJD), así como la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSSD, por sus siglas en inglés), Kuru, insomnio familiar fatal (IFF) y *Variably protease-sensitive prionopathy* (VPSPr).^{1,6}

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel global se registra una incidencia de enfermedades priónicas de uno a dos casos por millón, mientras que en los Estados Unidos de América (EEUU) la incidencia por año fue de uno a 1.4 por millón durante el periodo de 2003 a 2015.^{8,9}

En relación a CJD, se tiene una incidencia de 0.25 a dos casos por millón a nivel mundial cada año, mientras que en Canadá y EEUU se reportan 1.05 casos y un caso por millón, respectivamente.¹⁰⁻¹² En Latinoamérica, los únicos países que reportan una incidencia anual son Uruguay con 0.7 casos por millón,¹ Argentina con 0.85 casos por millón hasta el año 2008¹³ y Chile, cuyos datos fueron obtenidos por vigilancia epidemiológica del ministerio de salud nacional, registra 3.5 casos por millón para 2005, lo que es superior a la media global.^{14,15}

En México, como en el resto de los países de la región, la incidencia anual no es conocida; sin embargo, se estima que existen 110 casos por año.¹⁶ No obstante, en la búsqueda bibliográfica solamente se encontró un estudio retrospectivo realizado por González-Duarte y colaboradores, en el cual se reportaron 26 casos de CJD entre 1999 y 2011.¹⁰ En Colombia, al respecto de CJD, Escandón-Vargas y su equipo reportaron 29 casos conocidos hasta 2016.¹⁷ En Venezuela, un reporte de casos de Hernández y colegas identificó 19 casos definitivos hasta 2017.¹⁸

En Ecuador, en 2016 Alemán-Iñiguez y su grupo mencionan un total de siete casos confirmados, mientras que en 2018 Torres Herrán y colaboradores presentaron un caso confirmado nuevo y cinco probables, hubo entonces un total de ocho casos confirmados hasta 2018.^{19,20} En Perú, según Torres-Ramírez y su equipo, se reporta un total de seis casos confirmados y cinco casos probables entre 1998 y 2013;²¹ mientras que, en Brasil, un reporte de Cardosa y colegas, presentó 132 casos de CDJ de 2005 a 2010.²²

En cuanto a GSSD, tanto Argentina como Brasil reportan dos casos en 2008 y 2017, respectivamente.^{13,23} Asimismo, Brasil es el único país en el continente que reporta un caso de Kuru,²³ lo que resulta particular, debido a su relación con el canibalismo en Papúa Nueva Guinea y el hecho de que se considera erradicado.⁸

Por último, en el caso de VPSPr hasta 2018 había 37 casos reportados a nivel mundial.⁶ En la búsqueda realizada por los autores no se encontró ningún caso en Latinoamérica. Tampoco se encontraron casos reportados de IFF en la región.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la TSEs, como indica su nombre, son principalmente neurológicas; sin embargo, éstas suelen variar según el tipo y subtipo de TSEs que el paciente presenta. Estos tipos y su subclasificación se presentan en la *Tabla 1*.^{6,24-32}

PRIONES Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Neuropatología

En estudios neuropatológicos iniciales en pacientes con CJD se evidenció que existían cambios espongiiformes en el neurópilo, proliferación de astrocitos hipertróficos, atrofia

Tabla 1: Clasificación, etiología y manifestaciones clínicas de enfermedades priónicas en humanos.

Nombre	Etiología	Manifestaciones clínicas
CJD		
Esporádica	Mutación PRNP; codón 129	Demencia rápidamente progresiva, ataxia cerebelosa, problemas de memoria, alteración de la conducta, disfagia, mioclonías, signos piramidales y extra piramidales, alucinaciones visuales y alteraciones del sueño
Iatrogénica	Material quirúrgico contaminado, pruebas con electrodos intracraneales, trasplante córnea, transfusión con glóbulos rojos, injertos de duramadre, tratamiento con hormona del crecimiento humana y gonadotropina	Alteraciones cerebelosas, visuales y psiquiátricas sensoriales
Variante	Ingesta de alimentos contaminados	A diferencia de sCDJ, la demencia no es frecuente y sólo se da en etapas tardías
Genético/familiar GGSD	Mutaciones en PRNP; la más común es E200K Hereditaria, aunque en algunos casos no hay antecedentes familiares; herencia autosómica dominante; la mutación más común es P102L	Depresión, cambios de personalidad, ansiedad, desorden neuropsiquiátrico progresivo, síntomas sensoriales dolorosos persistentes, ataxia (después de los 6 meses), deterioro cognitivo. Distonía, corea y mioclonos
IFF		Similar a la esporádica
Hereditaria	Herencia autosómico dominante. Mutación en el codón 178 de PRNP	Ataxia cerebelosa, disartria, demencia, deterioro cognitivo gradual, mioclonía, disfagia, disestesia, síndrome cerebeloso, alteraciones de los reflejos, alteraciones psiquiátricas, parestesia, convulsiones e incontinencia urinaria
Esporádica*	Negativo para mutación en PRNP, variación en la cadena priónica del homocigoto 129.	Insomnio resistente a fármacos ansiolíticos, fragmentación del sueño, movimientos involuntarios, disnea relacionada al sueño, estridor laríngeo, demencia rápidamente progresiva, síntomas psiquiátricos (que pueden incluir pérdida de concentración, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional y alucinaciones) amnesia, ataxia, signos piramidales y extra piramidales, parkinsonismo; hipertensión, sudoración y otros síntomas relacionados al sistema simpático, así como visión doble con estrabismo no paralítico
Kuru	Canibalismo	Similar a la hereditaria
VPSPr	Mutación de PRNP del codón 129, genotipos MM, MV y VV	Inicialmente dolor articular y de cabeza. Seguidamente se da astasia, ataxia, incoordinación muscular, temblor, dismetría, disartria, parálisis facial, nistagmo, estrabismo convergente horizontal. Esto evoluciona hasta que el paciente no puede sentarse sin ayuda. También se ve acompañado de expresiones sentimentales confusas como euforia, risa compulsiva, aprehensión y depresión
		Anomalías psiquiátricas, parkinsonismo, deterioro del lenguaje, deterioro cognitivo, ataxia, afasia, mioclonía, marcha espástica y parálisis de la mirada

CJD = Creutzfeldt-Jakob, por sus siglas en inglés. PRNP = Proteína priónica. sCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. GGSD = Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, por sus siglas en inglés. IFF = Insomnio familiar fatal. VPSPr = *Variably protease-sensitive prionopathy*. MM, MV y VV = denominaciones de subtipos del codón 129.

* Únicamente se han reportado 32 casos en el mundo, por lo que no se cuenta con suficiente información respecto a las manifestaciones clínicas, fisiopatológicas y genéticas específicas del subtipo, por lo tanto son hipotéticas hasta el momento.^{6,24-32,65}

cortical, así como alteraciones del mesencéfalo y el puente.³³ Además de esto, en estudios posteriores se evidenció la participación de los núcleos del putamen, caudado y estriado, junto con el tálamo y cerebelo.¹⁵ Las alteraciones pueden variar dependiendo del subtipo clínico de CJD;¹⁵ por ejemplo, en vCJD se han evidenciado cambios sustanciales en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo³⁴ que podrían ayudar a diferenciarlos de sCJD.

En GSSD se ha identificado afección a nivel de la corteza cerebral y cerebelar, con cambios como placas amiloides, depósitos de PrP y degeneración neurofibrilar.^{35,36} Esto también se ha evidenciado en los ganglios basales, así como presencia de nudos de neurofibrilla tau positiva.³⁵ Cabe resaltar que las placas amiloides tienen asociación con cambios espongiiformes, pérdida neuronal y astrogliosis.^{35,36}

En IFF, Baldelli y Provini reportan pérdida neuronal y astrogliosis, mayoritariamente en los núcleos mediodorsal y anteroventral del tálamo, lo cual confirman Llorens y colegas, además de evidenciar alteraciones en la corteza entorrinal y niveles de proteína tau disminuidos, así como pérdida de las células de Purkinje y astrogliosis sin características espongiiformes en el cerebelo.^{37,38} Es importante mencionar que, en estadios tempranos de IFF, se aprecia degeneración espongiiforme en la corteza orbitofrontal y en la región anterior de la circunvolución cingular, que se va generalizando con la evolución de la enfermedad.³⁷

En el caso de Kuru muchas de las alteraciones neuropatológicas encontradas son inespecíficas, aunque se puede mencionar la aparición de las denominadas "placas de Kuru", con ciertas similitudes a las encontradas en CJD y GSSD, en la capa de células granulares del cerebelo, los ganglios basales, el tálamo y la corteza cerebral.^{32,39}

En VPSP se encuentra degeneración espongiiforme en la corteza cerebral, corteza entorrinal, ganglios basales, tálamo y en menor grado el cerebelo; la característica distintiva es la aparición de pequeñas placas de priones en el cerebelo y, en raras ocasiones, en el hipocampo.⁶

En estudios con modelos animales se ha observado que diferentes subespecies de PrPSc afectan a distintas partes del encéfalo, por lo que existe la posibilidad de que las diferencias entre la neuropatología de las enfermedades priónicas se deban a estos cambios fenotípicos en la PrPSc, pero se necesita hacer más investigaciones al respecto.⁴⁰

Priones a nivel celular

Se han evidenciado funciones neuroprotectoras atribuidas a PrPc, dentro de las cuales se encuentra su participación en la señalización de superficie celular, así como efectos antioxidantes y antiapoptóticos; estos efectos se han observado en su rol respecto a la mielinización, regularización autofágica y tráfico de iones metálicos, lo cual provoca que al mutar PrPc a PrPSc puedan perderse dichas funciones.⁴¹ Sin

embargo, esto se debe contrastar con estudios en modelos animales que han evidenciado un desarrollo embrionario normal ante la supresión de la expresión de PrPc.⁴¹

Se han señalado diversos efectos tóxicos relacionados a proteínas priónicas anormales, entre los que se encuentran retracción de espinas dendríticas, autofagia y apoptosis neuronal, excitotoxicidad, alteraciones en la ubiquitinación, reducción de la cantidad de NAD, entre otros.^{41,42} Es importante aclarar que algunos estudios señalan que los efectos tóxicos se deben a PrPSc, mientras que otros señalan que son provocados por intermediarios entre PrPc y PrPSc.⁴¹

Investigaciones recientes han señalado que las células gliales podrían ser un punto de superposición entre las enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones.⁴³ También se menciona que GSSD y Kuru presentan alteraciones gliales, aunque en el caso de fCJD y en IFF no se ha observado alteración.⁴⁴ Aun así, su papel en la fisiopatología de las enfermedades priónicas aún es bastante confuso; en el caso de los astrocitos, algunos datos sugieren que podría contribuir a la producción y transmisión de PrPSc, mientras que otros sugieren que podrían tener una función fagocítica, así como un efecto protector ante la evolución de las patologías priónicas.^{45,46} En el caso de microglia los estudios también son contradictorios, mientras que algunos señalan un efecto protector, otros afirman que contribuye a la neuroinflamación y progresión de prionopatías.^{40,44,47}

En relación a los oligodendrocitos, se creía que poseían resistencia a PrPSc, pero datos recientes podrían indicar la alteración de éstos en las enfermedades priónicas; se ha evidenciado alteración de la mielinización en humanos y animales con enfermedades priónicas. Experimentos en cerebros de ratones han encontrado reducción de los niveles de ARNm de los genes GALC y SLC2A1, así como en la proteína MCT1.⁴⁸ En el caso de las células de Schwann únicamente se conoce que interactúa con PrPc, posiblemente a través de un receptor acoplado a proteína G, pero no hay investigaciones sobre su alteración en enfermedades priónicas.⁴⁹ Debido a la escasa información existente, es necesario hacer más investigaciones sobre la participación de estas células en las prionopatías.

En relación al sistema nervioso periférico, Baiardi y colaboradores examinaron los expedientes de 117 casos de sCJD de tipo atáxico, 65 de tipo placa Kuru y 121 de tipo mioclónico, en los cuales se reportó la existencia de alteraciones en el sistema nervioso periférico en un porcentaje de 39.3, 44.6 y 9.1%, respectivamente.⁵⁰ Rudge y su equipo evaluaron muestras de médula espinal de cinco pacientes con enfermedades priónicas, en las que se observó abundantes depósitos de priones en las vías espinotalámicas, mientras que en las vías de las raíces nerviosas posteriores y la vía del lemnisco de la columna medial posterior los depósitos fueron ocasionales.⁵¹ Sin embargo, es un tema poco estudiado.

ÓRGANOS PERIFÉRICOS

Satoh y su grupo, en su evaluación a pacientes con enfermedades priónicas, determinaron que en algunos tejidos del sistema digestivo, sobre todo apéndice y esófago, había una actividad priónica muy cercana a la que se presenta en el sistema nervioso central.⁵² Debido a que la PrPsc no puede ser digerida por su estructura abundante en láminas Beta, ésta pasa al intestino donde puede iniciar procesos de propagación en el caso de Kuru y vCJD; por este motivo se han descrito dos modelos por los que la PrPsc puede invadir el epitelio intestinal, por medio de: 1) una ruta mediada por transcitosis a través de las vellosidades intestinales de las células M hacia las placas de Peyer, y 2) la secreción desde las células intestinales de exosoma relacionados a la proteína A33.⁵³ La microbiota intestinal también está involucrada en esto debido a su participación en el desarrollo de folículos linfoides aislados, en los que se puede encontrar PrPsc, así como el desarrollo de amiloide microbiano, el cual puede generar alteraciones en el sistema inmunitario que podría afectar a los astrocitos y la microglia, ambos partícipes en la fisiopatología de las enfermedades priónicas.⁵⁴

La distribución de priones a otras áreas del organismo se ha atribuido a las células sanguíneas, aunque no se pueden descartar la participación del sistema linforreticular y la transmisión desde el sistema nervioso entérico hasta el sistema nervioso central.^{53,55}

Herbst y su equipo, en sus estudios con animales, notaron que los miotubos C2C12 pueden replicar priones, debido a que, en los diferentes análisis efectuados, la PrPsc que había sido inyectada en las células no persistió, pero surgieron nuevas colonias de priones ante la inoculación.⁵⁶ Así bien, Neumann y colegas mencionan que la PrPsc puede empezar a acumularse desde la etapa preclínica en músculos, y que en modelos de animales puede ser facilitada por una miositis que se relaciona a la llegada de PrPc a través de células del sistema linforreticular.⁵⁷ Esto se suma a los reportes de depósitos de PrPsc en músculos de pacientes humanos con CJD variante, iatrogénica y esporádica, así como en la enfermedad crónica degenerativa en cérvidos.⁵⁸ En conjunto estos datos pueden indicar la acumulación de PrPsc en los músculos de animales y humanos que padecen enfermedades priónicas, pero es necesario hacer investigaciones sobre el tema.

También se ha reportado la presencia de PrPsc en tejidos como nódulos linfáticos, bazo y glándulas adrenales, dependiendo del tipo de enfermedad priónica.⁵⁸

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció criterios diagnósticos sobre sCJD que incluyen síntomas de la enfermedad y la prueba de la proteína 14-

3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵⁹ Esto fue modificado en 2017 por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Reino Unido en Gran Bretaña (UK) que, debido a los avances tecnológicos de los últimos años, agrega como criterios diagnósticos la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) cerebral típica de la enfermedad y *Real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC, por sus siglas en inglés) en LCR (Tabla 2).⁶⁰

En el caso de vCJD la sintomatología varía un poco del resto de subtipos de CJD, con síntomas que incluyen demencia, sensación de dolor persistente y un electroencefalograma (EEG) específico respecto a lo esperado en sCJD.⁶⁰⁻⁶² Tanto en sCJD como en vCJD es recomendable hacer examen neuropatológico.⁶⁰ Por otro lado, en CJD familiar es necesario tomar en cuenta los antecedentes familiares y el análisis genético de PRNP; en CJD esporádica también se puede considerar el realizar este último.^{60,63} En relación a CJD iatrogénica es necesario hacer un interrogatorio exhaustivo respecto a los antecedentes médicos del paciente.⁶⁰

En el EEG de sCJD, además de lo descrito en la Tabla 3, puede haber una distribución lateralizada que suele aparecer en la etapa prodrómica de la enfermedad, que posteriormente progresa a los hallazgos bifrontales más globales a medida que la enfermedad acelere.⁶³ Hay un retraso de 3.7 meses desde el inicio de la enfermedad hasta la manifestación de los hallazgos en el EEG.⁶³ En etapas iniciales o terminales pueden encontrarse EEG sin alteraciones típicas de la enfermedad.⁶¹

Tabla 2: Criterios diagnósticos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica según Centro de Control de Enfermedades.

I	Demencia rápidamente progresiva
II	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonos • Signos visuales o cerebelares • Signos piramidales o extrapiramidales • Mutismo acinético
III	Electroencefalograma típico de la enfermedad
IV	Señal hiperintensa en el caudado/putamen en resonancia magnética
Caso definitivo: síndrome neurológico rápidamente progresivo más evidencia neuropatológica, inmunohistoquímica o bioquímica confirmatoria	
Probable:	
I+ 2 signos II+ EEG típico	
I+ 2 signos II+ resonancia magnética cerebral típica	
I+ 2 signos II+ 14-3-3 positivo	
Síndrome neurológicamente progresivo + RT-QuIC en líquido cefalorraquídeo o en otros tejidos	
Posible:	
I+ 2 signos II + duración menor de dos años	

sCJD = Enfermedad de esporádica. EEG = Electroencefalograma. RT-QuIC = *Real-time quaking-induced conversion*, por sus siglas en inglés.

Fuentes: Number FR et al.⁶⁰

Tabla 3: Comparación de criterios diagnósticos presentados en electroencefalograma y resonancia magnética en pacientes con Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio familiar fatal y *variably protease-sensitive prionopathy*.

Estudio	GSSD	CJD	IFF	VPSR
EEG	<ol style="list-style-type: none"> sCJD: complejo trifásico de onda aguda periódico (PSWC) de un segundo. Morfológicamente, el PSWC típico consiste en ondas simples y agudas (incluidas ondas bifásicas y trifásicas) o complejos con picos mixtos y ondas más lentas con una duración típica de 100 a 600 ms, que se repiten cada 0.5 a 2 s vCJD: la falta de presencia de PSWC es un criterio diagnóstico; puede haber actividad inespecífica de onda lenta fCJD: similar a sCJD, aunque no siempre está presente iCJD: similar a sCJD; PSWC con una distribución de voltaje lateralizada, bilateral, o con patrones de EEG inespecíficos 	Inespecífico. En algunos casos se pueden visualizar ondas agudas periódicas (PSWC)	Generalmente muestra un exceso de las frecuencias theta (θ) y delta (δ) difusivo. Pacientes con una larga duración de la enfermedad pueden mostrar transitoriamente actividades de EEG periódicas en las últimas etapas	Generalmente normal o con desaceleración generalizada. La presencia de PSWC es rara En casos VM:PSWC en 25% En casos: MM:PSWC en 50% VV: ningún caso ha demostrado presencia de PSWC
MRI	<ol style="list-style-type: none"> sCJD DWI o FLAIR hiperintenso en corteza cerebral, ganglio caudado y putamen Hipointensidad de ADC subcortical vCDJ: Signo pulvinar Signo de palo de hockey fCJD: Similar a sCJD iCJD: Similar a sCJD 	Señales hiperintensas corticobilaterales, en el caudado derecho y en el putamen anterior derecho. Se evidencia atrofia cortical y cerebelar DWI o FLAIR hiperintensidades en el sistema límbico	Señales DWI hiperintensas en ganglios basales y algunas áreas de materia gris Aumento del ADC en el tálamo	Atrofia cortical difusa, en algunos casos se da un predominio de atrofia de los lóbulos frontales y parietales, así como cerebelares Hipoperfusión en SPECT

CJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GSSD = Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. IFF = Insomnio familiar fatal. VPSR = *Variably protease-sensitive prionopathy*. EEG = Electroencefalograma. sCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. PSWC = Complejo trifásico de onda aguda periódica. vCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante. Variante VV = denominación de subtipo de codón 129. fCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar. iCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica. DWI = imagen potenciada en difusión. FLAIR = Placa de recuperación de inversión atenuada de fluido. ADC = Coeficiente de difusión aparente. SPECT = Tomografía por emisión de fotón único. MRI = Criterios diagnósticos de la resonancia magnética.

*En el caso de Kuru sus características en MRI y electroencefalograma no están definidas.

Fuentes: Alibhai JD et al.⁶ Kang MJ et al.²⁹ Gregor H et al.⁶¹ Fragoso DC et al.⁶² Gaudino S et al.⁶⁴ Wu L-Y et al.⁶⁵ Wang J et al.⁶⁷

Las manifestaciones radiológicas de las TSEs son muy variables y su interpretación depende de la habilidad clínica del operador, mientras que la resonancia magnética cerebral es el método más específico para el estudio de las prionopatías.⁶²

En CJD se han descrito criterios diagnósticos por MRI, los cuales dependiendo de su presencia pueden dar un diagnóstico definitivo o probable.⁶⁴ Dentro de los criterios modificados de Vidal, se describe que un diagnóstico probable incluye la presencia unilateral de cuerpo estriado o corteza menor o igual a tres giros corticales, así como un cuerpo estriado bilateral o posterior al mesenterio del tálamo;

también habrá una mayor hiperintensidad en la placa de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) de la MRI en relación a la imagen potenciada en difusión (DWI, por sus siglas en inglés); sin embargo, un diagnóstico definitivo para CDJ se describe como aquel en el que se presenta una hiperintensidad mayor en DWI sobre FLAIR en el cuerpo estriado, el giro cingular, en el giro neocortical o más de tres en el giro cortical.⁶⁴ Específicamente para sCJD se describe hiperintensidades en DWI o FLAIR en la corteza cerebral, el ganglio caudado y el putamen, estos cambios se presentarán sobre todo bilateralmente y asimétricos en los ganglios basales y cortical.^{62,64}

Por otro lado, vCJD presentará signos clásicos, los cuales son: 1. Signo de pulvinar, definido como la hiperintensidad bilateral simétrica de los núcleos pulvinares en DWI, FLAIR y T2; 2. Signo de palo de hockey, el cual es una hiperintensidad tanto en los núcleos pulvinares como dorsomediales del tálamo, los cuales serán simétricos, a diferencia de sCJD.^{62,64} Para iCJD como fCJD los cambios evidenciados en MRI son similares a los encontrados en sCJD.⁶²

En el caso de sospecha de IFF se pueden realizar MRI (*Tabla 3*), EEG, polisomnografía, revisión de antecedentes familiares y análisis genético, así como tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT); el estudio neuropatológico y el examen de 14-3-3 es menos específico.⁶⁵ En MRI se describen hallazgos poco específicos en T-1 y T-2, que corresponden a atrofia cortical y ventrículos elongados.^{62,65} No obstante, se describen señales hiperintensas en DWI en los ganglios basales y áreas difusas de la materia gris y aumento del coeficiente de difusión aparente (ADC) en el tálamo.^{62,65} Mientras la variante esporádica del insomnio fatal aparece positiva en 20% de casos en LCR y hasta 20% de alteraciones no especificadas en EEG, sin embargo, generalmente no muestra una alteración en MRI.⁶²

En el caso de GSSD, en la búsqueda realizada no fue posible encontrar protocolos diagnósticos, aunque algunos autores señalan que es importante tomar en cuenta los antecedentes familiares (si bien puede haber casos de *novo*), así como el examen genético de PRNP;²⁹ el examen neuropatológico también puede ser de utilidad,⁶⁶ los signos del MRI suelen aparecer sólo en una parte de los pacientes,²⁹ además de que las características del EEG son poco definidas.⁶⁷ En GSSD se describen hallazgos en más de 50% de los casos en la MRI como hiperintensidades en el sistema límbico, sobre todo en DWI y FLAIR.⁶⁵ Ju Kang en un estudio de 63 pacientes con MRI cerebral, describe que 42.9% tuvo solamente una atrofia cortical o cerebelar, mientras que 20.6% presentó hiperintensidades en la corteza, núcleo caudado y el putamen sobre todo en T-1.²⁹

En el caso de Kuru tampoco se cuentan con protocolos diagnósticos, pero hay que tomar en cuenta los antecedentes de canibalismo y habitar en Nueva Guinea, así como las manifestaciones clínicas y la neuropatología.^{32,62}

Debido al reciente descubrimiento de VPSPr en 2008 no se cuenta con un protocolo diagnóstico; no obstante, algunos autores describen ciertos criterios clínicos para su diagnóstico, dentro de los que se encuentran el impedimento cognitivo, síntomas psiquiátricos, presencia de Parkinson, o bien afasia, ataxia o mioclonía. Todos los criterios anteriores deben tener una duración menor a ocho años; y debe existir una falta de etiología alternativa que justifique estos síntomas. En las pruebas de imagen la MRI muestra una atrofia cortical difusa, así como en algunos casos puede

predominar la atrofia tanto de los lóbulos frontal y parietal como del cerebelo; al usar SPECT algunas han demostrado hipoperfusión.⁶ Las pruebas genéticas, la neuropatología y la RT-QuIC también podrían ser de utilidad.^{4,6}

Recientemente, RT-QuIC ha sido propuesto como una de las pruebas más prometedoras para el diagnóstico de sCJD. Franceschini y colaboradores reportan un estudio de 116 pacientes con sCJD en el que obtuvieron una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 100% con estas pruebas,⁴ mientras que Hermann P y su equipo reportan, en su estudio de 65 pacientes, una sensibilidad del 97% y una especificidad del 99%.⁶⁸ En estos reportes se describe que la prueba de segunda generación es más sensible y rápida que la de primera.^{4,68} En el caso de fCJD, hay 87% de sensibilidad en la variante E200K y 100% en la variante V203I sin conocer las especificidades de ninguna de las dos; en cuanto a iCJD se conoce que, de los casos causados por administración de hormona del crecimiento cadavérica, sólo 67% son positivos, y se desconoce la sensibilidad y especificidad; no se pudo encontrar información sobre su uso en iCJD provocado por otras causas.^{69,70} En el caso de vCJD esta prueba no es positiva, aunque se puede usar una alternativa llamada en inglés *Protein misfolding cyclic amplification* (PMCA).⁷⁰

En un estudio de 20 pacientes con GSSD y 12 de IFF se obtuvo una sensibilidad de 78 y 100%, respectivamente, se desconoce la especificidad de ambos.⁶⁹ Mientras que de tres casos de VPsPr se obtuvo una sensibilidad del 100%, también se desconoce su especificidad.⁴ En esta revisión no se encontraron pacientes con Kuru a quienes se les haya realizado esta prueba, probablemente debido al déficit de casos en la actualidad (*Tabla 3*).

TRATAMIENTO

En la actualidad, las enfermedades priónicas no tienen cura,⁴² no obstante, hay en investigación algunas estrategias terapéuticas para humanos. Por un lado, existen estudios sobre los fármacos flupirtina, quinacrina, doxiciclina y pentosano polisulfato, así como de los compuestos compB, Anle138b y compuesto 5 (MC).^{5,71-73} En relación con la inmunoterapia, se encuentran estudios enfocados en vacunas que incluyen la utilización de anticuerpos, cuyo principal objetivo son los epítomos específicos que sólo se expresan en PrPSc; así como el uso de células dendríticas, que han mostrado la habilidad de traspasar inmunotolerancia de la enfermedad; y la transferencia adoptiva de linfocitos CD4+, que puede tener efectos duraderos en la respuesta inmunitaria de las enfermedades priónicas.⁷¹ Por otro lado, algunos autores creen que el uso de oligonucleótidos antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) podría servir para el tratamiento de enfermedades priónicas.⁵ Cabe aclarar que el nivel de evidencia en todas estas estrategias es bajo,

por lo que es recomendable realizar más investigaciones al respecto.

Es importante destacar que los familiares de pacientes con enfermedades priónicas heredables (fCJD, GSSD, IFF) deben recibir asesoramiento genético, y se les debe recomendar tratamiento psicológico, debido a las secuelas que puede generar tanto el diagnóstico del paciente como la posibilidad de padecer la enfermedad en el futuro.⁷⁴ En la presente revisión no fue posible encontrar guías o investigaciones sobre intervenciones para cuidados paliativos en pacientes con este tipo de patologías.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA POR PRP

Mead y Reilly reportaron una nueva enfermedad priónica caracterizada por depósitos amiloides de PrP en nervios periféricos y ramas dorsales, así como una marcada pérdida de mielina en las fibras de la columna dorsal, acompañado de lesiones autonómicas que se traducen en síntomas como incontinencia urinaria, diarreas crónicas, dolor neuropático e hipotensión postural, de un inicio más temprano que el de otras enfermedades priónicas (25-65 años), con un largo periodo de evolución y que culmina con demencia.⁷⁵ De momento se cree que es hereditaria, ya que se ha visto una relación familiar en cada uno de los casos descritos, así como mutaciones similares en el codón 129 del PRNP.⁷⁵ Debido a su reciente descubrimiento, se desconocen muchas de las características clínicas, anatomopatológicas y diagnósticas de ésta, la cual se puede confundir con la polineuropatía amiloide familiar (FAP).⁷⁵

POSIBLES NUEVAS FORMAS DE CONTAGIO

Brandel y colegas documentaron el caso de una mujer que laboraba en un laboratorio especializado en priones en Francia, quien, al manipular tejido cerebral de un ratón transgénico con enfermedad priónica, tuvo un accidente con un objeto punzocortante, en el que hubo sangrado a pesar del uso de equipo de protección; años después del incidente inició con síntomas neurológicos y se evidenciaron en MRI todos los signos característicos de vCJD, así como con la prueba de PMCA positiva. En el estudio *postmortem* se determinó que la paciente poseía características neuropatológicas de vCJD, cuyo origen más probable fue el accidente laboral, que tuvo un tiempo de desarrollo de la enfermedad aproximado de 7.5 años.⁷⁶ Esto resalta la necesidad de mejorar los protocolos de seguridad del personal que labora en entornos donde se manejan tejidos de pacientes con priones.⁷⁶

Aunque no hay casos descritos, Satoh y su equipo, debido a la abundante siembra de PrPSc en esófago, recomiendan evaluar la seguridad de las endoscopias en pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedades priónicas.⁵²

¿PUEDEN LOS PRIONES SER UTILIZADOS COMO ARMAS BIOLÓGICAS?

Desde inicios del siglo XX múltiples países han invertido en el desarrollo de nuevas armas, como el uso de gases venenosos durante la Primera Guerra Mundial.⁷⁷ Ante esto, y debido a los avances en conocimiento sobre la biotecnología, existe la posibilidad de que las proteínas priónicas puedan ser utilizadas como arma biológica, debido a que poseen características especiales como ser resistentes a las condiciones del medio ambiente, y producen enfermedades de difícil diagnóstico, sin tratamientos efectivos y con efectos severos a largo plazo; además de que, en modelos experimentales, los priones pueden ser infecciosos por medio de aerosoles y está ampliamente documentada la transmisión de la vCJD y el Kuru por medio de la ingestión de tejidos.^{32,34,77} Si esto llegara a suceder, también podrían ser utilizados como arma biológica de grupos terroristas, lo cual podría generar caos en la población.⁷⁷

PRION-LIKE DISEASE

Existen algunas patologías en cuya fisiopatología se ven implicadas proteínas similares a priones (*prion-like*), en relación con un plegamiento anormal y su transmisibilidad hacia otras neuronas.^{6,78}

En el caso de Alzheimer la proteína implicada es el péptido B-amiloide (AB), que se acumula en el cerebro y causa alteraciones en la transmisión sináptica;^{79,80} recientemente se ha observado que la AB utiliza a la PrP como receptor de membrana, lo cual tiene un efecto importante en la plasticidad sináptica e implica efectos de toxicidad celular.⁷⁹ Por otro lado, Zamponi y su grupo mencionan una alteración de la actividad fosfotransferasa que regula las funciones de la cinesina y dineína, y que también podría estar implicada en las alteraciones de la transmisión sináptica.⁸⁰ Además se ha evidenciado que la hiperfosforilación de la proteína tau está relacionada con el aumento en su unión hacia los nudos neurofibrilares, lo que causa una afectación directa en las neuronas y las células gliales.⁶

En la enfermedad de Parkinson la proteína que se ve afectada es la alfa-sinucleína (a-syn) que, al tener una unión anormal de amiloides a los genes HEK293 y SH-SY5Y, induce una mutación sin sentido, por lo que sus funciones normales, como la regularización del tamaño del poro sináptico para la entrada de vesículas celulares, la liberación de neurotransmisores y la contribución a la función mitocondrial normal, se ven alteradas; lo que conduce a una pérdida de función, ganancia de toxicidad y formación de los cuerpos de Lewy.^{6,78,81}

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Mukherjee y Sotos describen en una revisión que la agregación del polipéptido amiloide insular (IAPP, por sus siglas

en inglés) mal plegado podría ser una de las causas del daño pancreático en la enfermedad.⁸² Arunagiri y colaboradores plantean que otro factor es un mal plegamiento de la proinsulina, en un proceso que sucede en el retículo endoplasmático de las células beta.⁸³

Patologías como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, degeneración lobar frontotemporal y, aproximadamente, 20 trastornos más incluyen en su fisiopatología el plegamiento incorrecto de proteínas.^{82,84-87}

Iglesias V y colegas, mediante un modelo computacional, detectaron en el proteoma humano 242 proteínas por cuya estructura podrían tener comportamiento similar a los priones, las cuales tendrán que ser evaluadas en futuras investigaciones.⁸⁸

CÁNCER Y PRPC

Se ha relacionado la sobreexpresión de PrPc con cáncer de mama, gástrico, colorrectal, pancreático, de próstata, melanoma, osteosarcoma y gliomas;^{2,89-91} en algunos casos se ha visto implicada en la metástasis, como en el cáncer de mama donde la expresión de PrPc tiene una estrecha interacción con distintas proteasas, que son claves en el daño a la matriz extracelular, un factor importante para la diseminación de las células tumorales.⁹¹ También se ha demostrado que PrPc tiene un papel en la diseminación del cáncer gástrico y colorrectal.^{2,90} Por otro lado, se ha evidenciado que la sobreexpresión de PrPc está relacionada con la resistencia de la doxorubicina en el cáncer de mama y gástrico, y a otros quimioterapéuticos en los gliomas.^{2,90}

En relación a las interacciones de PrPc con vías oncogénicas, se menciona que PrPc en el cáncer de mama está involucrada con la vía de la muerte celular mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF), al bloquear la adecuada activación de Bax, el cual induce la desregularización de Bcl-2.⁹² Por otro lado, en el cáncer gástrico la PrPc, por medio de los elementos de choque térmico (HSE, por sus siglas en inglés), interactúa con los factores de fosforilación en ERK1/2 y tiene participación en la vía PI3K/Akt, ambas podrían promover supervivencia de las células tumorales.⁹² También hay evidencia de la interacción de PrPc con las vías STI-1 y Notch con el glioblastoma, esta última también se ve involucrada en el cáncer pancreático, además de en la vía Wnt que se ha visto relacionada con el glioma y el cáncer intestinal.⁹⁰ En el caso de cáncer colorrectal, PrPc está ligada a una distribución anormal de proteínas como Desmogleina 2 y Placofilina 2a, entre otras.⁸⁹ Con base en lo descrito anteriormente, algunos autores mencionan que la PrPc podría utilizarse para contribuir en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer, lo que tendrá que ser verificado en futuras investigaciones.^{89,90}

Se ha evidenciado que algunas mutaciones en el p53 pueden desencadenar errores de plegamiento, lo que

provoca pérdida de su función, así como la adquisición de características similares a priones, como lo evidencia su aglomeración con los supresores tumorales p63 y p73.^{93,94} La agregación de amiloides y oligómeros a p53 da paso a toxicidad celular, sin embargo, las células tumorales sobreviven de mejor forma a ésta que las células normales.⁹³ Actualmente, estos aglomerados están siendo estudiados como blancos farmacológicos de los medicamentos PRIMA-1 y resveratrol, que podrían ser evaluados para un futuro tratamiento del cáncer.⁹⁵

PRIONES Y LEVADURAS

Existe evidencia de proteínas *Prion-like* en diversas especies de levaduras, en las que, si bien algunas de éstas pueden ser patológicas, también existe cierta evidencia de funciones fisiológicas de otras que podrían aportar ventajas en entornos cambiantes, predominantemente, mediante la regulación de la transcripción, traducción o procesamiento de ARN.^{88,96} Wickner describe que existen alrededor de nueve diferentes tipos de priones en levaduras, entre los que destacan [URE3], [PSI+] y [SWI+], todos patológicos, aunque existen otros de los que no se conoce su función.⁹⁶

Por otro lado, se ha evidenciado que las levaduras han desarrollado diversos sistemas antipriones que les permiten suprimir priones patológicos, lo que brinda oportunidades para la investigación de tratamientos contra enfermedades priónicas y *prion-like*.⁹⁶ Un ejemplo de esto es la existencia de moléculas que antagonizan con el prión de levaduras [PSI+], al inhibir la acumulación de estos en las líneas celulares de las mismas.⁹⁷ También se han reportado, en modelos experimentales, indicios de compuestos Anti-[SWI+] que pueden ser efectivos para antagonizar con [PSI+] [URE3] [MOT3+], pero es necesario realizar más estudios para corroborarlo.⁹⁷

CONCLUSIONES

1. Pocos países del continente americano tienen datos sobre la incidencia en sus territorios para CJD, algunos de estos son Canadá con 1.05, EEUU con 1.0, Uruguay con 0.7, Argentina con 0.85 y Chile con 3.5 casos por millón, respectivamente, esta última es la más alta de la región. No hay incidencia de ninguna de las otras enfermedades priónicas descritas en ningún país de América.
2. Las únicas enfermedades priónicas con protocolos diagnósticos son CJD e IFF; así bien, una de las tecnologías más prometedoras para el diagnóstico de estas enfermedades es el RT-QuIC en LCR.
3. Si bien no existen tratamientos efectivos para las TSEs, hay diferentes investigaciones para el uso de medicamentos o terapia inmunológica, y que se en-

cuentran en diferentes fases de estudio, algunas de las cuales podrían ser útiles en el futuro.

- El conocimiento de la relación existente entre el efecto *Prion-Like* y enfermedades crónico-degenerativas puede contribuir a un nuevo enfoque para el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas enfermedades. Curiosamente, estos mecanismos se han observado en patologías no neurológicas, como diabetes mellitus tipo 2 y algunos tipos de cáncer.

REFERENCIAS

- Lewin S, Perna A, Salamano R, Ketzoian C, Salinas D, Rodríguez MM, et al. Enfermedades priónicas en el ser humano en Uruguay: registro de los últimos 25 años. *Rev Médica del Uruguay*. 2012; 28 (1): 35-42.
- Atkinson CJ, Zhang K, Munn AL, Wiegman A. Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*. 2016; 10: 63-82. doi: 10.1080/19336896.2015.1110293.
- Castle AR, Gill AC. Physiological functions of the cellular prion protein. *Front Mol Biosci*. 2017; 4: 19. doi: 10.3389/fmolb.2017.00019.
- Franceschini A, Baiardi S, Hughson AG, McKenzie N, Moda F, Rossi M et al. High diagnostic value of second generation CSF RT-QuIC across the wide spectrum of CJD prions. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 10655. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878311>
- Vallabh SM, Minikel EV, Schreiber SL, Lander ES. Personal view towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (4): 361-368. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30403-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30403-X)
- Alibhai JD, Casalone C, Andreoletti O, Cashman NR, Appleby BS, Castl AR et al. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 3rd ed. Pocchiarri M, Manson J, editors. Elsevier; 2018. 2-498 p. Available in: <https://www.sciencedirect.com/handbook/handbook-of-clinical-neurology/vol/153/suppl/C>
- Sarnataro D, Pepe A, Zurzolo C. Cell Biology of Prion Protein. In: Legname G, Vanni S, editors. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. [cited 2020 Apr 1] Academic Press; 2017, pp. 57-82; 182-196. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.06.018.
- Chen C, Dong XP. Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infect Dis Poverty*. 2016; 5 (1): 1-10. doi: 10.1186/s40249-016-0143-8.
- Maddox RA, Person MK, Blevins JE, Abrams JY, Appleby BS, Schonberger LB, et al. Prion disease incidence in the United States: 2003-2015. *Neurology*. 2020; 94 (2): e153-157. doi: 10.1212/WNL.0000000000008680.
- González-Duarte A, Medina Z, Balaguer RR, Calleja JH.. Can prion disease suspicion be supported earlier? Clinical, radiological and laboratory findings in a series of cases. *Prion*. 2011; 5 (3): 201-207. doi: <https://doi.org/10.4161/pri.5.3.16187>.
- Prasad KN, Bondy SC. Oxidative and inflammatory events in prion diseases: can they be therapeutic targets? *Curr Aging Sci*. 2018; 11 (4): 216-225. doi: 10.2174/187460981266619011110020.
- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Review Creutzfeldt-Jakob disease : a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (1): e2-10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997-2008. *Neuroepidemiology*. 2011; 37 (3-4): 193-202. doi: 10.1159/000331907.
- Ramírez M, Gallardo A, Vidal A, Cornejo S, Ramírez D, Medinas D et al. Desafíos en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: caso clínico. *Rev Med Chil*. 2016; 144 (6): 796-806. doi: 10.4067/S0034-98872016000600016.
- Cartier LR, Quiroz GZ, Leiva MH, Vergara CR. Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile. *Rev Med Chil*. 2012; 140 (2): 161-168. doi: 10.4067/S0034-98872012000200003.
- Mercado FM, Taboada BJ, González PM, Flores RJ. Hallazgos por resonancia magnética en demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob forma esporádica. *An Radiol México*. 2015; 14 (3): 292-298. Available in <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2015/arm153g.pdf>
- Escandón-Vargas K, Zorrilla-Vaca A, Corral-Prado RH. Positive 14-3-3 and tau proteins in a sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case and a brief perspective of prion diseases in Colombia. *Biomedica*. 2016; 36: 29-36. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.2729.
- Hernández A, Céspedes G, Guerrero A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Esporádica en Venezuela: A propósito de un nuevo caso. *VITAE*. 2017; 69: 1-12. Disponible en: https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5460.pdf
- Alem JM, Jos P, Guill F. Rapidly progressive dementia in sporadic prion disease: report of unprecedented event in Ecuador and update. *Acta Neurol Colomb*. 2016; 32 (2): 169-178.
- Herrán GET, Heredia ADO, Burbano BM, Serrano-Dueñas M, Yeppez MAO, Madera RAB et al. Correction to: case series of Creutzfeldt-Jakob disease in a third-level hospital in Quito. *BMC Neurol*. 2018; 18 (1): 84. doi: 10.1186/s12883-018-1088-2.
- Torres-Ramírez L, Ramírez-Quiñones J, Cosentino-Esquerre C, Vélez-Rojas M, Flores-Mendoza M, Rivas-Franchini D et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Perú: reporte de once casos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31 (2): 364-369. doi: 10.17843/rpmesp.2014.312.60.
- Cardoso CA de O, Navarro MBM de A, Correa Soares BE, Cardoso TA de O. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priónicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cad Saúde Coletiva*. 2015; 23 (1): 2-10. doi: 10.1590/1414-462X201500010002.
- Smid J, Studart Neto A, Landemberger MC, Machado CF, Nóbrega PR, Canedo NHS, et al. High phenotypic variability in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75 (6): 331-338. doi: 10.1590/0004-282x20170049.
- Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2017; 17 (2): 113-121. doi: 10.1136/practneurol-2017-001629.
- Ritchie DL, Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curated Ref Collect Neurosci Biobehav Psychol*. 2016: 25-32. doi: 10.1016/B978-0-12-809324-5.01941-6.
- Qi C, Zhang JT, Zhao W, Xing XW, Yu SY. Sporadic creutzfeldt-jakob disease: a retrospective analysis of 104 cases. *Eur Neurol*. 2020; 83 (1): 65-72. DOI: 10.1159/000507189.
- Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21 (6 Neuroinfectious Disease):1612-1638. doi: 10.1212/CON.0000000000000251.
- Brown P, Brandel J-P, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18 (6): 901-907. doi: 10.3201/eid1806.120116.
- Kang MJ, Suh J, An SS, Kim S, Park YH. Pearls & Oy-sters: Challenging diagnosis of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease Clinical and imaging findings. *Neurology [Internet]*. 2019; 92 (2): 101-103. doi: 10.1212/WNL.0000000000006730.
- Llorens F, Zarranz J, Fischer A, Zerr I, Ferrer I. Fatal familial insomnia: clinical aspects and molecular alterations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17 (30): 1-7. doi: 10.1007/s11910-017-0743-0.
- Shi Q, Xiao K, Zhou W, Wang J, Chen C, Gao C et al. Fatal familial insomnia: insight of the most common genetic prion disease in china based on the analysis of 40 patients. *Neuropsychiatry (London)*. 2018; 8 (6): 1806-1814. doi: 10.4172/Neuropsychiatry.1000522.

32. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the first human prion disease. *Viruses*. 2019; 11 (3): 232. doi: 10.3390/v11030232.
33. Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K. Brain stem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathology*. 2006; 26 (1): 43-49. doi: 10.1111/j.1440-1789.2006.00654.x.
34. Ironside JW, Mccardle L, Horsburgh A, Lim Z, Head MW. Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS*. 2002; 110: 79-87. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.100110.x.
35. Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, et al. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid. *Brain Behav*. 2018; 8 (10): 1-14. doi: 10.1002/brb3.1117.
36. Simpson M, Johanssen V, Boyd A, Klug G, Masters CL, Li Q-X, et al. Unusual Clinical and Molecular-Pathological Profile of Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease Associated With a Novel PRNP Mutation (V176G). *JAMA Neurol*. 2013; 70 (9): 1180-1185. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.165.
37. Baldelli L, Provini F. Autonomic neuroscience: basic and clinical fatal familial insomnia and *Agrypnia excitata*: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2019; 218: 68-86. doi: 10.1016/j.autneu.2019.02.007.
38. Llorens F, Thüne K, Schmitz M, Ansoleaga B, Frau-Méndez MA, Cramm M et al. Identification of new molecular alterations in fatal familial insomnia. *Hum Mol Genet*. 2016; 25 (12): 2417-2436. doi: 10.1093/hmg/ddw108.
39. Liberski PP, Sikorska B, Lindenbaum S, Goldfarb LG, McLean C, Hainfellner JA et al. Kuru: genes, cannibals and neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012; 71 (2): 92-103. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182444efd.
40. Carroll JA, Chesebro B. Neuroinflammation, microglia, and cell-association during prion disease. *Viruses*. 2019; 11 (1): 1-20. doi: 10.3390/v11010065.
41. Saá P, Harris DA, Cervenakova L. Mechanisms of prion-induced neurodegeneration. *Expert Rev Mol Med*. 2020; 18 (5): 1-18. doi: 10.1017/erm.2016.8.
42. Fang C, Imberdis T, Garza MC, Wille H, Harris DA. A neuronal culture system to detect prion synaptotoxicity. *PLoS Pathog*. 2016; 12 (5): 1-17. doi: 10.1371/journal.ppat.1005623.
43. Garcés M, Guijarro MI, Vargas A, Badiola JJ, Monzón M. Neuroglial patterns are shared by cerebella from prion and prion-like disorder affected patients. *Mech Ageing Dev*. 2019; 184: 111176. doi: 10.1016/j.mad.2019.111176.
44. Aguzzi A, Zhu C. Microglia in prion diseases. *J Clin Invest*. 2017; 127 (9): 3230-3239. doi: 10.1172/JCI90605.
45. Victoria GS, Arkhipenko A, Zhu S, Syan S, Zurzolo C. Astrocyte-to-neuron intercellular prion transfer is mediated by cell-cell contact. *Sci Rep*. 2016; 6: 25-28. doi: 10.1038/srep20762.
46. Hartmann K, Sepulveda-Falla D, Rose IVL, Madore C, Muth C, Matschke J et al. Complement 3+ astrocytes are highly abundant in prion diseases, but their abolishment led to an accelerated disease course and early dysregulation of microglia. *Acta Neuropathol Commun*. 2019; 7 (1): 83. doi: 10.1186/s40478-019-0735-1.
47. Carroll JA, Race B, Williams K, Striebel J, Chesebro B. Microglia are critical in host defense against prion disease. *J Virol*. 2018; 92 (15): 1-17. doi: 10.1128/jvi.00549-18.
48. Ferrer I. Oligodendroglial pathology in neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates: The forgotten partner. *Prog Neurobiol*. 2018; 169: 24-54. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.07.004.
49. Küffer A, Lakkaraju AK, Mogha A, Petersen SC, Airich K, Douce-RAIN C et al. The prion protein is an agonistic ligand of the G protein-coupled receptor Adgrg6. *Nature*. 2016; 536: 464-468. doi: 10.1038/nature19312.
50. Baiardi S, Redaelli V, Ripellino P, Rossi M, Franceschini A, Moggio M et al. Prion-related peripheral neuropathy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 90: 1-4. doi: 10.1136/jnnp-2018-319221.
51. Rudge P, Jaunmuktane Z, Hyare H, Ellis M, Koltzenburg M, Collinge J et al. Early neurophysiological biomarkers and spinal cord pathology in inherited prion disease. *Brain*. 2019; 142 (3): 760-770. doi: 10.1093/brain/awy358.
52. Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M. *Postmortem* quantitative analysis of prion seeding. *Molecules*. 2019; 24 (24): 1-7. doi: 10.3390/molecules24244601.
53. Ano Y, Sakudo A, Uraki R, Kono J, Yukawa M, Onodera T. Intestinal transmission of prions and role of exosomes in enterocytes. *Food Saf*. 2013; 1 (1): 43-48. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2013005.
54. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome influence in the pathogenesis of prion and Alzheimer's diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (19): 4604-4620. doi: 10.3390/ijms20194704.
55. Urayama A, Concha-Marambio L, Khan U, Bravo-Alegria J, Kharat V, Soto C. Prions efficiently cross the intestinal barrier after oral administration: study of the bioavailability, and cellular and tissue distribution *in vivo*. *Sci Rep*. 2016; 6: 1-12. doi: 10.1038/srep32338.
56. Herbst A, Banser P, Velasquez CD, Mays CE, Sim VL, Westaway D et al. Infectious prions accumulate to high levels in non proliferative C2C12 myotubes. *PLoS Pathog*. 2013; 9 (11): 1-11. doi: 10.1371/journal.ppat.1003755.
57. Neumann M, Krasemann S, Schrock K, Steinbach K, Glatzel M. Myositis facilitates preclinical accumulation of pathological prion protein in muscle. *Acta Neuropathol Commun*. 2013; 1 (78): 1-13. doi: 10.1186/2051-5960-1-78.
58. Joshi-Barr S, Bett C, Chiang W-C, Trejo M, Goebel HH, Sikorska B et al. *De novo* prion aggregates trigger autophagy in skeletal muscle. *J Virol*. 2014; 88 (4): 2071-2082. doi: 10.1128/JVI.02279-13.
59. World Health Organization. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO Consultation [Internet]. [Cited Oct 13 2020] Geneva, Suiza; 1998. Available in: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65516/WHO EMC_ZDI_98.9.pdf?sequence=1&isAllowed=y
60. Number FR, Government S, Unit S, Building BM, Hospital WG, Road C. Surveillance of CJD in the UK [Internet] [cited Oct 13 2020]. 2017. p. 1-85. Available in: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>
61. Gregor H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117: 935-951. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007.
62. Fragoso DC, Goncalves Filho AL da M, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2017; 37 (1): 234-257. doi: 10.1148/rg.2017160075.
63. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015; 39: 1-11. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
64. Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, Botto A, Ruberto E, Calandrelli R et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. *Radiol Medica*. 2017; 122 (5): 369-385. doi: 10.1007/s11547-017-0725-y.
65. Wu L-Y, Zhan S-Q, Huang Z-Y, Zhang B, Wang T, Liu C-F et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *Chin Med J (Engl)*. 2018; 131(13):1613-7. doi: 10.4103/0366-6999.235115.
66. Jiang AA, Longardner K, Dickson D, Sell R. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome misdiagnosed as conversion disorder. *BMJ Case Rep*. 2019; 1: 12-15. doi: 10.1136/bcr-2019-229729.
67. Wang J, Xiao K, Zhou W, Shi Q, Dong X-P. Analysis of 12 chinese patients with proline-to-leucine mutation at codon 102-associated

- gerstmann-straussler-scheinker disease. *J Clin Neurol.* 2019; 15 (2): 184-190. doi: 10.3988/jcn.2019.15.2.184.
68. Hermann P, Laux M, Glatzel M, Matschke J, Knipper T, Goebel S et al. Validation and utilization of amended diagnostic criteria in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *Neurology.* 2018; 91 (4): e331-338. doi: 10.1212/WNL.0000000000005860.
 69. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M et al. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One.* 2013; 8 (1): 8-11. doi: 10.1371/journal.pone.0054915.
 70. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019; 19 (1): 49-55. doi: 10.1136/practneurol-2018-001935.
 71. Burchell JT, Panegyres PK. Prion diseases: immunotargets and therapy. *ImmunoTargets and Therapy.* 2016; 5: 57-68. doi: 10.2147/ITT.S64795.
 72. Teruya K, Doh-ura K. Insights from Therapeutic Studies for PrP. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (3): 1-18. doi: 10.1101/cshperspect.a024430.
 73. Yamaguchi K, Kamatari YO, Ono F, Shibata H, Fuse T, Elhelaly AE et al. A designer molecular chaperone against transmissible spongiform encephalopathy slows disease progression in mice and macaques. *Nat Biomed Eng.* 2019; 3 (3): 206-219. doi: 10.1038/s41551-019-0349-8.
 74. Schwartz M, Brandel JP, Babonneau ML, Boucher C, Schaerer E, Haik S et al. Genetic testing in prion disease: psychological consequences of the decisions to know or not to know. *Front Genet.* 2019; 10: 1-8. doi: 10.3389/fgene.2019.00895.
 75. Mead S, Reilly MM. REVIEWS A new prion disease: relationship with central and peripheral amyloidosis. *Nat Publ Gr.* 2015; 11: 90-97. doi: 10.1038/nrneurol.2014.263.
 76. Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A, Belondrade M, Bougard D, Grznanova K et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnosed 7.5 years after occupational exposure. *N Engl J Med.* 2020; 383 (1): 83-85. doi: 10.1056/NEJMc2000687.
 77. Xavier EA. Prions: the danger of biochemical weapons. *Food Sci Technol.* 2014; 34 (3): 433-440. doi: 10.1590/1678-457x.6342.
 78. Ma J, Gao J, Wang J, Xie A. Prion-Like Mechanisms in Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2019; 13: 552. doi: 10.3389/fnins.2019.00552.
 79. Peters C, Espinoza MP, Gallegos S, Opazo C, Aguayo LG. Alzheimer's A β interacts with cellular prion protein inducing neuronal membrane damage and synaptotoxicity. *Neurobiol Aging.* 2015; 36 (3): 1369-1377. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.019.
 80. Zamponi E, Pignone GF. Protein misfolding, signaling abnormalities and altered fast axonal transport: implications for Alzheimer and prion diseases. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 350. doi: 10.3389/fncel.2019.00350.
 81. Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2018; 174 (9): 644-652. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.002.
 82. Mukherjee A, Soto C. Prion-like protein aggregates and type 2 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (5): a024315. doi: 10.1101/cshperspect.a024315.
 83. Arunagiri A, Haataja L, Cunningham CN, Shrestha N, Tsai B, Qi L et al. Misfolded proinsulin in the endoplasmic reticulum during development of beta cell failure in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1418 (1): 5-19. doi: 10.1111/nyas.13531.
 84. McAlary L, Plotkin SS, Yerbury JJ, Cashman NR. Prion-Like propagation of protein misfolding and aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 262. doi: 10.3389/fnmol.2019.00262.
 85. Weickenmeier J, Jucker M, Goriely A, Kuhl E. A physics-based model explains the prion-like features of neurodegeneration in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *J Mech Phys Solids.* 2019; 124: 264-281. doi: 10.1016/j.jmps.2018.10.013.
 86. Srinageshwar B, Petersen RB, Dunbar GL, Rossignol J. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: implications for Huntington's disease therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9 (5): 559-566. doi: 10.1002/sctm.19-0248.
 87. Aoyagi A, Condello C, Stohr J, Yue W, Rivera BM, Lee JC et al. AB and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain. *Sci Transl Med.* 2019; 8462: 1-14. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8462.
 88. Iglesias V, Paladini L, Juan-Blanco T, Pallarès I, Aloy P, Tosatto SCE et al. In silico characterization of human prion-like proteins: beyond neurological diseases. *Front Physiol.* 2019; 10: 314. doi: 10.3389/fphys.2019.00314.
 89. Yang X, Zhang Y, Zhang L, He T, Zhang J, Li C. Prion protein and cancers. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014; 46 (6): 431-440. doi: 10.1093/abbs/gmu019.
 90. Thellung S, Corsaro A, Bosio AG, Zambito M, Barbieri F, Mazzanti M, et al. Emerging role of cellular prion protein in the maintenance and expansion of glioma stem cells. *Cells.* 2019; 8 (11): 1458: 1-23. doi: 10.3390/cells8111458.
 91. Gil M, Kim YK, Kim KE, Kim W, Park CS, Lee KJ. Cellular prion protein regulates invasion and migration of breast cancer cells through MMP-9 activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 470 (1): 213-219. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.038.
 92. Mehrpour M, Codogno P. Prion protein: From physiology to cancer biology. *Cancer Lett.* 2010; 290 (1): 1-23. doi: 10.1016/j.canlet.2009.07.009.
 93. Navalkar A, Ghosh S, Pandey S, Paul A, Datta D, Maji SK. Prion-like p53 amyloids in cancer. *Biochemistry.* 2020; 59 (2): 146-155. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00796.
 94. Silva JL, De Moura Gallo CV, Costa DC, Rangel LP. Prion-like aggregation of mutant p53 in cancer. *Trends Biochem Sci.* 2014; 39 (6): 260-267. doi: 10.1016/j.tibs.2014.04.001.
 95. De Oliveira GAP, Petronilho EC, Pedrote MM, Marques MA, Vieira TCRG, Cino EA et al. The status of p53 oligomeric and aggregation states in cancer. *Biomolecules.* 2020; 10: 548-561. doi: 10.3390/biom10040548.
 96. Wickner RB. Anti-prion systems in yeast. *J Biol Chem.* 2019; 294 (5): 1729-1738. doi: 10.1074/jbc.TM118.004168.
 97. Du Z, Valtierra S, Cardona LR, Dunne SF, Luan C. Identifying anti-prion chemical compounds using a newly established yeast high-throughput screening system. *Cell Chem Biol.* 2019; 26: 1-17. doi: 10.1016/j.chembiol.2019.10.004.



Caso clínico

Afantasía: a propósito de un caso

Aphantasia: case report

Xavier Montaner-Casino*

* Consorcio Sociosanitario de Vilafranca (Barcelona), Universitat Oberta de Catalunya.

Citar como: Montaner-Casino X. Afantasía: a propósito de un caso. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (3): 106-108. <https://dx.doi.org/10.35366/108766>

RESUMEN

Introducción: la afantasia es la incapacidad para imaginar visualmente. Es una condición clínica infradiagnosticada que podría conllevar dificultades en la actividad laboral o académica. **Caso clínico:** estudiante universitario de 24 años con afantasia que experimenta dificultades para memorizar esquemas complejos. El examen neurológico y la resonancia magnética nuclear (RMN) fueron normales. La exploración neuropsicológica reveló una incapacidad total para imaginar visualmente. Por otro lado, el sujeto mostró niveles de inteligencia verbal y visual dentro de los límites de la normalidad y tan sólo se observaron dificultades en la atención visual (valorada con la WMS-III). No se encontraron diferencias significativas en la memoria verbal y visual valoradas con el *Rey Auditory verbal Learning Test (RAVLT)* y el *Rey Visual Design Learning Test (RVDLT)*. En el examen cualitativo, el sujeto manifestó utilizar estrategias verbales para complementar las tareas de memoria visual. **Discusión:** La afantasia es una condición clínica que aun no siendo incapacitante, podría conllevar dificultades significativas en el desarrollo académico o profesional de las personas que la padecen. Identificar esta condición y facilitar estrategias verbales compensatorias podría ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas con afantasia.

Palabras clave: afantasia, memoria, atención, neuropsicología, cognición.

ABSTRACT

Introduction: aphantasia is the inability to imagine visually. It is an underdiagnosed clinical condition that could lead to difficulties in work or academic activity. **Clinical case:** a 24-year-old university student with aphantasia who experiences difficulties in memorizing complex schemes. Neurological examination and magnetic resonance imaging (MRI) were normal. Neuropsychological examination revealed a total inability to imagine visually. On the other hand, the subject showed levels of verbal and visual intelligence within normal limits and only difficulties were observed in visual attention (assessed with the WMS-III). No significant differences were found in verbal and visual memory assessed with the *Rey Auditory verbal Learning Test (RAVLT)* and the *Rey Visual Design Learning Test (RVDLT)*. In the qualitative examination, the subject reported using verbal strategies to complement the visual memory tasks. **Discussion:** aphantasia is a clinical condition that can lead to significant difficulties in the academic or professional development of the people who suffer from it. Identifying this condition and facilitating neurorehabilitation plans with compensatory verbal strategies could help improve the quality of life of people with aphantasia.

Keywords: aphantasia, memory, attention, neuropsychology, cognition.

INTRODUCCIÓN

La afantasia es la incapacidad sustancial o total para visualizar recuerdos, cosas o ideas a través de imágenes mentales. Se estima que esta condición, descrita por primera vez en 2015, podría afectar aproximadamente a 1-3% de la población.¹

A pesar de ser un fenómeno que tiende a ser minimizado y pasar inadvertido, las personas con afantasia experimentan dificultades extremas para visualizar imágenes mentalmente y dichas dificultades pueden acarrear problemas de orientación espacial o la imposibilidad de conectar con las emociones vinculadas a recuerdos importantes de sus vidas.²

Recibido: 04/04/2022. Aceptado: 19/06/2022.

Correspondencia: **Xavier Montaner-Casino**
Consorcio Sociosanitario de Vilafranca
Avda. Garraf Núm. 3, 08720-Barcelona, (España).
E-mail: xavier.casino@gmail.com



Uno de los cuestionarios más utilizados para detectar la afantasia es el *Vividness of Visual Imagery Questionnaire* (VVIQ).³ Este cuestionario, a través de 16 ítems agrupados en cuatro categorías, explora la intensidad con la que imaginamos a través de imágenes.

En la presente notificación se expone el caso de un hombre joven con afantasia, cuyas dificultades para imaginar visualmente interferían de un modo significativo en su carrera académica y le generaban importantes niveles de ansiedad.

CASO CLÍNICO

Varón de 24 años sin antecedentes patológicos de interés que acude a servicio de consultas externas de neurología por quejas subjetivas de memoria y dificultades para visualizar imágenes. Nacido de parto eutócico y con historia de neurodesarrollo normal. Sin antecedentes patológicos. Según refiere el propio paciente y la familia, presenta dificultades para imaginar a través de imágenes que han existido desde que era niño. Hasta el momento de la exploración nunca les habían dado importancia. Sin embargo, en el momento actual, dichas dificultades generan una ansiedad notable en el paciente, dado que está cursando estudios universitarios y describe problemas significativos para memorizar esquemas complejos visualmente. No se relatan otras dificultades vinculadas a la vida cotidiana.

En la exploración neurológica no se objetivan anomalías a nivel motor, sensitivo o mental. Se realiza resonancia magnética nuclear (RMN) y analítica, donde tampoco se observan indicios de alteraciones orgánicas. Tras el examen neurológico normal, es remitido a servicio de neuropsicología para valoración de las funciones superiores en la que se realiza una valoración cognitiva en dos sesiones de 90 minutos. En primer lugar se valoraron los niveles de CI con la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III)⁴ en la que

se observó un CI dentro de los límites de la normalidad (CI = 113) con un rendimiento verbal significativamente superior al visual (CI verbal = 120 > CI manipulativo = 102) y ubicándose ambos índices dentro de la normalidad estadística. No se observaron alteraciones en las esferas del lenguaje, las praxias, las gnosias, las funciones visoespaciales ni las funciones ejecutivas. Como se muestra en la *Figura 1*, se encontraron diferencias significativas en la capacidad atencional visual y verbal, valoradas con los subtests de localización espacial de la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III)⁵ y el subtest de dígitos del WAIS-III, respectivamente. Por otro lado, curiosamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la curva de aprendizaje, la capacidad de evocación libre y la capacidad de reconocimiento verbal y visual, medidas con el *Rey Auditory verbal Learning Test* (RAVLT)⁶ y el *Rey Visual Design Learning Test* (RVDLT),⁷ respectivamente.

Para valorar la capacidad de imaginar a través de imágenes se utilizó el *Vividness of Visual Imagery Questionnaire* (VVIQ), en la que el sujeto obtuvo una puntuación directa de 0, denotando así una incapacidad total para visualizar imágenes mentalmente.

En el examen cualitativo de los resultados se preguntó al paciente qué estrategia utilizó para recordar los dibujos del RVDLT. El sujeto explicó que siendo incapaz de imaginar los dibujos visualmente, utilizaba estrategias verbales a modo de autoinstrucción para poder dibujar los modelos que debía memorizar (p. ej. "Un cuadrado con un punto encima").

COMENTARIOS

A pesar de no mostrar puntuaciones patológicas a lo largo de la exploración (a excepción de las dificultades en las tareas de atención visual), cabe destacar que el sujeto compensaba sus dificultades para imaginar visualmente

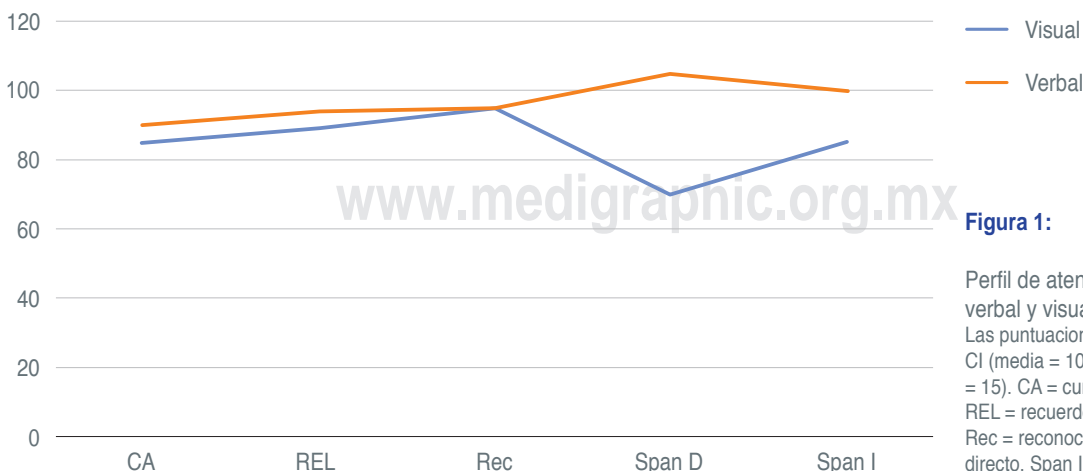


Figura 1:

Perfil de atención y memoria verbal y visual.

Las puntuaciones se expresan en valores CI (media = 100; desviación estándar = 15). CA = curva de aprendizaje. REL = recuerdo de evocación libre. Rec = reconocimiento. Span D = span directo. Span I = Span indirecto.

respondiendo a los test de memoria visual utilizando estrategias de tipo verbal. Dicha compensación podría haberlo ayudado a resolver problemas de carácter visual relativamente simples o de complejidad moderada a lo largo de su historia académica. Sin embargo, cuando el sujeto empieza sus estudios universitarios y el nivel de complejidad de las tareas visuales aumenta, dicha compensación no resulta suficiente para que pueda memorizar con éxito determinados esquemas de carácter visual.

La imaginación es un proceso cognitivo que implica la representación de imágenes mentales de personas, cosas o lugares. La afantasia puede dificultar el acceso a nuestros recuerdos visuales e influir de este modo en nuestra carrera académica o profesional. Detectar esta condición puede ayudar a las personas a comprender mejor su modo de funcionar y generar así nuevas estrategias que compensen y mejoren su rendimiento académico y/o profesional. En este sentido, frente a las quejas subjetivas de memoria visual o dificultades para imaginar a través de imágenes, es recomendable realizar una valoración neuropsicológica para realizar un perfil cognitivo y valorar objetivos de intervención.

En lo que se refiere al tratamiento, se derivó al paciente a un servicio privado de neuropsicoterapia con el fin de aliviar los síntomas de ansiedad y adquirir nuevas estrategias de estudio que facilitaran el éxito académico. Sin embargo,

no tenemos datos de la evolución dado que el paciente no ha vuelto a consultar nuestro servicio. Por esta razón no se añadió ningún dato en relación al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Zeman A, Dewar M, Della Sala S. Lives without imagery - Congenital aphantasia. *Cortex*. 2015; 73: 378-380. doi: 10.1016/j.CORTEX.2015.05.019.
2. Milton F, Fulford J, Dance C, Gaddum J, Heurman-Williamson B, Jones K et al. Behavioral and neural signatures of visual imagery vividness extremes: aphantasia versus hyperphantasia. *Cerebral Cortex Communications*. 2021; 2: 1-15. doi: 10.1093/texcom/tgab035.
3. Marks DF. Visual imagery differences in the recall of pictures. *British Journal of Psychology*. 1973; 64(1): 17-24. doi: https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1973.tb01322.x.
4. Wechsler D. WAIS III: Administration and scoring manual: wechsler adult intelligence scale III". San Antonio, Tex: Psychological Corporation; 1997.
5. Wechsler D. Wechsler, David. WMS-III Escala de Memoria de Wechsler-III. Madrid. TEA Ediciones; 2004.
6. Martorana A, Cavaco S, Alviarez-Schulze V, Cattaneo G, Pachón-García C, Solana-Sánchez J et al. Validation and normative data of the spanish version of the rey auditory verbal learning test and associated long-term forgetting measures in middle-aged adults. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 809019. doi: 10.3389/fnagi.2022.809019.
7. Wilhelm P. Reliability and validity of the rey visual design learning test in primary school children. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004; 26 (7): 981-994. doi: 10.1080/13803390490511076.



Clinical case

Frontal bilateral brain abscess, hyperbaric medicine, surgery and antimicrobial therapy in rare germ. Case report and literature review

Absceso cerebral bilateral frontal, medicina hiperbárica, cirugía y terapia antimicrobiana en germen extraño. Reporte de caso y revisión de la literatura

Johann David Serrato Perdomo,* Andrés Gutiérrez,† Leonardo Chacón,§ Ángel Donato¶

* Médico residente de Neurocirugía. Universidad Militar Nueva Granada.

† Médico general. Universidad Militar Nueva Granada.

§ Médico Neurocirujano.

¶ Neuroradiólogo.

Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

How to cite: Serrato PJD, Gutiérrez A, Chacón L, Donato Á. Frontal bilateral brain abscess, hyperbaric medicine, surgery and antimicrobial therapy in rare germ. Case report and literature review. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (3): 109-113. <https://dx.doi.org/10.35366/108767>

ABSTRACT

Brain abscesses are rare in immunologically competent patients, usually secondary to infectious processes in the skull cavities, mainly in the paranasal sinuses, mastoid cells, and middle ear. Different management schemes have been proposed in the presence of microorganisms that, day by day, are more resistant to pharmacological treatments. Depending on their size and location, brain abscesses require medical and surgical management in conjunction with newfangled techniques such as hyperbaric therapy. We present the clinical case of a 20-year-old male with intense headaches and compromises in his neurological state secondary to two large abscesses in the frontal cerebral lobes with a satisfactory resolution with the patient's neurological and functional state with 100% eradication of the collection.

Keywords: Brain abscess, *Streptococcus intermedius*, hyperbaric therapy, brain surgery.

RESUMEN

El absceso cerebral es un evento extraño en el paciente inmunológicamente competente, por lo general secundario a procesos infecciosos en cavidades craneales, principalmente en senos paranasales, celdillas mastoideas y oído medio. Diferentes esquemas de manejo han sido propuestos en presencia de microorganismos que día a día son más resistentes a los tratamientos farmacológicos. Dependiendo del tamaño y la localización, los abscesos cerebrales requieren tratamiento médico y quirúrgico en conjunto con técnicas modernas como la terapia hiperbárica. Presentamos un caso clínico de un hombre de 20 años con cefalea intensa y compromiso del estado neurológico secundario a dos abscesos en lóbulos frontales con erradicación del 100% de las colecciones y mejoría del estado neurológico y funcional del paciente.

Palabras clave: Absceso cerebral, *Streptococcus intermedius*, terapia hiperbárica, cirugía cerebral.

INTRODUCTION

Brain abscesses (BA) are focal lesions that pass through multiple stages during their development, considered early cerebritis, late cerebritis, early abscess, and late abscess.¹

BA is associated with soft tissue infections in the cranial cavities, such as the middle ear, and sometimes of idiopathic character. The predominant pathogens involved are gram-positive germs.² Its diagnosis is based on characteristic imaging findings and culture samples of the lesion specifying

Received: 04/04/2022. Accepted: 19/06/2022.

Correspondence: Johann David Serrato Perdomo, MD

E-mail: johannserrato13@gmail.com



antimicrobial management, usually between 4-8 weeks of treatment according to antimicrobial resistance, clinical evolution, and imaging follow-up.^{2,3} Surgical drainage should be considered to reduce the mass effect and favor intracranial dynamics depending on the size and location.⁴ Treatment adjunct with hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been used since 1980 and has shown good results in comparison with patients who have not been treated with HBOT.⁵ BA are central nervous system infections the last in terms of research priority, nevertheless, is a fascinating disease that requires further research studies.⁶

We present a patient with two frontal abscesses requiring prolonged antimicrobial therapy, surgical drainage, and management with hyperbaric medicine to favor the lysis of infectious pathogens, obtaining good results and pathology solution.

CASE DESCRIPTION

A 20-year-old patient who consulted for an 8-day moderate-intensity headache with asthenia, adynamia, behavioral changes, and postural tone loss without presenting sphincter relaxation, no fever or clinical signs of intracranial hypertension were documented. Brain computed tomography (Figure 1) and contrasted cerebral magnetic resonance imaging was performed (Figure 2) that shows well-defined round intra axial lesions T1 hypointense and T2 hyperintense in the right and left frontal subcortical white matter; the lesions have a thick wall with dual rim sign best seen

on T2WI, ring enhancement in post-contrast T1 sequence and restricted diffusion on DWI images (low signal on ADC) associated with an important vasogenic perilesional edema. Findings were highly suggestive of BA.

Blood studies were requested to increase the white hematological series and inflammatory reactants. In the cerebrospinal fluid sample, we find proteinorachia associated with high-level lactate and procalcitonin suggestive of meningitis.

The diagnosis of multiple BA was confirmed, initiating broad-spectrum antimicrobial management with metronidazole, ceftriaxone, and vancomycin; considering the large mass effect and greater diameter of 2.5 cm, neurosurgical management with drainage of the two lesions was indicated, obtaining abundant fetid purulent material (Figure 3). The cultures isolate a multi-sensitive *Streptococcus intermedius*.

During his hospitalization, he required antimicrobial management until completing four weeks. By the persistence of residual collections and not a remarkable improvement in his clinical condition, new drainage of the collections was required, obtaining less purulent material with the same pathogen's isolation. Further, the patient needs 10 sessions of hyperbaric medicine at 2.5 atmospheres of pressure.

A bilateral mastoiditis was considered the origin of the infection, which was evident in the imaging studies during his hospitalization. After completing a 6-week schedule of antimicrobial management and improving his neurological

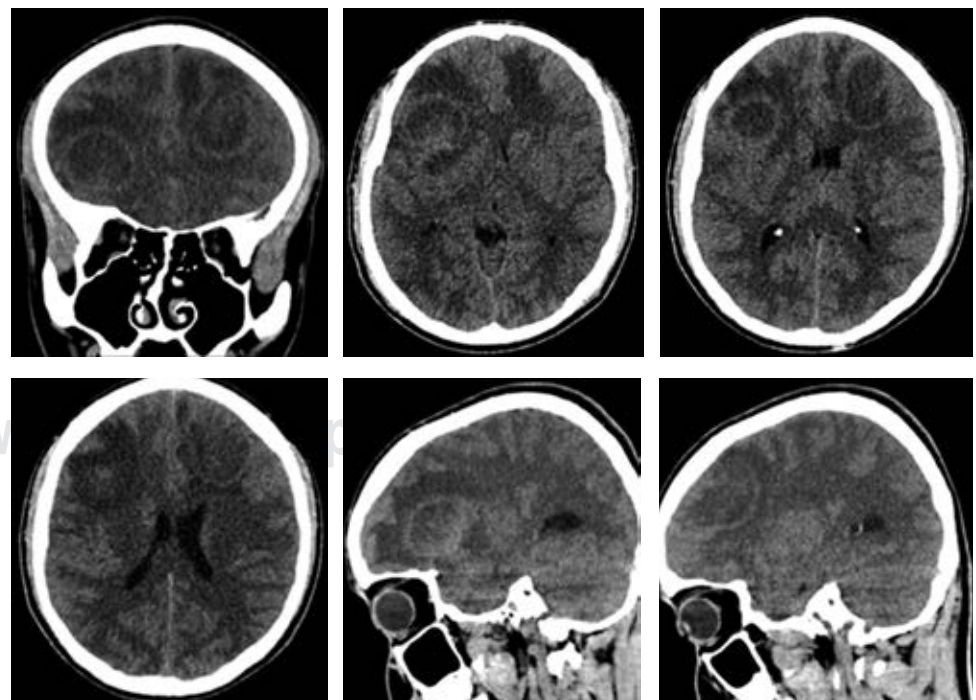


Figure 1:

Cerebral CT-scan with two frontal lobes lesions with hiperdens and central hipodens well defined images.

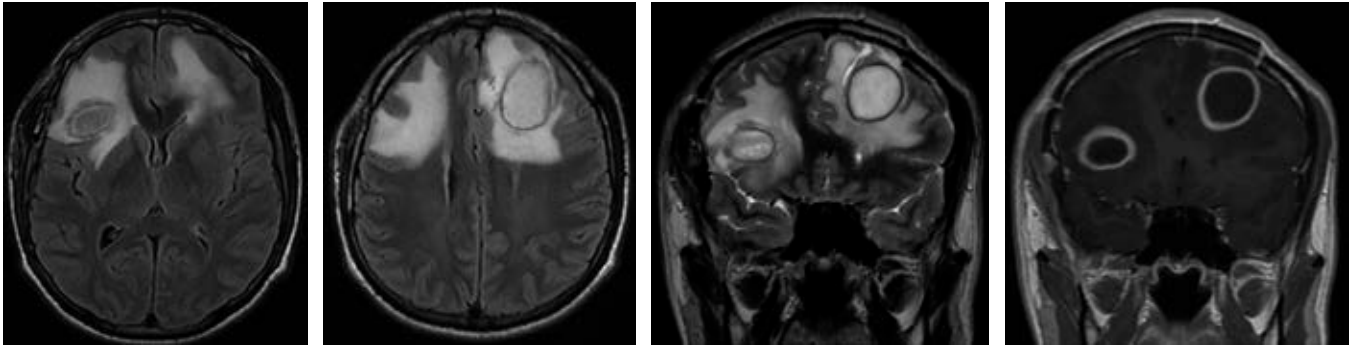


Figure 2: Well-defined round intra axial lesions T1 hypointense and T2 hyperintense in the right and left frontal subcortical white matter; the lesions have a thick wall with dual rim sign best seen on T2WI, ring enhancement in post-contrast T1 sequence and restricted diffusion on DWI images (low signal on ADC) associated with an important vasogenic perilesional edema.



Figure 3:

Brain abscess purulent material and patient positioning during surgery (scheme).

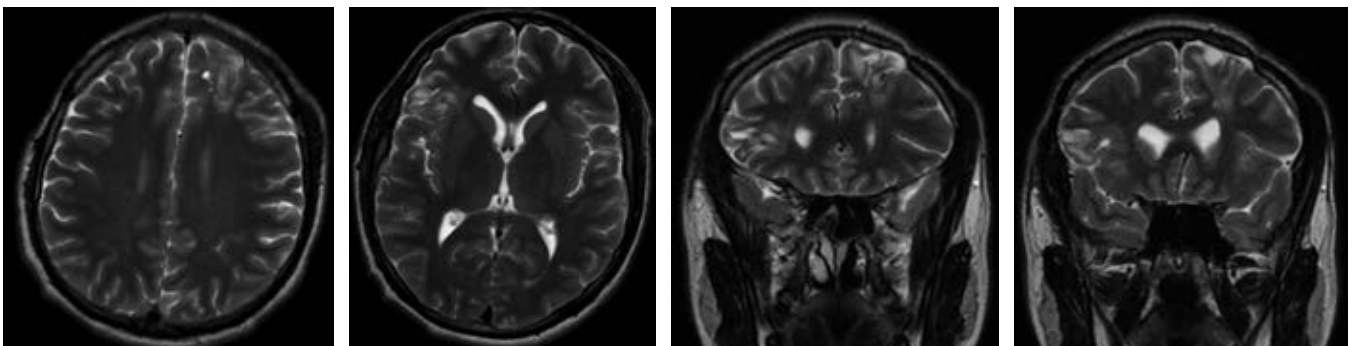


Figure 4: Postoperative MRI without presence of abscess and little frontal bilateral gliosis area.

condition, the patient was sent home with antimicrobial management until completing 10 weeks of treatment.

A brain MRI control image was accomplished showing gliosis-encephalomalacia with full BA resolution (*Figure 4*).

DISCUSSION

BA are a disease that affects a population between 0.3 and 0.9 people per 100,000 habitants, with a 70% predominance of males,⁷ mainly affecting patients with immunological compromise or who consume medication that

immunosuppresses the human defense system, besides all patients in whom the protective barriers of the brain are compromised are also affected, either by infections in the cranial cavities or associated with surgical procedures, trauma or other systemic infections such as endocarditis or bacteremia.⁸

Some predisposing factors in developing BA are extreme age, open traumatic brain injury (OTBI), otitis, or infections of the cranial cavities associated with immunosuppressed patients either by HIV or by post-transplant stages, with a higher frequency infection by *Toxoplasma*,

mycobacteria, and *Nocardia*.⁹ Germs such as *Staphylococcus*, *Streptococcus*, Gram-negative bacilli, or polymicrobial infection are more frequently found in patients with OTBI or who have undergone surgical procedures, however, cultures are sterile in 25% of patients.¹⁰

BA are classified according to stages: early cerebritis, late cerebritis, early abscess, and late abscess; its pathogenesis is described as the beginning in a focus of central necrosis surrounded by a perivascular inflammatory process that is led by white matter edema, later the necrotic center increases in size with the recruitment of fibroblasts, and neovascularization generated a capsule which with the passage of days is thickened with a collagen sheet. Finally, its necrotic center presents a state of liquefaction and leukocyte accumulation presence of edema and inflammation.^{7,11}

Its diagnosis is made mainly by contrasted CT and contrasted MRI, which allows us to observe a ring enhancement with the contrast of the capsule with diffusion restriction due to the high protein concentration.¹² No laboratory data could be considered pathognomic of BA.¹³ Frequently, patients show normal leukocyte counts, erythrocyte sedimentation rate elevated or normal, in LCR blood cultures are positive in rare cases, elevated protein level, elevated cell count, and c-reactive protein-positive but is an unspecific test in the diagnosis of BA.^{14,15}

The management of BA is a multimodal concept between surgical drainage of BA, repair of the primary source, and antimicrobial management, which should be directed with broad-spectrum medication (3rd and 4th generation cephalosporins) added to metronidazole and vancomycin if it is associated with OTBI; its duration is approximately 6-8 weeks and if required to prolong it orally until completing 10 weeks according to the resolution of the symptoms;^{7,9,16} the surgical treatment should be considered if lesions are bigger than 1 cm. Any lesion more than 2.5 cm must always be drained. A biopsy of the lesion could be taken for culture via stereotaxic surgery for isolating the pathogen to guide antimicrobial treatment.^{6,11} Total resection through craniotomy is rarely used, only for patients with large multi-lobulated abscess and cranial hypertension, stereotactic aspiration by neuronavigation is a good election for BA bigger than 1 cm, for BA bigger than 2.5 cm is an indication for drainage if existing documentation of microbiology agents and periventricular lesions or infections with a difficult treatment for bacteria or fungi drainage must be discussed for high risk of treatment failure and complications like ventriculitis.⁶

Nowadays, hyperbaric medicine has been implemented in BA as an adjunctive treatment based on the theory of eliminating pathogens by increasing atmospheric pressure resulting in hyperoxygenation of perfused tissues,¹⁷ generating lysis of cell barriers favoring antimicrobial

management, bactericidal effect in anaerobic and mixed infections, enhanced leukocyte bacteria-killing action and vasoconstriction which cause a minor blood volume and intracranial pressure¹⁵⁻¹⁷ and regenerating the surrounding tissue.¹⁸ HBOT therapy is defined as a treatment consistent in breathing 100% of FiO₂ under pressure bigger than one atmosphere of pressure.¹⁷ Complications of HBOT include barotrauma, oxygen toxicity, ocular effects, and claustrophobic anxiety.¹⁹ Many studies show better outcomes in patients who received HBOT for less morbidity, less reoperation ratio, and fewer failure therapies.^{19,20} HBOT was approved by the Undersea and hyperbaric medical society (UHMS) in 1996, however, its lack evidence about outcomes, protocols of use, and viability.²⁰ The UHMS establish the treatment protocol administering O₂ at a pressure of 2.0 to 2.5 atmospheres for 60 to 90 minutes per treatment, usually, one or two sessions per day always according to the condition of the individual patient, the optimal number of sessions is unknown, in absence of osteomyelitis the average number could be 13 sessions.

CONCLUSIONS

BA is an important cause of central nervous system infection that shows a good prognosis with a multimodal strategy of treatment including surgical management, use of antibiotics, and adjuvant therapies like hyperbaric oxygen.

HBOT could get better outcomes for patients with BA, however, there is not sufficient evidence and protocols for recommending the use in all cases.

BA requires further research studies to establish recommended universal optimal diagnosis, pharmacologic treatment, surgical treatment, and adjuvant treatment.

REFERENCES

1. Britt RH, Enzmann DR, Yeager AS. Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. *J Neurosurg.* 1981; 55 (4): 590-603. doi: 10.3171/jns.1981.55.4.0590.
2. Alvis Miranda H, Castellar-Leones SM, Elzain MA, Moscote-Salazar LR. Brain abscess: current management. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4 (Suppl 1): S67-S81. doi: 10.4103/0976-3147.116472.
3. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci.* 2017; 38: 8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.035.
4. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (3): 467-492. doi: 10.1128/CMR.00070-09.
5. Tomoye EO, Moon RE. Hyperbaric oxygen for intracranial abscess. *Undersea Hyperb Med.* 2021; 48 (1): 97-102. doi: 10.22462/01.03.2021.12.
6. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23 (9): 614-620. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.004.
7. Pelosi RE. Brain abscess. *J Med Soc N J.* 1973; 70 (8): 574-577.

8. Cantiera M, Tattevin P, Sonnevile R. Brain abscess in immunocompetent adult patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2019; 175 (7-8): 469-474. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.002.
9. Brouwer MC, Tunkel AR, Mckhann GM 2nd, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014; 371 (5): 447-456. doi: 10.1056/NEJMra1301635.
10. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 9th ed. New York: Thieme; 2019.
11. González-Hachero J, Carbonero Celis MJ, Ruiz Ledesma C, Gómez Calzado A, Romero Arce J. Absceso cerebral. *Rev Esp Pediatr*. 2005; 61 (5): 387-390.
12. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23 (8): 1369-1377.
13. Sims L, Lim M, Harsh GR. Review of brain abscesses. *Oper Tech Neurosurg*. 2004; 7 (4): 176-181. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.otns.2005.06.002>
14. Erdogan E, Cansever T. Pyogenic brain abscess. *Neurosurg Focus*. 2008; 24 (6): E2. doi: 10.3171/FOC/2008/24/6/E2.
15. Bilic I, Petri NM, Krstulja M et al. Hyperbaric oxygen is effective in early stage of healing of experimental brain abscess in rats. *Neurol Res*. 2012; 34 (10): 931-936. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000091.
16. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg*. 2011; 9 (2): 136-144. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.11.005.
17. Kurschel S, Mohia A, Weigl V, Eder HG. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of brain abscess in children. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22 (1): 38-42. doi: 10.1007/s00381-005-1147-z.
18. Mortensen CR. Hyperbaric oxygen therapy. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008; 19 (5-6): 333-337. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.007.
19. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1996; 334 (25): 1642-1648. doi: 10.1056/NEJM199606203342506.
20. Kutlay M, Colak A, Yildiz S, Demircan N, Akin ON. Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscesses. *Neurosurgery*. 2005; 57 (6): 1140-1146.



Instrucciones a los autores

La **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría** es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría A.C. La revista publica investigaciones originales, casos clínicos, artículos de revisión, informes de casos clínicos, notas de historia, editoriales por invitación, cartas al editor y noticias. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Consejo Editorial.

La **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, se encuentra disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión de los «Requisitos de uniformidad para los manuscritos remitidos a las publicaciones biomédicas» se encuentra disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-instr.pdf>

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse a la plataforma de la revista.

1. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:
 - a) Título: Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).
 - b) Resumen estructurado: Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
 - c) Introducción: Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
 - d) Material y métodos: Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental).
 - e) Resultados: En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
 - f) Discusión: Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.

- g) Bibliografía: Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) Número de páginas o cuartillas: un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

2. Artículo de caso clínico: (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):
 - a) Título: Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
 - b) Resumen: Con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
 - c) Introducción: Se trata la enfermedad o causa atribuible.
 - d) Presentación del (los) caso(s) clínico(s): Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
 - e) Discusión: Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
 - f) Número de cuartillas: máximo 10. Figuras: 5-8.
3. Artículo de revisión:
 - a) Título: Que especifique claramente el tema a tratar.
 - b) Resumen: En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
 - c) Introducción y, si se consideran necesarios, subtítulos: Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
 - d) Bibliografía: Reciente y necesaria para el texto.
 - e) Número de cuartillas: 20 máximo. Figuras: 5-8 máximo.
4. Carta al editor: Esta sección es para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.
5. Artículo de historia: Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina.

Los manuscritos deben ser enviados a través del "Editor Web" de Medigraphic disponible en:

<https://revision.medigraphic.com/RevisionNeuro/>

Instructivo

1. Registrarse como autor
2. Ingresar al sistema con usuario y password
3. Seleccionar el tipo de trabajo
4. Llenar los campos solicitados
5. Enviar

LOS REQUISITOS SE MUESTRAN EN LA LISTA DE VERIFICACIÓN

El formato se encuentra disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-instr.pdf>

Los autores deberán descargarlo y marcar cada uno de los apartados conforme se cubran los requisitos de la publicación. La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito, al igual que la forma de transferencia de derechos de autor. Los manuscritos preparados inadecuadamente o que no estén acompañados de la lista de verificación, serán rechazados sin ser sometidos a revisión.



ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.
- Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

TEXTO

Página de título

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres
 - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto
 - 3) Créditos de cada uno de los autores
 - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción
 - 2) Objetivos
 - 3) Material y métodos
 - 4) Resultados
 - 5) Conclusiones
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.
- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

TEXTO

- Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.

- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

RECONOCIMIENTOS

- Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

REFERENCIAS

- Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 15/Mar/12). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:
Vázquez LN, Ortiz J, Domínguez C, García F, Brea J, Falleiros ALH. Opinión de expertos sobre infecciones congénitas y perinatales. *Rev Enfer Infec Pediatr.* 2015; 28 (111):566-569.

Siete o más autores:
Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-59.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:
Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL et al. *Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases.* 7th ed. New York: Saunders; 2014.

Capítulos de libros:
Hardesty R, Griffith B. Combined heart-lung transplantation. In: Myerowitz PD. *Heart transplantation.* 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987. p. 125-140.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> (accesado 11/May/17)

Cuadros

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.
- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

Fotografías

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
En color: _____
- Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación

otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.

- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en La ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.
- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del National Research Council y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.
- Anotar en la Transferencia de Derechos de Autor que no hay conflicto de intereses.

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE AUTOR

Título del artículo:

Autor principal:

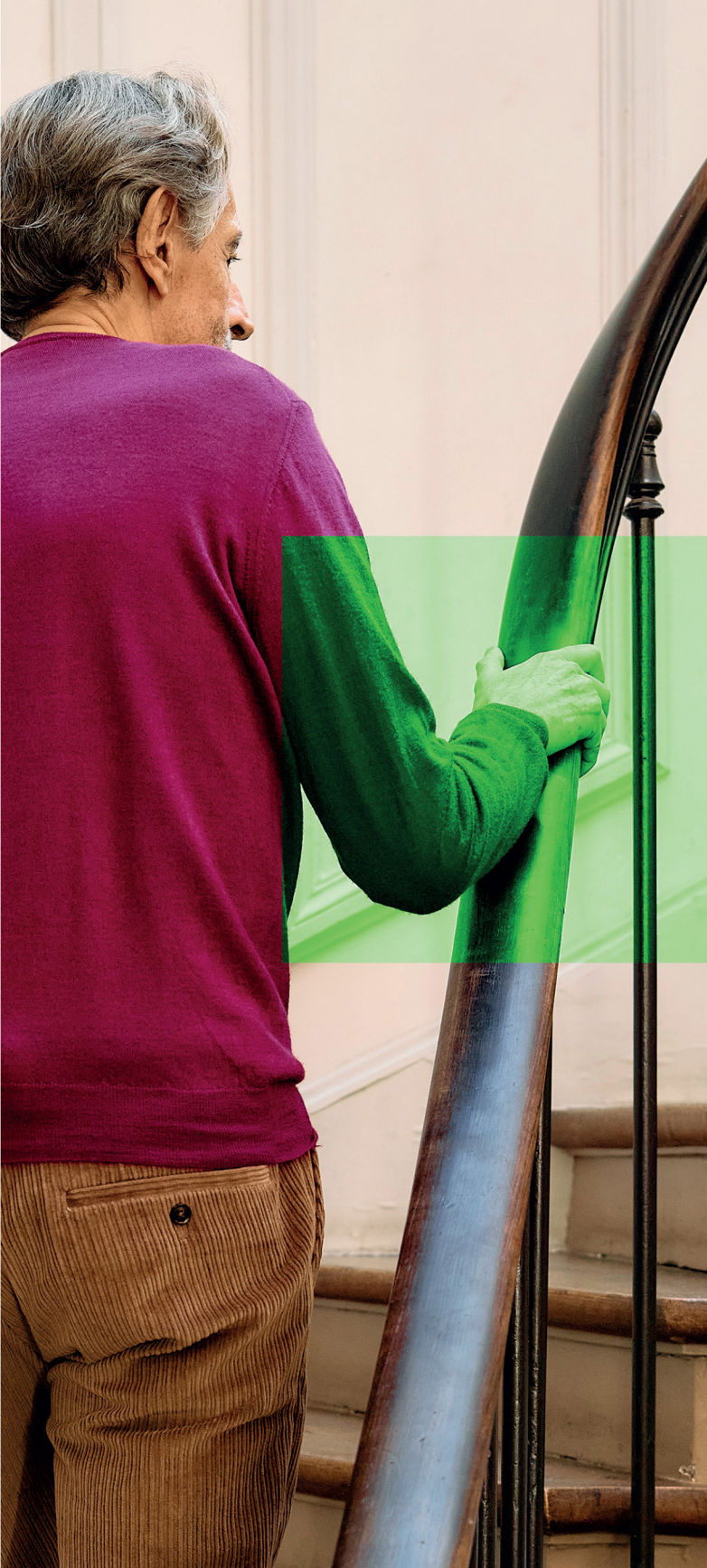
Coautores:

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado constituye un trabajo original y que no ha sido previamente publicado ni parcial ni totalmente. Asimismo, manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría**, los derechos de autor serán transferidos a la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría A.C.

Nombre y firma del autor principal y de todos los coautores:

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lugar y fecha:

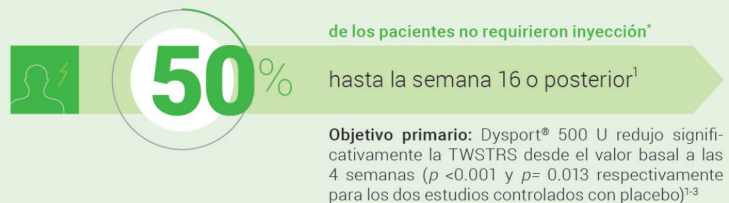


Más momentos para compartir

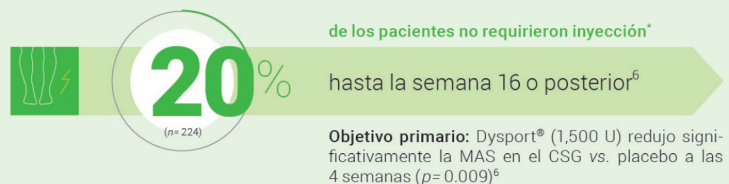
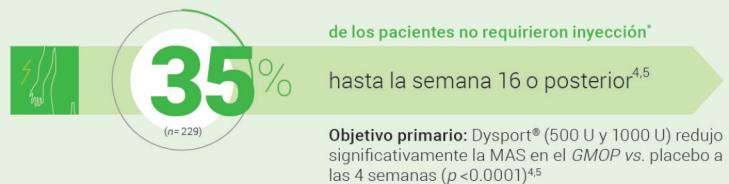
Con  **Dysport**[®]
TOXINA ABOBOTULÍNICA TIPO A
está en sus manos

Control duradero de síntomas

Distonía cervical



Espasticidad en adultos



Referencias: 1. Información Para Prescribir de Dysport[®]. 2. Truong D, et al. *Mov Disord.* 2005;20:783-91. 3. Truong D, et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(5):316-23. 4. Gracies J, et al. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):992-1001. 5. Gracies J, et al. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):245-54. 6. Gracies J, et al. *Neurology.* 2017;89(22):2245-53.

Abreviaturas: CSG: Complejo sóleo/gastrocnemio. MAS: Escala modificada de Ashworth. GMOP: Grupo muscular objetivo primario. U: Unidades Speywood de Dysport[®].

Favor de reportar a la Unidad de Farmacovigilancia/Departamento de Calidad de Ipsen cualquier sospecha de Reacción Adversa o Quejas de Producto que reciba en relación con nuestros productos, al Correo electrónico: pharmacovigilance.mexico@ipsen.com o Número celular: 55 36 60 77 75.

Número de Registro Sanitario: 218M2004 SSA IV Número de Aviso: 223300202X1617 Número de documento: DYS-MX-001086

 **IPSEN**
Innovation for patient care

